

iEJ[®]

International journal of endocrinology

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

МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

Том 16, № 7, 2020

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 16, № 7, 2020

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

7

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Берлітiон® 600 капсули не містять лактозу у складі³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тiоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тiоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тiоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тiоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тiоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921, РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803, РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908, РП № UA/6426/02/02.

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



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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгіколят (тип А), гліцериди довогланцового парцільної.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гілофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

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

Показання.

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

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

- Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

25 50

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250 500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000 100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 7, 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, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



mif.ua.com



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 7, 2020

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
rave189karpinskiy@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 26.11.2020 р., протокол № 3

Українською, англійською, російською мовами

Свідоцтво 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. 14,65
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-іє-111.

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

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

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

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

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

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

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, № 7, 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» (26.11.2020, Protocol № 3)

In Ukrainian, English, Russian

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 14,65
Circulation 3000. Order 2020-iej-111.*

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) | Urbanovych A.M. (Lviv) |
| Bolshova O.V. (Kyiv) | Khyzhniak O.O. (Kharkiv) |
| Bondarenko V.O. (Kharkiv) | Yuzvenko T.Yu. (Kyiv) |
| Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia) | Alimov A.V.
(Tashkent, Uzbekistan) |
| Vlasenko M.V. (Vinnytsia) | Dedov I.I.
(Moscow, Russia) |
| Gendeleka H.F. (Odesa) | Melnichenko G.A.
(Moscow, Russia) |
| Goncharova O.A. (Kharkiv) | Mokhort T.V.
(Minsk, Belarus) |
| Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk) | Sviridenko N.Yu.
(Moscow, Russia) |
| Zelinska N.B. (Kyiv) | Shestakova M.V.
(Moscow, Russia) |
| Ivashchuk O.I. (Chernivtsi) | Prof. Agaçi F.
(Tirana, Albania) |
| Karachentsev Yu.I. (Kharkiv) | Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv) | Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) |
| Kozakov O.V. (Kharkiv) | Prof. Holick M.
(Boston, USA) |
| Komisarenko Yu.I. (Kyiv) | Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal) |
| Korpachev V.V. (Kyiv) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Kravchun N.O. (Kharkiv) | Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Luchytskyi Ye.V. (Kyiv) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Mankovsky B.M. (Kyiv) | Prof. Tkáč I.
(Košice, Slovakia) |
| Mitchenko O.I. (Kyiv) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| Pasiechko N.V. (Ternopil) | Prof. Zimmet P.
(Melbourne, Australia) |
| 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) | |

Executive secretaries

*Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2020
© Zaslavsky O. Yu., 2020

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	9	Appeal of Editor-in-Chief	9
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

*Поворознюк В.В., Паньків І.В., Заверуха Н.В.,
Солоненко Т.Ю., Мусієнко А.С.*

Рівні маркерів метаболізму
кісткової тканини
(N-термінального пропептиду
проколагену I типу та β -термінального
телопептиду колагену I типу)
в жителів України
залежно від статі та віку

13

*V.V. Povoroznyuk, I.V. Pankiv, N.V. Zaverukha,
T. Yu. Solonenko, A.S. Musiienko*

Levels of bone turnover markers:
N-terminal propeptide
of type I procollagen
and carboxy-terminal telopeptide
of type I collagen
in Ukrainian population
of different age and gender

13

*Фурманова О.В., Зак К.П.,
Попова В.В., Тронько Н.Д.*

Лейкоцитарный состав и индекс
соотношения нейтрофилов и лимфоцитов
в крови у больных с впервые выявленным
сахарным диабетом 2-го типа
в зависимости от величины избыточной
массы тела/ожирения

24

*O.V. Furmanova, K.P. Zak,
V.V. Popova, M.D. Tronko*

Blood leukocyte composition
and neutrophil to lymphocyte
ratio in patients with newly
diagnosed type 2 diabetes
mellitus depending on the degree
of overweight/obesity

24

*Дорофеев А.Е., Чичула Ю.В., Дядик О.О.,
Даниленко А.Л., Аветисян І.Л.*

Можливості патогенетичного лікування
діабетичної гастропатії в пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу

32

*A.E. Dorofeyev, Yu.V. Chychula, E.A. Dyadyk,
A.L. Danylenko, I.L. Avetysyan*

Possibilities of pathogenetic
treatment of diabetic gastropathy
in patients with type 2 diabetes

32

*Місюра К.В., Єфіменко Т.І.,
Дунаєва І.П.*

Гормональні та гемодинамічні зміни
у міських мешканців середнього віку
з ожирінням залежно від рівня
артеріального тиску

40

*E.V. Misyura, T.I. Yefimenko,
I.P. Dunaieva*

Hormonal and hemodynamic
changes in middle-aged
urban residents with obesity
depending on blood pressure

40

Сорокман Т.В., Макарова О.В.

Соматичне та психічне здоров'я
дітей з ожирінням

51

T.V. Sorokman, O.V. Makarova

Somatic and mental health
of obese children

51

*Katherine Samaras, Steve Makkar,
John D. Crawford, Nicole A. Kochan,
Wei Wen, Brian Draper, Julian N. Trollor,
Henry Brodaty and Perminder S. Sachdev*

Застосування метформіну
асоціюється з уповільненням
погіршення когнітивних функцій
і зниженням частоти випадків
деменції в літніх людей
із цукровим діабетом 2-го типу:
Сіднейське дослідження
пам'яті і старіння 61

*Katherine Samaras, Steve Makkar,
John D. Crawford, Nicole A. Kochan,
Wei Wen, Brian Draper, Julian N. Trollor,
Henry Brodaty and Perminder S. Sachdev*

Metformin use is associated
with slowed cognitive
decline and reduced
incident dementia
in older adults
with type 2 diabetes
the Sydney Memory
and Ageing Study 61

Огляд літератури

Literature Review

Коритко О.О.

Наслідки дефіциту вітаміну D
під час вагітності та лактації 68

O.O. Korytko

Implications of vitamin D deficiency
during pregnancy and lactation 68

Каминский А.В.

Особенности применения
стандартизированных препаратов
лапчатки белой в лечении
тиреоидной патологии 73

A.V. Kaminskyi

Features of the use
of standardized preparations
of *Potentilla alba* in the treatment
of thyroid pathology 73

Тлустова Т.В.

Менеджмент пацієнтів
із цукровим діабетом і супутньою
неалкогольною жировою
хворобою печінки 77

T.V. Tlustova

Management of patients
with diabetes mellitus
and concomitant non-alcoholic
fatty liver disease 77

Паньків В.І.

Дефіцит вітаміну D та аутоімунні
захворювання щитоподібної залози:
взаємозв'язок і шляхи корекції
(огляд літератури й клінічні випадки) 83

V.I. Pankiv

Vitamin D deficiency
and autoimmune thyroid disease:
relationship and correction
(literature review and clinical cases) 83

Захарченко Т.Ф., Кравченко В.І.

Особенности врожденного та адаптивного
імунітету в патогенезі аутоімунних
захворювань щитоподібної залози.
Шляхи імуноткорекції
(частина 1) 91

T.F. Zakharchenko, V.I. Kravchenko

Peculiarities of innate and adaptive
immunity in the pathogenesis
of thyroid autoimmune diseases.
Immunocorrection
(part 1) 91

Сергієнко О.О., Сергієнко В.О.

Діабетична кардіоміопатія:
класифікація, інструментальні
методи діагностики 104

A.A. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko

Diabetic cardiomyopathy:
classification, instrumental
diagnostic methods 104

Зайцев М.А.

Інсулінома: підходи до діагностики
і тактика лікування 115

M.A. Zaitsev

Insulinoma: approaches to diagnosis
and treatment 115

Клінічний випадок**Clinical Case**

*Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.,
Ліщук О.З., Козловська Х.Ю.*

*A.M. Urbanovych, F.V. Laniush,
O.Z. Lishchuk, K.Yu. Kozlovska*

COVID-19:
новий етіологічний фактор
хвороби Грейвса? 120

COVID-19:
a new etiological factor
of Graves' disease? 120

Вимоги до оформлення статей 125

Requirements for the articles 125

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219004>

Шановні читачі!



Кількість хворих на COVID-19 зростає день у день. Вірус підібрався до близького кола кожного з нас. У когось захворювання перебігає відносно легко, у когось — дуже страшно, причому серед останніх нерідко бувають ті, хто за жодними параметрами в зону підвищеного ризику не потрапляв. Лікарні заповнені. Таке враження, що задихається половина країни. А друга половина — панікує. Та ось виходиш на вулицю, заходиш у супермаркет — і здається, ніби коронавірус — це просто поганий сон. Переважна більшість населення в кращому разі носить маски під носом, дистанції не дотримується. Чому? Рекомендації увімкнути здоровий глузд, дотримуватися дистанції і носити маски чують лише ті, хто і так це робить.

Сьогодні хотілося б обговорити з читачами доволі філософські теми. Відразу хотілося б відзначити, що мою думку не слід вважати істиною в цих питаннях,

це лише особиста, суб'єктивна думка. Передчуваю, що багато хто буде сперечатися й заперечувати, але коректні суперечки мені до вподоби, адже вони можуть прояснити багато, дозволяють розглянути питання з різних точок зору. При цьому завжди намагаюся дотримуватися принципу не сперечатися на теми політики, релігії, мови, орієнтації, адже такі суперечки несуть у собі загрозу руйнації. А поговоримо, шановні читачі, про критерії вибору доброго, грамотного лікаря.

На мою думку, лікар завжди повинен бути профілактично орієнтованим. Він не лише розповість про хворобу й методи її лікування, але й поінформує про профілактику ускладнень. За відсутності патології грамотний лікар скаже людині, що не знайшов у неї великих проблем зі здоров'ям, але тут же розповість, як залишатися здоровим і надалі. Безумовно, при цьому ми повинні мати повну інформацію про стан організ-

му. Лікар завжди прислухається до думки пацієнта (не завжди погоджуючись з ним), оскільки кожна людина може знати й розуміти свій організм. У людини, яка звернулася до лікаря, має виникнути відчуття, що лікарю не байдужий її стан. При цьому лікар завжди доступно пояснює про хворобу, її подальше лікування (лише політики можуть півгодини говорити, а про що — незрозуміло). Добрий лікар і сам дотримується своїх рекомендацій (правильно харчується, має фізичні навантаження тощо). І найголовніше, лікар, як і будь-який інший професіонал, повинен постійно вдосконалюватися. Стояти на місці означає рухатися назад. Лікар має бути психологом, він повинен знайти підхід, зуміти переконати, викликати повагу пацієнта. Добрий лікар ніколи не скаржиться (на зарплату, президента, нинішнього міністра, на погоду), адже в нього просто немає на це часу. Тому таких лікарів потрібно берегти й принаймні поважати. Безумовно, вірю в майбутнє нашої медицини, попри зусилля всіх псевдореформаторів. Мабуть, краще витратити свій час і сили тільки на те, що може дати конструктив.

На нещодавньому конгресі німецьких ендокринологів була висловлена думка (професор Корнеліус Больхеймер із клініки Рейн-Вестфальського університету в Ахені) стосовно необґрунтованого введення інсуліну, призначення препаратів гормонів щитоподібної залози й тестостерону людям похилого віку. Акцентувалося, що гормони як антивіковий метод є неефективними. На думку товариства німецьких ендокринологів, у минулому часто вважали, що зниження продукції гормонів у літньому віці є не лише наслідком старіння, але й до певної міри його причиною. Однак усі спроби затримати вікові процеси шляхом уведення статевих гормонів, соматотропіну, мелатоніну чи тестостерону виявлялися невдалими. І навіть більше, дослідження показали, що саме в літніх людей із цукровим діабетом, гіпофункцією щитоподібної залози або в чоловіків з низьким рівнем тестостерону призначення цих гормонів має відбуватися лише за показаннями. Найбільшою помилкою німецькі фахівці вважають призначення чоловікам похилого віку препаратів тестостерону. Наводиться аналогія між клімактеричним періодом у жінок і чоловічою андропаузою. Геріатр К. Больхеймер вважає це неправильним, адже в чоловіків клімаксу не буває. Утворення тестостерону справді зменшується з віком, але це відбувається не раптово, а поступово, і в кожного чоловіка по-своєму. У здорового 30-річного чоловіка може бути нижчий рівень тестостерону, ніж у здорового 80-річного. Також поки ще не з'ясовано, чи збільшується ризик виникнення інфаркту міокарда або інсульту внаслідок занадто ліберального призначення тестостерону. Отже, тестостерон не є препаратом вибору в геріатричній практиці.

Наступне зауваження стосується корекції цукрового діабету. У літніх людей інтенсивне лікування з прагненням до досягнення таких показників глікемії, як у молодих людей, може швидко призвести до розвитку гіпоглікемії. При гіпоглікемічних епізодах можливі серйозні падіння з переломами кісток, а зниження вмісту глюкози в головному мозку спричиняє розвиток

деменції, вказує професор К. Больхеймер. Йдеться про нічний рівень глюкози, тому, наприклад, рекомендований експертами показник повинен перебувати в діапазоні від 5,6 до 8,3 ммоль/л. Зрозуміло, це не означає, що літнім чоловікам не слід звертати увагу на вміст цукру, тестостерону чи інших гормонів у крові. Їх рівень рекомендується контролювати й оцінювати в специфічному й медичному контексті, актуальному для конкретного пацієнта. У віці понад 60 років при нормальному рівні вільного тироксину й наявності серцево-судинного захворювання цілком допускається рівень тиреотропного гормону 7,0 мМО/л. Слід пам'ятати, що призначення препаратів левотироксину таким людям без клініки гіпотиреозу («полікувати анализи») може збільшити потребу міокарда в кисні, частоту серцевих скорочень і навіть спричинити пароксизм фібриляції передсердь.

На тему моїх сьогоднішніх роздумів наштовхнули численні звернення людей з певними проблемами. Оскільки я часто пишу про цукровий діабет, патологію щитоподібної залози, ускладнення й прояви цих процесів у нашому організмі, то дуже часто приходять повідомлення й листи з результатами показників тиреоїдного функціонального стану, рівня антитіл, глікованого гемоглобіну, висновки ультразвукового дослідження. Адресат зазвичай просить подивитися його анализи й призначити лікування. При цьому важливо, щоб кожен отримав адекватну відповідь (на яку сподівається), а не образи («не лікую анализи»). Дуже хочеться допомогти, але це в даному випадку неможливо.

Ми надаємо допомогу конкретній людині з певними проблемами і лікуємо не анализи. Ті самі анализи в одного пацієнта можуть вимагати обов'язкового прийому медикаментів, а в іншого — вказувати на необхідність просто відкоригувати спосіб життя. І тут іти-меться про клінічне мислення лікаря: фахівець складає дані опитування хворого, ознаки, виявлені при ретельному клінічному огляді, результати аналізів, обстежень в одне ціле, одну загальну картину, яку слід ретельно проаналізувати й зробити висновки. Що потрібно лікувати, а що краще не чіпати, щоб не нашкодити? При цьому врахувати всі особливості, включно з характером і способом життя людини, яка звернулася по допомогу. Визначити, які ще ризики наявні в цієї конкретної людини. Отже, без огляду пацієнта й повної інформації про його стан неможливо призначити відповідне лікування. Ідеологія менеджменту цукрового діабету, гіпотиреозу та інших хронічних неінфекційних захворювань полягає насамперед в покращанні якості життя хворих, забезпеченні повноцінного життя.

З плином років більш чітко відчуваємо, наскільки обмежений наш ресурс. Але проблема в тому, що ресурс цей починає закінчуватися, коли ми усвідомлюємо проблему. Тому важливо прийняти за аксіому: здоров'я не безмежне. Тому щоденно необхідно поповнювати цей ресурс. І перш ніж витратити, подумайте, наскільки воно того варто. Будьте раціональним господарем свого життя. Розпочніть свій проект під назвою «Раціональне використання свого життя». Намагайтеся зменшити час перебування перед телевізором. Доведено, що люди, які приділяють перегляду телепередач

понад дві години на день, частіше страждають від серцево-судинних захворювань і мають меншу тривалість життя. З іншого боку, якщо ви проводите з друзями понад годину-дві на день, тривалість життя зростає. Я не кажу про вплив фізичної активності на тривалість життя, оскільки вона залишається лідером зі збільшення тривалості й покращання якості життя. Ідеться про дозвілля. Останніми роками частка соціальних мереж у заповненні вільного часу збільшилася. Кожен з нас часто відкриває «Фейсбук» і таке інше перед сном. Тут є багато позитивних моментів: можна бути в курсі подій у близьких і друзів, дізнатися багато цікавого, познайомитися з незвичайними людьми. Основний принцип — залишати в друзях тільки позитивних людей, з близькими або неординарними поглядами на життя. Порада: для психологічного й емоційного здоров'я (а це не менш важливий компонент, ніж, наприклад, фізичне здоров'я), не роздумуючи, видаляйте з друзів негативних людей. Людей, які влаштовують суперечки й скандали на тему політики, релігії, мови, орієнтації тощо, людей, які засуджують і критикують.

Частіше підписуйтеся на тих людей, які читають, дізнаються щось нове, із захопленням та азартом говорять про свою справу, професіоналів у своїй галузі. На завзятих мандрівників і романтиків. На людей, які випромінюють радість життя і впевненість у майбутньому. Адже не дарма кажуть, що оточення формує нас і наше життя. Любіть життя і позитив, не забивайте ефір і простір негативними думками й ниттям. Людина так влаштована, що відчуває злети й падіння. Просто хтось концентрується на першому, а хтось — на другому. Якщо ви прокинулися вранці й не відчули апетиту до життя, вибачте собі це. Згадайте, скільки всього доброго зробили, і ніколи не порівнюйте себе з іншими. Займіться профілактикою нудьги: більше рухайтесь, спілкуйтеся з приємними людьми, видаляйте з життя токсичних людей, більше бувайте на свіжому повітрі, читайте хороші книги й вірте в себе.

Вітання читачам з мальовничого закруту Дністра в Заліщиках!

Через світову коронавірусну пандемію експерти туристичної галузі прогнозують зростання внутрішнього туризму. І дійсно, не обов'язково їхати за кордон, щоб побачити розкішну архітектуру й мальовничі місця, від яких захоплює дух. Усе це є тут, у різних куточках України.

По Дністру тривалий час проходив кордон: колись він відокремлював Річ Посполиту від Молдови, а потім, по суті, від Туреччини, що підпорядкувала собі останню. У міжвоєнні роки Дністер розділяв Польщу й Румунію, і вже в наш час — територію Тернопільської і Чернівецької областей. Завдяки високим скелястим стінкам каньйону, що оточують місто з трьох боків, клімат тут майже середземноморський. Дивлячись на численні фото 1930-х років, на яких зображено впорядковані пляжі, щасливих курортників, які засмагають і купаються (тоді, до створення водосховища, вода в Дністрі була прозорою), прогулянкові катери, елегантні вілли й пансіонати, важко повірити, що все існувало



тут, у Заліщиках — нині, на початку XXI століття, пересічному провінційному містечку.

Одна з трьох найбільших рік України бере початок у Карпатах і, подолавши шлях у 1362 км по Україні й Молдові, впадає в Чорне море. Вражає Дністровський каньйон — з його стрімкими меандрами, урвистими скелястими берегами, густими лісами, каскадами водоспадів і культовими печерами. Дністровський каньйон є одним з найдовших у Європі (майже 250 км). Більше того, більшість приток Дністра (Стрипа, Серет, Збруч та ін.) утворюють свої мініканьйончики, надаючи цілому регіону унікального шарму й ексклюзивності. Довжина найбільших закрутів ріки сягає 25 км, а ширина перешийків часом не перевищує 2–3 км. Каньйон належить до семи природних чудес України.

Лише подорожуючи Дністровським каньйоном по воді, можна побачити його найбільші дива й відчути себе поза цивілізацією. Дністер в'ється тут, наче розлучена змія, один закрут йде за іншим. То правий, то лівий берег набуває вигляду скельної стінки. Подекуди високий берег вкриває густий листяний ліс, з якого тут і там раптом виринають скелі з чорними отворами загадкових гrotів. А інколи обидва лісисті береги амфітеатром здіймаються понад річкою, і так триває декілька кілометрів. Повсюди на берегах тягнуться скельні стінки, змушуючи забути, що це подорож нашим рідним, українським Дністром, який петляє не гірше від знаменитої річки Колорадо в США.

З побажаннями читачам спілкування з людьми, які провадять здоровий спосіб життя,




*головний редактор професор,
експерт МОЗ України з ендокринології,
член Національної спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків* ■

Айглімет

vildagliptin+metformin

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС



-  **Вплив на декілька патофізіологічних механізмів***
-  **Терапевтично оптимальна комбінація дозувань**
-  **Надійний комплаєнс**



*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ®

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформіну гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ А10В D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимальній переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати

для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникли при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінзалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** №UA/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. №2032). **Р.П.** №UA/18310/01/01 (наказ МОЗ УКРАЇНИ від 17 вересня 2020 р. №2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника «Оман Фармасьютикал Продактс Компані ЛЛС», Оман).

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції із медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/12/2020/АЙМ/Л/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



Поворознюк В.В.¹, Паньків І.В.², Заверуха Н.В.¹, Солоненко Т.Ю.¹, Мусієнко А.С.¹
¹ ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

² ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Рівні маркерів метаболізму кісткової тканини (N-термінального пропептиду проколагену I типу та β-термінального телопептиду колагену I типу) в жителів України залежно від статі та віку

Резюме. Метою дослідження є визначення рівня N-термінального пропептиду проколагену I типу (PINP) і карбокситермінального телопептиду колагену I типу (β-CTX) та їх взаємозв'язку в сироватці крові в здорового населення України різного віку та статі. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 3850 осіб віком 20–89 років (3351 жінка (середній вік 59,05 ± 13,89 року) та 499 чоловіків (49,17 ± 15,8 року)). Усіх учасників розподілили за віком відповідно до геронтологічної класифікації на 4 групи: молодий вік — 20–44 роки, середній — 45–59 років, літній — 60–74 роки та старечий вік — 75–89 років, а також на 7 груп за десятиріччями: від 20 до 89 років. Концентрацію β-CTX та PINP у сироватці крові визначали методом електрорхемилюмінесцентного імуноаналізу ECLIA на аналізаторі cobas e 411. **Результати.** Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність β-CTX та PINP у чоловіків ($F = 6,64$, $p < 0,001$, та $F = 4,93$, $p < 0,001$) і жінок ($F = 16,17$, $p < 0,001$, та $F = 10,46$, $p < 0,001$). У жінок за критерієм Шеффе виявили вірогідно вищий рівень β-CTX у групі 80–89 років порівняно із групами 20–29 років ($p = 0,01$), 30–39 років ($p < 0,001$), 40–49 років ($p < 0,001$), 50–59 років ($0,52 \pm 0,27$, $p = 0,002$), 60–69 років ($p = 0,001$) та 70–79 років ($p = 0,04$). Показники PINP у групі 80–89 років також були вірогідно вищими порівняно із групами 30–39 років ($p < 0,001$), 40–49 років ($p < 0,001$), 50–59 років ($p = 0,009$), 60–69 років ($p = 0,002$) та 70–79 років ($p = 0,02$). У чоловіків виявили вірогідне зниження концентрації β-CTX у групах: 30–39 років ($p = 0,02$), 40–49 років ($p < 0,001$), 50–59 років ($p = 0,01$) та 60–69 років ($p = 0,001$) порівняно із групою 20–29 років. Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 років ($p < 0,001$) та 50–59 років ($p = 0,03$) порівняно із групою 20–29 років. За результатами дослідження, коефіцієнт кореляції між показниками концентрації PINP та β-CTX змінюється залежно від віку та статі. Найвищі коефіцієнти кореляції серед обох статей спостерігалися у вікових групах 40–49 (жінки: $r = 0,74$; чоловіки: $r = 0,64$) та 50–59 (жінки: $r = 0,74$; чоловіки: $r = 0,66$) років; найнижчі коефіцієнти кореляції в жінок спостерігалися у віковій групі 20–29 ($r = 0,63$) та 70–79 ($r = 0,65$) років; у чоловіків ($r = 0,53$) віком 20–29 та 70–79 років. **Висновки.** Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність β-CTX та PINP у сироватці крові в чоловіків і жінок. Найвищий зв'язок між концентраціями β-CTX та PINP за коефіцієнтом кореляції спостерігався в групах 40–49 та 50–59 років серед обох статей. Отримані результати можуть бути використані в практично здорових чоловіків і жінок України як референтні, а в майбутньому будуть необхідними для вивчення метаболізму кісткової тканини при вторинному остеопорозі та його ускладненнях.

Ключові слова: маркери метаболізму кісткової тканини; карбокситермінальний телопептид колагену I типу (β-CTX); N-термінальний пропептид проколагену I типу (PINP); вік; стать

Вступ

Остеопороз (ОП) — найпоширеніше метаболічне захворювання кісткової тканини (КТ) у цілому світі, яке разом з його ускладненнями є найважливішою проблемою громадського здоров'я [1]. Протягом останнього десятиліття зріс попит на визначення рівнів маркерів метаболізму КТ з метою клінічної оцінки ефективності лікування та ранньої діагностики ОП [2–4]. Сучасні літературні дані виступають за те, що, крім вищезазначеного, маркери формування та руйнування КТ є найбільш інформативними для моніторингу прихильності до застосування остеотропної терапії, а також у прогнозуванні втрати КТ та ризику розвитку переломів [5]. Це, у свою чергу, сприяє своєчасним впровадженням змін у стратегії лікування та ведення пацієнта з точки зору забезпечення максимальної користі для нього [6]. Часто симптоми ОП відсутні до моменту настання першого перелому [7], тому існує висока необхідність його ранньої діагностики та проведення превентивних заходів.

З метою прогнозування ризику переломів та моніторингу за лікуванням ОП Міжнародна фундація остеопорозу (International Osteoporosis Foundation — IOF) та робоча група стандартів маркерів кісткової тканини Міжнародної федерації клінічної хімії (International Federation of Clinical Chemistry Bone Marker Standards Working Group — IOF-IFCC) рекомендують визначення в сироватці крові рівня двох маркерів метаболізму КТ: N-термінального пропептиду проколагену I типу (PINP) та β -термінального телопептиду колагену I типу (β -CTX) [8]. PINP є показником активності остеобластів, маркером формування КТ, який утворюється під час синтезу колагену I типу, а β -CTX відображає активність остеокластів, є маркером резорбції КТ та утворюється під час розпаду колагену I типу [9, 10].

Оскільки рівні маркерів метаболізму КТ варіюють через значну кількість ендогенних та екзогенних факторів, вищезгадані організації запропонували єдиний стандарт підготовки пацієнтів до забору крові та створили рекомендації для проведення аналізу зразків крові з метою зменшення міжлабораторної варіабельності показників [5, 8]. Концентрацію маркерів можна визначати як у крові, так і в сечі, проте мінливість сироваткових маркерів є значно нижчою [11].

Визначення рівнів маркерів формування та резорбції КТ на сучасних аналізаторах є доволі простим у своєму виконанні. Крім того, ці тести є доступними в лабораторіях більшості населених пунктів України, чого не можна сказати про золотий стандарт діагностики ОП — двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА), а денситометрів в Україні нараховується близько двадцяти п'яти.

Метою нашого дослідження було визначення рівня PINP та β -CTX та їх взаємозв'язку в сироватці крові в здорового населення України різного віку та статі.

Матеріали та методи

У відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу було обстежено 3850 осіб віком 20–89 років, яким визначали концентрацію маркерів метаболізму КТ: PINP та β -CTX у сироватці крові. Серед них було 3351 особа жіночої статі (середній вік $59,05 \pm 13,89$ року) та 499 чоловіків ($49,17 \pm 15,80$ року).

Усіх включених в обстеження осіб поділили відповідно до геронтологічної класифікації віку (табл. 1) на 4 групи: молодий вік — 20–44 роки, середній — 45–59 років, літній — 60–74 роки та старечий вік — 75–89 років, і на 7 груп — за віком за десятиріччями: від 20 до 89 років (табл. 2).

У дослідженні брали участь особи, які в згаданих вище медичних установах отримали діагностичні процедури вперше (а саме первинне визначення концентрації PINP та β -CTX у сироватці крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу ECLIA на аналізаторі cobas e 411) та за наявності підписаної ними інформованої згоди про участь у дослідженні. Жоден пацієнт не приймав остеотропні препарати, за виключенням кальцію та вітаміну D в анамнезі. Дослідження проводили натще, після нічного голодування, в проміжку часу між 7.30 та 10.00, уникаючи напередодні тяжких фізичних навантажень, відповідно до рекомендацій IOF та IOF-IFCC 2017 року про стандартизований підхід до підготовки забору крові в пацієнтів та обробки зразків крові для уникнення міжлабораторної варіабельності отриманих показників [8].

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів відповідно до геронтологічної класифікації віку

Стать \ Вік, роки	20–44	45–59	60–74	75–89
Жінки, кількість осіб	527	1030	1367	427
Чоловіки, кількість осіб	208	151	108	32

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за десятиріччями

Стать \ Вік, роки	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
Жінки, кількість осіб	142	245	315	855	978	684	132
Чоловіки, кількість осіб	58	95	116	90	75	54	11

Не включали в дослідження пацієнтів з наявною супутньою патологією, що впливає на метаболізм КТ, осіб з високо- та низькоенергетичними переломами кісток різної локалізації протягом останніх 12 місяців, тих, які приймають антиостеопоротичні препарати, вагітних і жінок у періоді лактації.

Кров центрифугували у вакуумних пробірках з розподільчим гелем. Зазвичай аналіз зразків проводився в день забору або зберігали сироватку при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ з подальшим виконанням дослідження впродовж трьох діб після забору.

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

Проведення дослідження було схвалено локальним науковим етичним комітетом ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 5 від 17.05.2017). Кожний учасник отримував докладну інформацію про проведення дослідження й давав письмову інформовану згоду.

Статистичний аналіз здійснювали з використанням програми Statistica 10.0. Нормальність розподілу отриманих даних визначали за критерієм Колмогорова — Смирнова. Результати статистичного аналізу подані у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє значення, SD — стандартне відхилення. Різницю показників вважали вірогідною за умови $p < 0,05$. Вплив віку, статі на варіабельність показника PINP та β -СТХ встановлювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою тесту Шеффе. Взаємозв'язок між віком, статтю, рівнем PINP та β -СТХ у сироватці крові визначали методом лінійної регресії.

Результати

У результаті проведеного дослідження виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність β -СТХ та PINP у сироватці крові в чоловіків ($F = 6,64$, $p < 0,001$, та $F = 4,93$, $p < 0,001$) і жінок ($F = 16,17$, $p < 0,001$, та $F = 10,46$, $p < 0,001$) (табл. 3, рис. 1).

Під час проведення оцінки міжгрупових відмінностей у жінок за критерієм Шеффе (рис. 1А) виявили вірогідно нижчий рівень β -СТХ у вікових групах 20–29 років ($p = 0,01$), 30–39 років ($p < 0,001$), 40–49 років ($p < 0,001$), 50–59 років ($0,52 \pm 0,27$, $p = 0,002$), 60–69 років ($p = 0,001$) та 70–79 років ($p = 0,04$) порівняно із групою 80–89 років. Разом із цим концентрація β -СТХ була вірогідно нижчою в осіб віком 30–39 років і 40–49 років порівняно з особами віком 50–59 років ($p < 0,001$ та $p < 0,001$), 60–69 років ($p < 0,001$ та $p < 0,001$), 70–79 років ($p < 0,001$ та $p < 0,001$) і 80–89 років ($p < 0,001$ та $p < 0,001$).

Під час вивчення міжгрупових відмінностей PINP виявили вірогідне зниження його рівня в жінок віком 30–39 років ($p < 0,001$), 40–49 років ($p < 0,001$), 50–59 років ($p = 0,009$), 60–69 років ($p = 0,002$) та 70–79 років ($p = 0,02$) порівняно з віковою групою 80–89 років. У вікових групах 30–39 років ($p < 0,001$), 40–49 років ($p = 0,002$) рівень PINP був вірогідно нижчим у порівнянні з жінками 20–29 років. У групі 50–59 років спостерігалось підвищення його концентрації до $52,63 \pm 25,00$ нг/мл, що виявилось вірогідно вищим порівняно із групою 30–39 років, — $45,12 \pm 19,69$ нг/мл ($p = 0,009$). Крім того, в групі 30–39 років рівень маркера формування КТ був вірогідно нижчим у порівнянні з групами 60–69 ($p = 0,03$) та 70–79 років ($p = 0,008$).

Під час проведення оцінки міжгрупових відмінностей за критерієм Шеффе в чоловіків (рис. 1Б) виявили вірогідне зниження концентрації β -СТХ у групах: 30–39 років ($p = 0,02$), 40–49 років ($p < 0,001$), 50–59 років ($p = 0,01$) та 60–69 років ($p = 0,001$) у порівнянні з групою 20–29 років. Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 років ($p < 0,001$) та 50–59 років ($p = 0,03$), у порівнянні з групою 20–29 років.

За результатами дослідження, коефіцієнт кореляції між показниками концентрації PINP та β -СТХ змінюється залежно від віку та статі (табл. 4). Найвищі коефіцієнти кореляції серед обох статей спостерігалися у вікових групах 40–49 (жінки: $r = 0,74$; чоловіки: $r = 0,64$) та 50–59 (жінки: $r = 0,74$; чоловіки: $r = 0,66$) років; найнижчі коефіцієнти кореляції в жінок спостерігалися у віковій групі 20–29 ($r = 0,63$) та 70–79 ($r = 0,65$) років; у чоловіків ($r = 0,53$) віком 20–29 і 70–79 років.

Таблиця 3. Рівень PINP і β -СТХ у сироватці крові в жінок і чоловіків різного віку

Вік, роки	Жінки				Чоловіки			
	Середній вік, років	Кількість осіб, n	Рівень PINP, нг/мл	Рівень β -СТХ, нг/мл	Середній вік, років	Кількість осіб, n	Рівень PINP, нг/мл	Рівень β -СТХ, нг/мл
20–29	25,57 \pm 2,57	142	59,77 \pm 24,69	0,500 \pm 0,218	25,19 \pm 2,62	58	62,81 \pm 24,43	0,673 \pm 0,227
30–39	35,03 \pm 2,82	245	45,12 \pm 19,69	0,413 \pm 0,226	34,59 \pm 2,89	95	53,81 \pm 21,77	0,526 \pm 0,239
40–49	45,05 \pm 2,80	315	48,07 \pm 22,80	0,431 \pm 0,235	44,59 \pm 2,63	116	44,84 \pm 17,76	0,469 \pm 0,184
50–59	55,36 \pm 2,72	855	52,63 \pm 25,00	0,515 \pm 0,263	54,73 \pm 2,68	90	48,46 \pm 19,96	0,517 \pm 0,225
60–69	64,10 \pm 2,74	978	51,78 \pm 25,14	0,513 \pm 0,264	63,75 \pm 2,66	75	49,25 \pm 28,27	0,458 \pm 0,242
70–79	73,95 \pm 2,73	684	52,90 \pm 25,97	0,536 \pm 0,264	73,98 \pm 2,88	54	55,16 \pm 25,22	0,571 \pm 0,269
80–89	82,27 \pm 2,38	132	62,32 \pm 31,28	0,626 \pm 0,331	83,09 \pm 2,95	11	48,94 \pm 34,93	0,565 \pm 0,321
Усі	52,13 \pm 25,17	3351	50,85 \pm 26,25	0,507 \pm 0,263	49,17 \pm 15,80	499	51,16 \pm 23,04	0,524 \pm 0,237

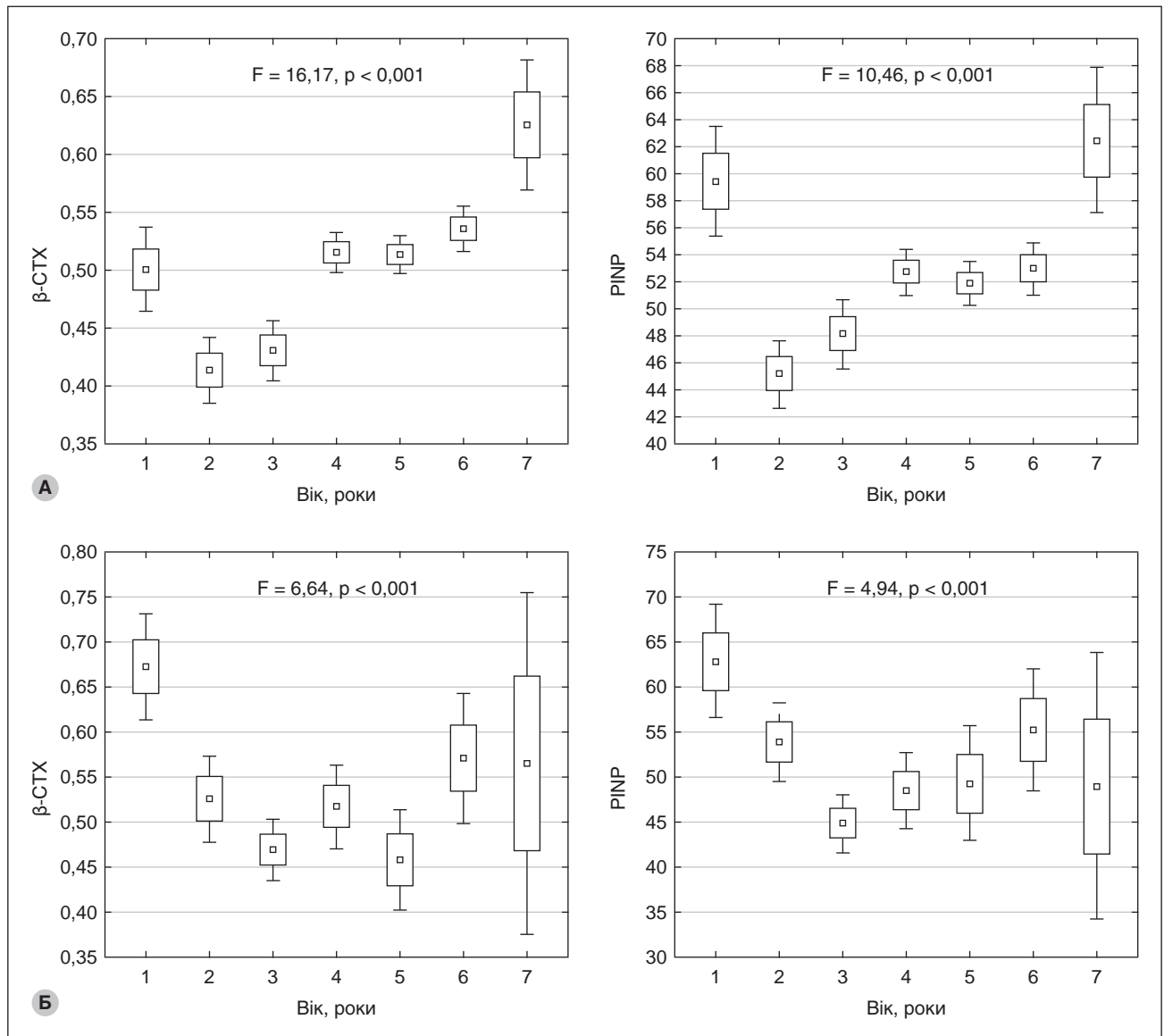


Рисунок 1. Рівень β -СТХ та PINP у сироватці крові в жінок і чоловіків різного віку відповідно до розподілу за десятиріччями: А — жінки, Б — чоловіки. 1 — особи віком 20–29 років; 2 — 30–39 років; 3 — 40–49 років; 4 — 50–59 років; 5 — 60–69 років; 6 — 70–79 років; 7 — 80–89 років

Таблиця 4. Рівняння лінійної регресії в чоловіків і жінок залежно від віку

Вік, роки	Жінки						Чоловіки					
	n	$y \pm ax$	R(xy)	r^2	t	p	n	$y \pm ax$	R(xy)	R^2	t	p
20–29	142	$y = 0,17 + 0,006 \times x$	0,63	0,40	9,6	< 0,001	58	$y = 0,37 + 0,005 \times x$	0,53	0,28	4,6	< 0,001
30–39	245	$y = 0,04 + 0,008 \times x$	0,72	0,51	16	< 0,001	95	$y = 0,2 + 0,006 \times x$	0,56	0,31	6,5	< 0,001
40–49	315	$y = 0,06 + 0,008 \times x$	0,74	0,55	19,4	< 0,001	116	$y = 0,17 + 0,007 \times x$	0,64	0,41	8,9	< 0,001
50–59	855	$y = 0,1 + 0,007 \times x$	0,74	0,54	31,7	< 0,001	90	$y = 0,16 + 0,007 \times x$	0,66	0,44	8,2	< 0,001
60–69	978	$y = 0,13 + 0,007 \times x$	0,70	0,49	30,4	< 0,001	75	$y = 0,19 + 0,005 \times x$	0,64	0,40	7	< 0,001
70–79	684	$y = 0,19 + 0,007 \times x$	0,65	0,42	22,3	< 0,001	54	$y = 0,26 + 0,006 \times x$	0,53	0,28	4,5	< 0,001
80–89	132	$y = 0,13 + 0,008 \times x$	0,75	0,85	13	< 0,001	11	$y = 0,3 + 0,01 \times x$	0,85	0,72	4,8	< 0,001

Примітки: x — N-термінальний пропептид проколагену I типу; y — карбокситермінальний телопептид колагену I типу; n — кількість пацієнтів; $R(xy)$ — коефіцієнт кореляції; R^2 — коефіцієнт детермінації; t — критерій Ст'юдента.

За результатами регресійного аналізу в жінок (рис. 2А) виявлено вірогідне зростання рівня β -СТХ разом із підвищенням концентрації PINP у сироватці крові ($p < 0,001$). У чоловіків (рис. 2Б) також спостерігали вірогідний значний позитивний зв'язок між концентраціями β -СТХ та PINP ($p < 0,001$).

Провівши регресійний аналіз концентрації β -СТХ та PINP у групах, розподілених за геронтологічною класифікацією віку в жінок (рис. 3А), виявили вірогідний позитивний сильний зв'язок у групах 20–44 роки ($r = 0,71$, $p < 0,01$) та 45–59 років ($r = 0,74$, $p < 0,01$), значної сили — у групах 60–74 роки ($r = 0,69$, $p < 0,01$) і 75–89 років ($r = 0,67$, $p < 0,01$).

У чоловіків (рис. 3Б) виявили вірогідний позитивний значної сили зв'язок у групах: 20–44 роки ($r = 0,58$, $p < 0,01$), 45–59 років ($r = 0,69$, $p < 0,01$), 60–74 роки ($r = 0,59$, $p < 0,01$) та 75–89 років ($r = 0,65$, $p < 0,01$).

Обговорення

У КТ постійно проходять анаболічні та катаболічні процеси. Остецити — зрілі клітини, які утворюються з остеобластів при формуванні КТ та виробляють компоненти міжклітинної речовини.

Остеокласти — багатоядерні клітини КТ, які здатні резорбувати міжклітинну речовину, в результаті чого кальцій переходить з КТ в кров з подальшим утворенням лакун (заглиблень) у кісткових пластинках. Остеокласти прикріплюються до остеону, що оточує центральний канал і, за своєю суттю, є шаром компактної КТ, який виділяє колагеназу й інші ферменти.

Остеобласти — це зрілі клітини КТ, які відповідають за її формування й окостеніння. Вони виробляють органічну частину матриксу КТ, остеоїд, який складається переважно з колагену І типу й забезпечує мінералізацію остеоїдного матриксу [12].

КТ — одна з видів сполучної тканини, для якої характерна висока мінералізація міжклітинної речовини [13]. Ключовим елементом органічної складової КТ

є колаген. Він синтезується у фібробластах у вигляді неактивного попередника — проколагену, який накопичується в секреторних пухирцях і секретується в міжклітинну речовину. Поза клітиною від проколагену в результаті дії специфічних протеаз у неспіральных сегментах відщеплюються кінцеві фрагменти (N- та C-кінцеві пропептиди) й утворюється тропоколаген (рис. 5) [14]. Наступним етапом є збирання колагенових фібрил з утворенням ковалентних зв'язків (зшивок) [13, 15].

Зв'язування молекул тропоколагену за допомогою водневих зв'язків призводить до утворення протофібрил та в подальшому мікрофібрил, які разом із глікозаміногліканами та глікопротеїнами, що секретуються фібробластами, утворюють колагенові фібрили, що утворюють колагенові волокна [10, 11]. У мінералізованих тканинах щілини між молекулами тропоколагену заповнені кристалами апатитів [10].

Структурною одиницею колагену є тропоколаген, який складається із трьох поліпептидних альфа-ланцюгів, що закручуються в спіраль (рис. 4). Кожен виток спіралі складається із трьох амінокислотних (АК) залишків, основними серед яких є гліцин, пролін або 4-гідроксипролін, у незначній кількості — глютамін, метіонін та інші АК. Альфа-ланцюг колагену є лівозакрученою спіраллю. Три такі спіралі разом закручуються в праву суперспіраль. Залежно від комбінації АК у альфа-ланцюга формуються різні типи колагену, й, відповідно, вони розташовуються в певних органах і системах [16].

Позаклітинне перетворення проколагену перед об'єднанням у колагенові волокна включає відділення аміно-N- й карбокси-C-кінцевих фрагментів пептидів під час перетворення проколагену в колаген за допомогою специфічних протеаз. Відділені C- та N-кінцеві фрагменти є пропептидами проколагену І типу (PICP та PINP), які потрапили в міжклітинну рідину та кровотік [17]. PINP для клінічного використання є більш показовим, ніж PICP, оскільки він,

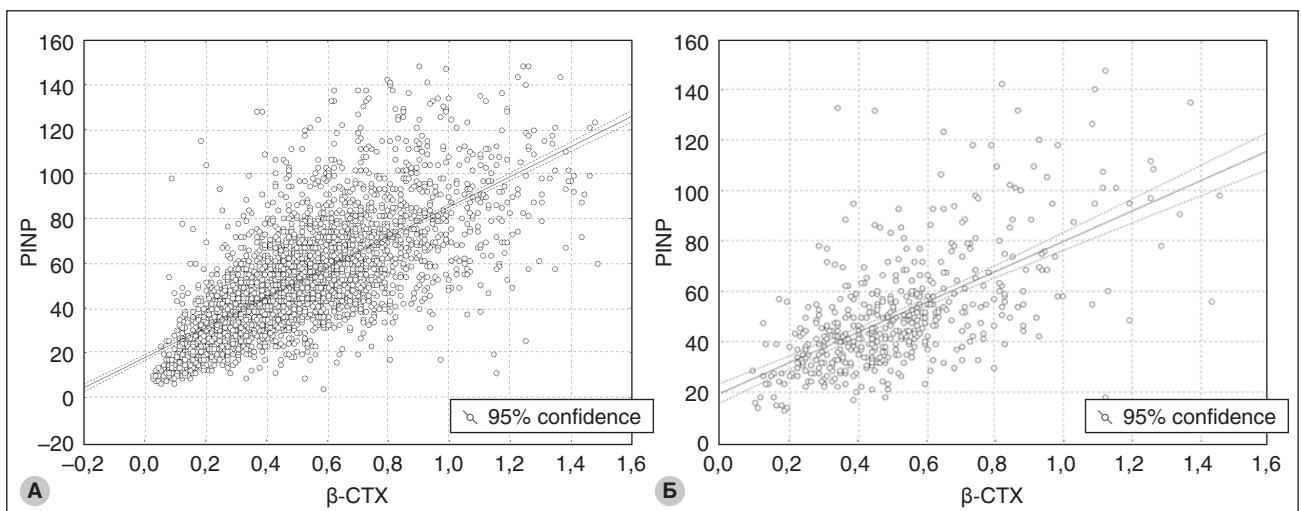


Рисунок 2. Регресійний зв'язок рівнів PINP та β -СТХ у сироватці крові: А — жінки, Б — чоловіки

Примітки: А — $PINP \text{ (нг/мл)} = 19,594 + 60,23 \times \beta\text{-СТХ (нг/мл)}$, $r = 0,62$, $t = 17,63$, $p < 0,001$; Б — $PINP \text{ (нг/мл)} = 17,931 + 67,44 \times \beta\text{-СТХ (нг/мл)}$, $r = 0,7$, $t = 57,5$, $p < 0,001$

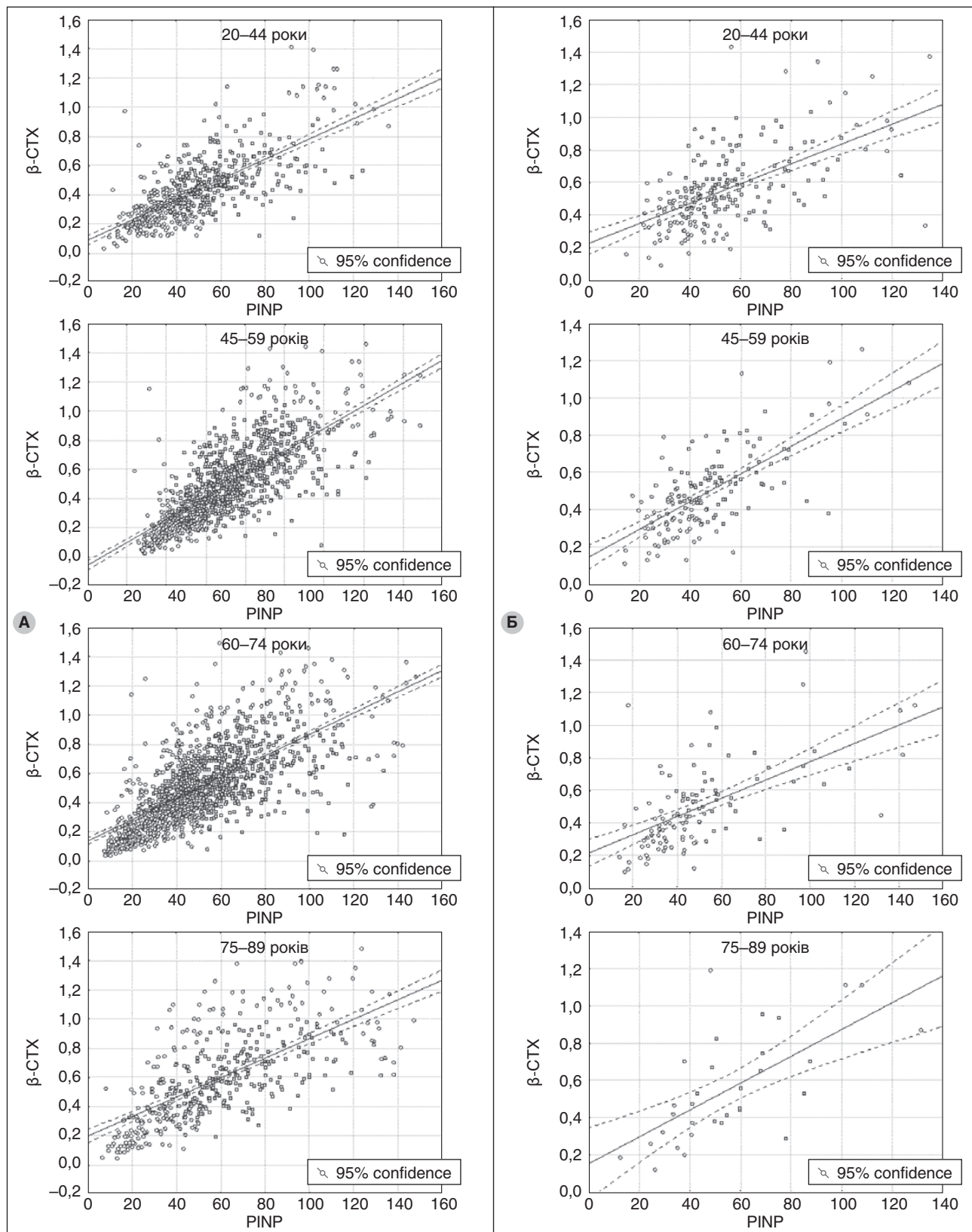


Рисунок 3. Регресійний зв'язок рівнів PINP та β -СТХ у сироватці крові відповідно до розподілу за геронтологічною класифікацією віку: А — жінки, Б — чоловіки

Примітки: А — 20–44 роки: β -СТХ (нг/мл) = $0,09 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,71$, $t = 23$, $p < 0,001$; 45–59 років: β -СТХ (нг/мл) = $0,1 + 0,008 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,74$, $t = 34,8$, $p < 0,001$; 60–74 роки: β -СТХ (нг/мл) = $0,14 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,69$, $t = 35,2$, $p < 0,001$; 75–89 років: β -СТХ (нг/мл) = $0,2 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,67$, $t = 18,6$, $p < 0,001$. Б — 20–44 роки: β -СТХ (нг/мл) = $0,23 + 0,006 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,58$, $t = 10,2$, $p < 0,001$; 45–59 років: β -СТХ (нг/мл) = $0,1 + 0,007 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,69$, $t = 11,6$, $p < 0,001$; 60–74 роки: β -СТХ (нг/мл) = $0,21 + 0,006 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,59$, $t = 7,6$, $p < 0,001$; 75–89 років: β -СТХ (нг/мл) = $0,2 + 0,006 \times \text{PINP (нг/мл)}$, $r = 0,59$, $t = 7,6$, $p < 0,001$.

на відміну від PINP, очищується рецепторами манози, що, у свою чергу, може регулюватися гормоном росту та щитоподібної залози, ускладнюючи тим самим інтерпретацію в пацієнтів з дисфункцією гіпофіза або щитоподібної залози [18]. На користь визначення рівня PINP як еталонного маркера формування КТ свідчать низька внутрішньоіндивідуальна варіабельність, незначні циркадні варіації, стабільність при кімнатній температурі та хороша точність аналізу [18, 19]. Визначення рівня PINP рекомендується проводити на початковому етапі лікування — перед призначенням остеотропної терапії, через 3–6 місяців його застосування [6].

При руйнуванні КТ у результаті протеолізу від колагену відщеплюються молекулярні фрагменти, в тому числі С-телопептиди (рис. 5 [14]). Телопептиди — неспіральні послідовності колагену на кожному кінці молекули. Визначення β -СТХ засноване на виявленні антитіл, вироблених проти восьмиамінокислотного пептиду на С-термінальному кінці, що утворюється при резорбції КТ і є продуктом деградації зрілого колагену I типу, який утворюється внаслідок активності ферменту катепсину К. До складу С-термінального пептиду входить альфа-форма аспарагінової кислоти, яка з часом перетворюється в бета-форму (β -Crosslaps) [18, 20].

Основною проблемою вимірювання β -СТХ є його циркадні варіації, з піком у другій половині ночі, ближче до ранку (близько 5:00), та найнижчим рівнем вдень (близько 14:00). Дослідження також показали вплив споживання їжі на концентрацію β -СТХ і виявили нижчі на 20 % показники після прийому їжі порівняно зі станом голодування. Отже, з метою зменшення преаналітичної мінливості рекомендується проводити забір зразків крові вранці після нічного голодування [18]. Підвищення концентрації β -СТХ асоціюється з високим рівнем кісткового обміну, а також може бути показником порушення абсорбції ліків. Крім того, це може бути ознакою, що вказує на необхідність переходу на парентеральний спосіб введення остеотропних препаратів. Слід зазначити, що нещодавній перелом тимчасово підвищує концентрації маркерів метаболізму КТ, і, отже, в такому випадку показники не слід трактувати як неефективність лікування [21].

Характер змін маркерів метаболізму у відповідь на лікування є широко описаним у літературі. Для бісфосфонатів IOF запропонувала стратегію скринінгу, засновану на відповіді PINP та СТХ через 3 місяці від початку лікування [22], тоді як під час вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) зазвичай потрібно 1–2 роки для виявлення суттєвої динаміки [2, 21–24].

Британський національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) у своїх рекомендаціях з покращення надання допомоги пацієнтам з ОП пропонує вимірювати концентрацію маркерів метаболізму КТ лише для оцінки відповіді на лікування в пацієнтів, які отримують антирезорбтивні препарати [25].

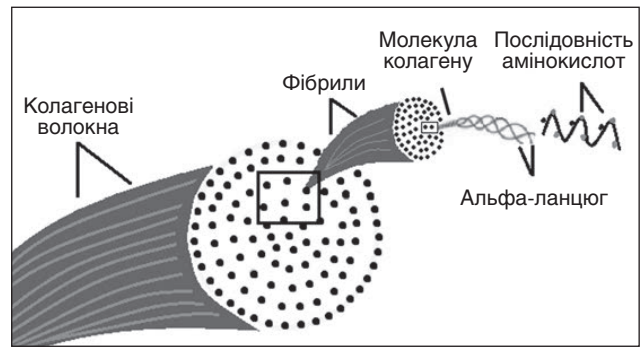


Рисунок 4. Структура колагену

У відповідь на антирезорбтивну терапію концентрація маркерів метаболізму КТ зменшується. Зниження рівня β -СТХ або PINP на 25–30 % є порогом для визначення адекватної відповіді на антирезорбтивну терапію. Очікується, що при зниженні концентрації PINP на 30 % зменшується ризик виникнення перелому тіл хребців на 42 % [26]. Загалом чим більше зменшення концентрації маркерів метаболізму КТ, тим більше зниження ризику переломів, особливо вертебральних, і результати були більш виражені для маркерів формування КТ, ніж руйнування. Таким чином, зменшення рівня PINP у крові на 22 % передбачало б зниження ризику переломів хребців на 30 % [27].

Проте існує протилежна точка зору, яка показує, що рівні СТХ та PINP у сироватці крові невірогідно пов'язані з ризиком перелому стегна та є неефективними для прогнозування ризику переломів стегнової кістки в жінок 50–79 років. У дослідженні брали участь 800 жінок, а період спостереження тривав 7,13 року [28].

Робоча група IOF та Європейського товариства кальцифікованих тканин (European Calcified Tissue Society — ECTS) підтримує запропоновану стратегію скринінгу прихильності до лікування ОП пероральними бісфосфонатами за допомогою визначення концентрації β -СТХ та PINP. Низька відповідь маркерів метаболізму КТ на остеотропну те-

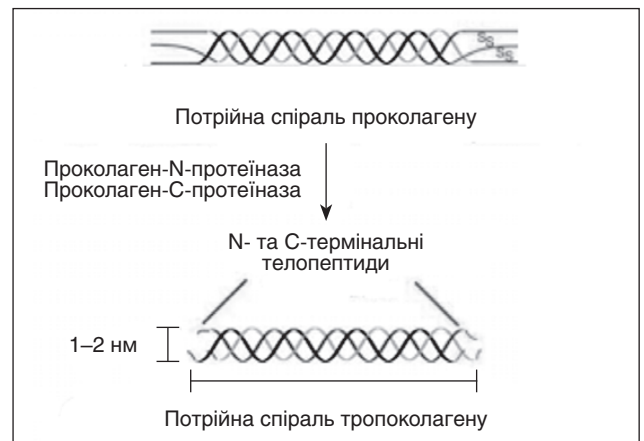


Рисунок 5. Будова тропоколагену (адаптовано за Abril D.W., 2016 [14])

рапію може свідчити про знижену прихильність до лікування. Крім того, це може бути ознакою низької biodоступності препарату, взаємодії з іншими лікарськими засобами або про наявність вторинного ОП. Такі стани слід запідозрити, якщо через 3 місяці від початку лікування бісфосфонатами рівень PINP зменшився менш ніж на 38 % від вихідного рівня (перед початком терапії) та β -СТХ — менш ніж на 56 % [29]. Під час використання антирезорбтивної терапії цільовим показником є зниження рівня маркерів до значень, які були наявні в жінок до періоду настання менопаузи [10].

Gutierrez-Buey et al. провели проспективне довготривале дослідження та проаналізували дані 64 жінок віком 44–57 років у пременопаузальному періоді з нормальною МЩКТ. Під час 5-річного спостереження в 48,4 % жінок залишилась нормальна МЩКТ, у 45,8 % з'явилась остеопенія та в 6,3 % діагностували ОП. У пацієнтів з діагностованою остеопенією або ОП рівень β -СТХ та PINP на початку спостереження (до настання менопаузи) був вищим, ніж у жінок із нормальними показниками МЩКТ. На початку дослідження в 7 (10,9 %) жінок була знижена якість КТ ($TBS < 1,3$). У трьох із цих жінок при подальшому спостереженні розвинувся ОП, а в чотирьох — остеопенія. Жінки з вищим рівнем PINP і СТХ та нижчим TBS на вихідному рівні мали нижчу МЩКТ при настанні менопаузи, що потенційно може використовуватися для виявлення жінок із групи високого ризику швидкого зменшення МЩКТ [30].

У жінок рівень маркерів метаболізму КТ підвищується після менопаузи [10]. За результатами нашого дослідження, концентрація β -СТХ у жінок у віковій групі 50–59 років (β -СТХ = $0,515 \pm 0,263$ нг/мл) була вірогідно вищою, ніж в осіб віком 30–39 років (β -СТХ = $0,413 \pm 0,226$, $p < 0,001$) та 40–49 років (β -СТХ = $0,431 \pm 0,235$, $p < 0,001$). Також у групі 50–59 років спостерігалось підвищення рівня PINP до $52,63 \pm 25,00$ нг/мл, що виявилось вірогідно вищим у порівнянні з групою 30–39 років, — $45,12 \pm 19,69$ нг/мл ($p = 0,009$). У чоловіків з віком спостерігається незначне підвищення рівня маркерів метаболізму КТ. Разом із цим у чоловіків молодого віку їх концентрація є зворотно пов'язаною з віком та вищою порівняно з жінками репродуктивного віку [31]. За результатами нашого дослідження, виявлено вірогідне зниження концентрації β -СТХ у групах: 30–39 років (β -СТХ = $0,526 \pm 0,239$ нг/мл, $p = 0,02$), 40–49 років (β -СТХ = $0,469 \pm 0,184$ нг/мл, $p < 0,001$), 50–59 років (β -СТХ = $0,517 \pm 0,225$ нг/мл, $p = 0,01$) та 60–69 років (β -СТХ = $0,458 \pm 0,242$ нг/мл, $p = 0,001$) у порівнянні з групою 20–29 років (β -СТХ = $0,673 \pm 0,227$ нг/мл). Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 років (PINP = $44,84 \pm 17,76$ нг/мл, $p < 0,001$) та 50–59 років (PINP = $0,517 \pm 0,225$ нг/мл, $p = 0,03$) у порівнянні з групою 20–29 років (PINP = $62,81 \pm 24,43$ нг/мл). У когортних дослідженнях жіночої популяції підвищення концентрації маркерів метаболізму КТ свідчить на користь швидшої втрати КТ і, відповідно, високого ризику виникнення переломів [10].

У Європейській настанові з діагностики та лікування ОП у жінок у постменопаузальному періоді вказано, що за умови неможливості вимірювання МЩКТ β -СТХ та PINP мають певне прогностичне значення щодо виникнення переломів [22].

Американська асоціація клінічних ендокринологів/Американський ендокринологічний коледж (American association of clinical endocrinologists — AACE/American college of endocrinology — ACE) у 2020 році оновили клінічну настанову з діагностики та лікування постменопаузального ОП. Дані організації підтримують думку про те, що рівень маркерів метаболізму КТ доцільно визначати пацієнтам під час первинної діагностики ОП разом із ДРА і в подальшому спостереженні за хворими. Підвищений рівень може бути провісником швидких темпів втрати КТ та високого ризику настання переломів. Але для встановлення діагнозу ОП маркери не слід використовувати (клас рекомендації А — дуже сильна з найкращим рівнем доказовості — 1). Рівень маркерів метаболізму КТ є хорошим способом оцінки комплаєнсу пацієнта та ефективності терапії. Значне зниження їх концентрації спостерігається під час застосування антирезорбтивної терапії та пов'язане зі зменшенням ризику переломів (клас рекомендації В — сильна; з найвищим рівнем доказовості — 1, скоригований через обмежені дані). Критерієм ефективності антирезорбтивної терапії в жінок у постменопаузальному періоді є зниження їх концентрації до середнього рівня або нижче середнього у відповідь на терапію (клас рекомендації В — сильна; з найвищим рівнем доказовості — 1, скоригований через обмежені дані). Крім того, ці маркери швидко реагують на терапевтичне втручання; зміни маркерів були пов'язані з реакцією кісток на терапію та зменшенням ризику переломів [21].

За даними робочої групи Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартриту (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO), PINP та β -СТХ найбільш інформативно поміж інших маркерів метаболізму відображають процеси ремоделювання в КТ через їх доступність і відносно низьку аналітичну мінливість. Проте їх чутливість та специфічність є достатньо низькими, у зв'язку із чим робоча група не рекомендує визначати їх концентрацію для діагностики ОП. Висока концентрація маркерів у сироватці крові або відсутність відповіді на терапію може свідчити про необхідність діагностичного пошуку вторинного ОП [10, 21, 32]. Разом із цим визначення концентрації маркерів у поєднанні з вимірюванням МЩКТ показує великий потенціал для покращення ранньої діагностики ОП серед людей з групи високого ризику [2] та може покращити запобігання виникненню переломів у жінок у постменопаузальному періоді [24].

Додатковою перевагою визначення рівня маркерів у сироватці крові є встановлення лікувальних канікул під час терапії бісфосфонатами, де значне зниження рівня маркерів порівняно з вихідним значенням вказує на продовження антирезорбтивного ефекту й

теоретично на користь зменшення ризику переломів. Однак у даний час не існує переконливих даних, що підтримують або спростовують цей підхід. Закінчення бісфосфонатних канікул повинно базуватися на індивідуальних показниках пацієнта, таких як збільшення ризику переломів, зменшення МЩКТ за результатами ДРА або підвищення рівня маркерів метаболізму КТ [21].

IOF рекомендує проводити оцінку ризиків виникнення переломів та їх первинну профілактику за допомогою оцінки вірогідності 10-річного ризику виникнення переломів за алгоритмом FRAX під час кожного візиту чоловіка віком понад 50 років та кожної жінки в постменопаузальному періоді. Результатом даного алгоритму є розрахунок 10-річної ймовірності виникнення основних остеопоротичних переломів (хребта, передпліччя, стегна або плеча) та окремо проксимального відділу стегнової кістки [33].

Проте не для всіх пацієнтів визначення рівнів β -СТХ та PINP є інформативним. Наприклад, за наявності ниркової недостатності вони будуть не показовими. У такому випадку слід надати перевагу визначенню концентрації кістково специфічної лужної фосфатази в крові [21].

Оцінюючи метаболізм КТ за допомогою лабораторних тестів, слід пам'ятати, що PINP та PICP походять переважно з проліферуючих остеобластів та фібробластів з невеликим внеском шкіри, сухожиль, дентину та хряща [18], що свідчить про можливість відображення процесів метаболізму в усьому скелеті, а не лише КТ [34].

Основною метою лікування ОП є профілактика переломів [1], хоча їх відсутність протягом перших років лікування не обов'язково свідчить про ефективність лікування [17]. У пацієнтів, яким уже діагностовано ОП, вона здійснюється шляхом поєднання фармакологічних та нефармакологічних методів лікування. Проте справжнім викликом є виявлення ОП в осіб, яким діагноз ще не встановлений, адже, за даними IOF, часто симптоми вищезгаданого захворювання відсутні до моменту настання першого перелому [7].

Висновки

Під час проведеного дослідження, у якому було обстежено 3351 жінку та 499 чоловіків, виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність β -СТХ та PINP у сироватці крові в чоловіків і жінок. У групі жінок 80–89 років рівень β -СТХ та PINP був вірогідно вищим порівняно з іншими групами. У чоловіків виявили вірогідне зниження концентрації β -СТХ у групах 30–39, 40–49, 50–59 та 60–69 років у порівнянні з групою 20–29 років. Рівень PINP був вірогідно нижчим у групах 40–49 та 50–59 років у порівнянні з групою 20–29 років.

За результатами дослідження, коефіцієнт кореляції між показниками концентрації PINP та β -СТХ змінюється залежно від віку та статі. Найвищі коефіцієнти кореляції серед обох статей спостерігалися у вікових групах 40–49 (жінки: $r = 0,74$; чоловіки: $r = 0,64$) та 50–

59 (жінки: $r = 0,74$; чоловіки: $r = 0,66$) років; найнижчі коефіцієнти кореляції в жінок спостерігалися у віковій групі 20–29 ($r = 0,63$) та 70–79 ($r = 0,65$) років; у чоловіків ($r = 0,53$) віком 20–29 та 70–79 років. Виявлено вірогідний вплив віку на варіабельність β -СТХ та PINP у сироватці крові в чоловіків і жінок. Найвищий зв'язок між концентраціями β -СТХ та PINP за коефіцієнтом кореляції спостерігався в групах 40–49 та 50–59 років серед обох статей. Отримані результати можуть бути використані в практично здорових чоловіків і жінок України як референтні, а в майбутньому будуть необхідними для вивчення метаболізму кісткової тканини при вторинному остеопорозі та його ускладненнях.

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

Список літератури

1. Williams C., Sapra A. *Osteoporosis Markers [Updated 2020 Jun 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559306/>. StatPearls 2020.*
2. Kuo T.R., Chen C.H. *Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: Recent developments and future perspectives. Biomark. Res. 2017. 5. 5-13. <https://doi.org/10.1186/S40364-017-0097-4>.*
3. Povorozniuk V.V., Zaverukha N.V., Solonenko T.Yu. *Serum level of N-terminal propeptide of type I procollagen in people of various ages and gender. PAIN. JOINTS. SPINE. 2020. 10(1). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.10.1.2020.199719> (in Ukrainian).*
4. Cabral H.W., Andolphi B.F., Ferreira B.V., Alves D.C., Morelato R.L., Chambo A. Filho, Borges L.S. *The use of biomarkers in clinical osteoporosis. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2016 Jul. 62(4). 368-76. doi: 10.1590/1806-9282.62.04.368.*
5. Bhattoa H.P. *Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. EJIFCC. 2018. 29. 117-28.*
6. Burch J., Rice S., Yang H., Neilson A., Stirk L., Francis R. et al. *Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: The secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. Health Technol. Assess. (Rockv.). 2014. 18. 1-180. <https://doi.org/10.3310/hta18110>.*
7. *What causes osteoporosis? Osteoporotic fractures Prevention, diagnosis and treatment. Publ. Int. Osteoporos Found n.d. <https://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis>.*
8. Szulc P., Naylor K., Hoyle N.R., Eastell R., Leary E.T. *Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. Osteoporos. Int. 2017. 28. 2541-56. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>.*
9. Tian A., Ma J., Feng K., Liu Z., Chen L., Jia H. et al. *Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: A meta-analysis. J. Orthop. Surg. Res. 2019. 14. 4-13. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6>.*
10. Eastell R., Pigott T., Gossiel F., Naylor K.E., Walsh J.S., APeel N.F. *Bone turnover markers: Are they clinically useful? Eur. J. Endocrinol. 2018. 178. R19-31. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585>.*

11. Coates P. Bone turnover markers. *Aust. Fam. Physician*. 2013. 42. 285-7.
12. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. OARSI clinical trials recommendations: soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2015. 23(5). 686-697. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.002.
13. Micheel C.M., Ball J.R. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. 2010. doi: 10.17226/12869.
14. Abril D.W. Mechanical behavior of individual type I collagen fibrils. *Rev. Bras. Ergon.* 2016. 9. 10.
15. Burch J., Rice S., Yang H. et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol. Assess. (Rockv.)*. 2014. 18(11). 1-180. doi: 10.3310/hta18110.
16. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen structure and stability. *Annu. Rev. Biochem.* 2009. 78. 929-58. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833.
17. Sonia A., Talwar M. Bone markers in osteoporosis. *Medscape*. 2020. 7. 84-90. https://doi.org/10.1007/s11914-009-0014-3.
18. Shetty S., Kapoor N., Bondu J., Thomas N., Paul T. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016. 20. 846-52. https://doi.org/10.4103/2230-8210.192914.
19. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garner P., Griesmacher A. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos. Int.* 2011. 22. 391-420. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1.
20. Chubb S.A.P. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin. Biochem.* 2012. 45. 928-35. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.035.
21. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eide L.S., Farooki A. et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr. Pract.* 2020. 26. 1-46. https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
22. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2020. 31. 209. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05184-3.
23. Chapurlat R.D. Bone turnover markers in clinical practice. *World Congr. Osteoporosis, Osteoarthr. Musculoskelet Dis. Virtual Congr. August WCO IOF ESCEO*. 2020. 20-22.
24. Kanis J.A., Johansson H., Harvey N.C., McCloskey E.V. A brief history of FRAX. *Arch. Osteoporos.* 2018. 13. 118. https://doi.org/10.1007/s11657-018-0510-0.
25. National institute for health and care excellence (NICE). National institute for health and care excellence Health and social care directorate Quality standards and indicators Briefing paper. 2017. 1-45.
26. Eastell R., Black D.M., Lui L., Chines A., Marin F., Khosla S. et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Antiresorptive Drugs: Proportion of Treatment Effect Explained. *J. Bone Miner. Res.* 2020. 44. https://doi.org/10.1002/jbmr.4178.
27. Bauer D.C., Black D.M., Bouxsein M.L., Lui L.Y., Cauley J.A., de Papp A.E. et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J. Bone Miner. Res.* 2018. 33. 634-42. https://doi.org/10.1002/jbmr.3355.
28. Crandall C.J., Vasan S., LaCroix A., LeBoff M.S., Cauley J.A., Robbins J.A. et al. Bone Turnover Markers Are Not Associated With Hip Fracture Risk: A Case-Control Study in the Women's Health Initiative. *J. Bone Miner. Res.* 2018. 33. 1199-208. https://doi.org/10.1002/jbmr.3471.
29. Diez-Perez A., Naylor K.E., Abrahamsen B., Agnusdei D., Brandi M.L., Cooper C. et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos. Int.* 2017. 28. 767-74. https://doi.org/10.1007/s00198-017-3906-6.
30. Gutierrez-Buey G., Restituto P., Botella S., Monreal I., Collina I., Rodríguez-Fraile M. et al. Trabecular bone score and bone remodelling markers identify perimenopausal women at high risk of bone loss. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019. 91. 391-9. https://doi.org/10.1111/cen.14042.
31. Verroken C., Zmierzczak H., Goemaere S., Kaufman J., Lapauw B. Bone Turnover in Young Adult Men: Cross-Sectional Determinants and Associations With Prospectively. *J. Bone Miner. Res.* 2017. 33. 261-8. https://doi.org/10.1002/jbmr.3303.
32. Lorentzon M., Branco J., Brandi M.L., Bruyère O., Chapurlat R., Cooper C. et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv. Ther.* 2019. 36. 2811-24. https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9.
33. Cooper C., Ferrari S. IOF Compendium of Osteoporosis. *Int. Osteoporos. Found.* 2019. 2nd Editio. 1-76.
34. Chapurlat R.D. Bone turnover markers in clinical practice. *WCO-IOF-ESCEO 2020. Plenary Lect. 1, Thursday, 20 August 2020. Channel 1*. 2020.

Отримано/Received 30.10.2020

Рецензовано/Revised 09.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2020 ■

Information about authors

Vladyslav Povoroznyuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8855-482X

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

Nataliia Zaverukha, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0181-2794

Tetiana Solonenko, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8443-4898

Anna Musienko, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-1672-1991

V.V. Povoroznyuk¹, I.V. Pankiv², N.V. Zaverukha¹, T.Yu. Solonenko¹, A.S. Musiienko¹

¹ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine

² HSEIU "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Levels of bone turnover markers (N-terminal propeptide of type I procollagen and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen) in Ukrainian population of different age and gender

Abstract. Background. The purpose was to determine the level of N-terminal of type I procollagen (PINP) and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) and their relationship in the serum of a healthy Ukrainian population of varying age and gender. **Materials and methods.** The study included 3,850 people aged 20–89 years (3,351 women (mean age 59.05 ± 13.89 years) and 499 men (49.17 ± 15.8 years)). All participants were divided by age based on the gerontological age classification: young age 20–44 yrs, middle age 45–59 yrs, elderly 60–74 yrs, and old 75–89 yrs, and between 7 groups by decades: from 20 to 89. β -CTX and serum PINP concentrations were determined by electrochemiluminescence immunoassay ECLIA on a Cobas E411 analyzer. **Results.** We have detected a significant effect of age on serum β -CTX and PINP variability in men ($F = 6.64$, $p < 0.001$ and $F = 4.93$, $p < 0.001$) and women ($F = 16.17$, $p < 0.001$ and $F = 10.46$, $p < 0.001$, respectively). By Scheffe test detected a significantly higher level of β -CTX in the group of in women of 80–89 years compared with the groups of 20–29 years ($p = 0.01$), 30–39 years ($p < 0.001$), 40–49 years ($p < 0.001$), 50–59 years (0.52 ± 0.27 , $p = 0.002$), 60–69 years ($p = 0.001$), and 70–79 years ($p = 0.04$). PINP rates in the group of 80–89 years were also significantly higher compared with the groups of 30–39 years ($p < 0.001$), 40–49 years ($p < 0.001$), 50–59 years ($p = 0.009$), 60–69 years ($p = 0.002$), and 70–79 years ($p = 0.02$). In men, a significant decrease in the con-

centration of β -CTX was revealed in the groups of: 30–39 years ($p = 0.02$), 40–49 years ($p < 0.001$), 50–59 years ($p = 0.01$), and 60–69 years ($p = 0.001$) compared with the group of 20–29 years. The level of PINP was significantly lower in the groups of 40–49 years ($p < 0.001$) and 50–59 years ($p = 0.03$) compared with the group of 20–29 years. According to the results of the study, the correlation coefficient between the concentration of PINP and β -CTX varies depending on age and sex. The highest correlation coefficients among both sexes were observed in the age groups of 40–49 years (women: $r = 0.74$; men: $r = 0.64$) and 50–59 (women: $r = 0.74$; men: $r = 0.66$); the lowest correlation coefficients were observed in women in the age group of 20–29 years ($r = 0.63$) and 70–79 ($r = 0.65$); in men ($r = 0.53$) aged 20–29 and 70–79 years. **Conclusions.** It was detected a significant effect of age on serum variability of β -CTX and PINP in men and women. The highest dependence of β -CTX concentration on PINP by the coefficient of determination was observed in the groups of 40–49 and 50–59 years among both genders. The results can be used as a reference in almost healthy men and women, which in the future will be used for the research of bone metabolism in secondary osteoporosis and its complications.

Keywords: bone turnover markers; N-terminal propeptide of type I procollagen; carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; age; gender

Поворознюк В.В.¹, Паньків І.В.², Заверуха Н.В.¹, Солоненко Т.Ю.¹, Мусієнко А.С.¹

¹ ГУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ, Україна

² ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Уровни маркеров метаболизма костной ткани (N-терминального пропептида проколлагена I типа и β -терминального телопептида коллагена I типа) у жителей Украины в зависимости от пола и возраста

Резюме. Целью исследования является определение уровня N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и карбокситерминального телопептида коллагена I типа (β -CTX) и их взаимосвязи в сыворотке крови у здорового населения Украины разного возраста и пола. **Материалы и методы.** В исследование было включено 3850 человек в возрасте 20–89 лет (3351 женщина (средний возраст $59,05 \pm 13,89$ года) и 499 мужчин ($49,17 \pm 15,8$ года)). Всех участников распределили по возрасту в соответствии с геронтологической классификацией на 4 группы: молодой возраст — 20–44 года, средний — 45–59 лет, пожилой — 60–74 года и старческий возраст — 75–89 лет, а также на 7 групп по десятилетиям: от 20 до 89 лет. Концентрацию β -CTX и PINP в сыворотке крови определяли методом электрохемилумinesцентного иммуноанализа ECLIA на анализаторе cobas e 411. **Результаты.** Выявлено достоверное влияние возраста на вариабельность β -CTX и PINP у мужчин ($F = 6,64$, $p < 0,001$, и $F = 4,93$, $p < 0,001$) и женщин ($F = 16,17$, $p < 0,001$, и $F = 10,46$, $p < 0,001$). У женщин по критерию Шеффе обнаружили достоверно более высокий уровень β -CTX в группе 80–89 лет по сравнению с группами 20–29 лет ($p = 0,01$), 30–39 лет ($p < 0,001$), 40–49 лет ($p < 0,001$), 50–59 лет ($0,52 \pm 0,27$, $p = 0,002$), 60–69 лет ($p = 0,001$) и 70–79 лет ($p = 0,04$). Показатели PINP в группе 80–89 лет также были достоверно выше в сравнении с группами 30–39 лет ($p < 0,001$), 40–49 лет ($p < 0,001$), 50–59 лет ($p = 0,009$), 60–69 лет ($p = 0,002$) и 70–79 лет ($p = 0,02$). У муж-

чин обнаружили достоверное снижение концентрации β -CTX в группах: 30–39 лет ($p = 0,02$), 40–49 лет ($p < 0,001$), 50–59 лет ($p = 0,01$) и 60–69 лет ($p = 0,001$) в сравнении с группой 20–29 лет. Уровень PINP был достоверно ниже в группах 40–49 лет ($p < 0,001$) и 50–59 лет ($p = 0,03$) в сравнении с группой 20–29 лет. По результатам исследования, коэффициент корреляции между показателями концентрации PINP и β -CTX изменяется в зависимости от возраста и пола. Самые высокие коэффициенты корреляции среди обоих полов наблюдались в возрастных группах 40–49 (женщины: $r = 0,74$; мужчины: $r = 0,64$) и 50–59 (женщины: $r = 0,74$; мужчины: $r = 0,66$) лет; низкие коэффициенты корреляции у женщин наблюдались в возрастной группе 20–29 ($r = 0,63$) и 70–79 ($r = 0,65$) лет; у мужчин ($r = 0,53$) в возрасте 20–29 и 70–79 лет. **Выводы.** Выявлено достоверное влияние возраста на вариабельность β -CTX и PINP в сыворотке крови у мужчин и женщин. Наиболее высокая корреляционная связь между концентрациями β -CTX и PINP наблюдалась в группах 40–49 и 50–59 лет среди обоих полов. Полученные результаты могут быть использованы у практически здоровых мужчин и женщин Украины как референтные, а в будущем будут необходимыми для изучения метаболизма костной ткани при вторичном остеопорозе и его осложнениях. **Ключевые слова:** маркеры метаболизма костной ткани; карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (β -CTX) N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP); возраст; пол

УДК 616.379-008.64-613.2:613.25-616-001.4:355.422

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>

Фурманова О.В., Зак К.П., Попова В.В., Тронько Н.Д.

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

Лейкоцитарный состав и индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от величины избыточной массы тела/ожирения

Резюме. Актуальность. Согласно современным представлениям, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) является хроническим низкоградиентным воспалением. Почти у 80 % больных СД-2 сопровождается ожирением. Однако такие важные биомаркеры воспаления, как лейкоцитарный состав крови и индекс воспаления ОНЛ (отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов в периферической крови), у первичных больных СД-2 с различной степенью ожирения остаются малоизученными. **Цель** — исследование лейкоцитарного состава периферической крови и индекса воспаления ОНЛ у нелеченых больных с впервые выявленным СД-2 в зависимости от величины массы тела. **Материалы и методы.** Обследовано 108 больных с впервые диагностированным СД-2 и 50 нормогликемических лиц с различным индексом массы тела (ИМТ). Общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный состав крови определялись с помощью гематологических анализаторов и подсчета в мазках крови на 200 лейкоцитов. Индекс воспаления ОНЛ вычислялся путем деления абсолютного количества нейтрофилов на количество лимфоцитов. **Результаты.** Для больных СД-2 характерно небольшое, но достоверное увеличение общего количества лейкоцитов, абсолютных количеств нейтрофилов и моноцитов и индекса ОНЛ. При разделении общей группы больных СД-2 на четыре подгруппы в зависимости от величины ИМТ было обнаружено, что лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз и индекс ОНЛ у больных СД-2 коррелировали с величиной ИМТ. При ИМТ $\leq 25,5$ кг/м² количество лейкоцитов у больных СД-2 по сравнению со здоровыми было достоверно повышено на 11,5 %, нейтрофилов — на 20,7 %, моноцитов — на 11,1 % и индекс ОНЛ — на 19,4 %. При ИМТ 25,9–29,9 кг/м² количество лейкоцитов было повышенным на 19,2 %, нейтрофилов — на 27,6 %, моноцитов — на 38,8 % и индекс ОНЛ — на 29,7 %. При ИМТ 30,0–34,9 кг/м² количество лейкоцитов было повышенным на 48,1 %, нейтрофилов — на 58,6 %, моноцитов — на 105 % и индекс ОНЛ — на 32,6 %, а при ИМТ > 35 кг/м² лейкоциты увеличились на 67,3 %, нейтрофилы — на 93 %, моноциты — на 97 % и индекс ОНЛ — на 54,9 %. У здоровых лиц наблюдали подобные изменения зависимости лейкоцитарного состава от величины ИМТ, но менее выраженные. **Выводы.** Уровень лейкоцитоза, нейтрофилеза, моноцитоза и индекса ОНЛ у больных СД-2 во многом зависит от величины их массы тела, особенно от ожирения. При ожирении происходит усиление воспалительного процесса путем суммирования факторов, специфичных для патогенеза СД-2 и избыточной массы тела, что необходимо учитывать при выборе терапии у больных СД-2, осложненным ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; иммунитет; воспаление; лейкоцитарный состав крови

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

Для корреспонденции: Попова Виктория Васильевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделом профилактической диабетологии, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, г. Киев, 04114, Украина; e-mail: popovavv27@gmail.com

For correspondence: Victoria Popova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Preventive Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: popovavv27@gmail.com

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

Введение

В наше время наблюдается глобальное прогрессивное увеличение количества больных сахарным диабетом (СД) во всем мире, имеющее характер пандемии. За последние 25 лет число больных СД в мире увеличилось более чем в 4 раза и составляло в 2017 году 527 млн человек, а по прогнозам экспертов в 2045 достигнет 627 млн человек, среди которых более 90 % будут больны СД 2-го типа (СД-2) [1]. По последним данным Американской диабетической федерации (IDF) [2], у половины жителей США старше 65 лет обнаруживается предиабет, а у четверти из них — клинически диагностируемое заболевание. По данным центра по контролю и предупреждению заболеваний, в США в настоящее время каждый девятый американец болен СД-2.

Пандемия диабета коснулась и нашей страны. За последние 20 лет в Украине количество больных СД-2 увеличилось более чем на 19 % и насчитывает сейчас около 2 млн человек.

Сахарный диабет, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, входит в тройку болезней с наиболее высоким фатальным исходом, приводя к ежегодной смерти в мире приблизительно 4 млн человек.

На лечение СД общество тратит колоссальные средства — около 352 миллиардов долларов ежегодно [1]. СД-2 стал огромной как медицинской, так и социальной проблемой.

Согласно современным представлениям, СД-2 относится к системным хроническим иммунологически гетерогенным воспалительным заболеваниям [3–6]. Как известно, к системным хроническим низкоградиентным воспалениям относят также атеросклероз больших и малых сосудов, коронарные, почечные, офтальмологические, онкологические заболевания, а также ожирение.

Общеизвестно, что индекс массы тела (ИМТ) более 25,9 кг/м² рассматривают сейчас как наличие избыточной массы тела, а ИМТ более 30 кг/м² классифицируют как ожирение, которое определяется как воспаление жировой ткани (ЖТ) [7], диагностируемое у 80 % больных СД-2 [8, 9]. Установлено, что избыточная масса тела и ожирение являются одним из факторов, способствующих развитию предиабета, и значительно ухудшают клиническое течение и тяжесть уже возникшего заболевания [5]. По последним данным [10], увеличение ИМТ на 5 кг/м² приводит к повышению смертности на 30 % как в общей популяции, так и среди больных СД-2.

Ожирение, как и сахарный диабет, является бичом человечества нынешнего столетия. По оценке ВОЗ, более 2 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела или страдают от ожирения. Согласно последним данным, число людей с лишней массой тела в большинстве стран мира с 1975 года и по настоящее время утроилось, что стало угрожать мировой экономике. Причем кривая ежегодного увеличения частоты заболеваемости СД-2 (на 100 тыс. населения) во всех странах мира [11], в том числе и в Украине [12], идет параллельно с кривой частоты глобального увеличения количества людей с повышенной массой тела.

В настоящее время распространено мнение, что СД-2 является воспалительным заболеванием. Но, согласно канонам доказательной медицины, чтобы признать его таковым, требуются убедительные доказательства, а именно наличие позитивных биомаркеров воспаления у больных СД-2. К таким классическим маркерам воспаления прежде всего относят лейкоцитоз с нейтрофилием и наличие позитивного индекса воспаления ОНЛ (отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов в периферической крови).

В ряде исследований, в том числе и в Украине, было уже показано, что у больных СД-2 наблюдается умеренное, но достоверное повышение общего числа лейкоцитов [13–19]. Однако такие исследования в основном проведены у больных СД-2, находящихся на терапии различными глюкозоснижающими препаратами, включая инсулин. Причем такому важному вопросу — какой именно из видов лейкоцитов обуславливает лейкоцитоз — посвящены лишь единичные работы с противоречивыми данными [13]. Очень мало имеется также данных, касающихся изменения лейкоцитарного состава периферической крови (ПК) у больных с впервые диагностированным СД-2, т.е. до назначения им противодиабетических препаратов. Не исследован такой важный диагностический показатель, как индекс воспаления ОНЛ. Недостаточна также информация о взаимозависимости между уровнем биомаркеров воспаления и повышением показателей ИМТ.

В связи с этим основной **целью** настоящей работы стало исследование общего количества лейкоцитов, лейкоцитарного состава ПК и индекса воспаления ОНЛ у нелеченых больных с впервые выявленным СД-2 с различной массой тела в сравнении с группой нормогликемических здоровых лиц.

Материалы и методы

Обследовано 108 больных обоих полов с впервые выявленным СД-2 в возрасте 40–70 лет, не имеющих в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, злокачественных опухолей, острых и хронических легочных заболеваний, а также инфекции COVID-19 и не принимавших любые антидиабетические гипогликемические препараты. Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых лиц с нормогликемией в возрасте 40–65 лет.

Индекс массы тела вычислялся путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах. Согласно международной классификации, величина ИМТ между 18 и 24,9 кг/м² считается нормальной, от 25,9 до 29,9 кг/м² — признак избыточной массы тела, ИМТ 30,0–34,9 кг/м² — признак ожирения. При более высоких показателях ИМТ (более 35 кг/м²) ставится диагноз морбидного ожирения, а при ИМТ 40 кг/м² и выше — патологического ожирения.

Обследуемая группа здоровых и больных пациентов в зависимости от величины ИМТ была разделена на две подгруппы: с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²) и повышенным ИМТ. Соответственно была разделена и контрольная группа.

Диагноз СД-2 устанавливался согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации [1].

Процент гликозилированного гемоглобина (HbA1c), количество холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов определяли натощак биохимическим методом с помощью автоматического анализатора Chem Well (США).

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измерялось сидя трижды: после 5-минутного отдыха, затем второй и третий раз после 30 с перерыва на автоматическом измерительном мониторе UA778 (Япония), согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA) [20].

Общее количество лейкоцитов в ПК определяли с помощью гематологического анализатора, а лейкоцитарный состав — как анализатором, так и в мазках крови, окрашенных по Паппенгейму, с использованием какодилатного буфера (Ph 6,85) на 200 идентифицируемых клеток.

Индекс воспаления ОНЛ вычисляли путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистического расчета по программе Libre Office Calc.

Результаты и обсуждение

Результаты традиционных клиничко-лабораторных исследований всей когорты обследованных нами больных с впервые выявленным СД-2 ($n = 108$) и контрольной группы здоровых нормогликемических лиц ($n = 50$) представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, у группы обследованных больных СД-2 по сравнению с группой здоровых нормогликемических лиц имелось достоверное повышение ИМТ, процента гликозилированного гемоглобина и систолического артериального давления, особенно у лиц более пожилого возраста. У ряда больных СД-2 отмечалось небольшое повышение содержания общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Проведенные гематологические исследования, как видно из табл. 2, показали, что больным с впервые выявленным СД-2 до начала терапии противодиабетическими препаратами присущ умеренный, но статистически достоверный лейкоцитоз по сравне-

Таблица 1. Клиничко-лабораторные показатели всех обследованных больных с впервые диагностированным СД-2 и здоровых лиц с нормогликемией

Клиничко-лабораторные показатели	Больные СД-2	Здоровые лица	p
Возраст, лет	40–70	40–65	
ИМТ, кг/м ²	30,35 ± 0,47	23,31 ± 0,37	< 0,0001
HbA1c, %	7,8 ± 0,09	5,11 ± 0,08	< 0,0001
САД, мм рт.ст.	145,33 ± 1,31	127,54 ± 1,67	< 0,01
Холестерин, ммоль/л	5,12 (4,89–5,72)	< 5,2	–
ЛПНП, ммоль/л	3,3 (1,25–4,20)	≤ 2,59	–
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,25–1,46)	> 1,68	–
Триглицериды, ммоль/л	2,46 (1,62–3,18)	< 2,26	–

Таблица 2. Общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный состав ПК и индекс воспаления ОНЛ у больных с впервые выявленным СД-2 и здоровых лиц

Лейкоцитарный состав	Здоровые люди	Больные СД-2	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,79 ± 0,22	6,70 ± 0,16	< 0,002
Нейтрофилы, %	57,63 ± 1,02	60,13 ± 0,77	< 0,05
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,37 ± 0,17	4,08 ± 0,12	< 0,001
Эозинофилы, %	2,48 ± 0,35	2,19 ± 0,16	> 0,05
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,01	> 0,05
Базофилы, %	0,19 ± 0,05	0,47 ± 0,08	< 0,05
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,01 ± 0,00	0,03 ± 0,01	< 0,05
Моноциты, %	6,88 ± 0,38	8,62 ± 0,28	< 0,001
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,03	0,58 ± 0,02	< 0,001
Лимфоциты, %	32,43 ± 1,17	27,62 ± 0,65	< 0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,86 ± 0,09	1,64 ± 0,06	< 0,05
Индекс ОНЛ	1,93 ± 0,11	2,36 ± 0,08	< 0,004

нию со здоровыми людьми ($6,70 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ против $5,79 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ у здоровых лиц, $p < 0,002$), что согласуется с данными, приведенными в ряде обзоров [3, 13]. Это также подтверждается результатами недавних исследований, полученными на огромном количестве больных СД-2 при выполнении международной программы, в которой участвовали ученые ряда научных центров из разных стран мира [18].

Согласно нашим исследованиям, лейкоцитоз у больных СД-2 по сравнению с таковым в группе здоровых нормогликемических людей был обусловлен увеличением количества нейтрофилов без сдвига влево, как относительного ($60,13 \pm 0,77 \%$ против $57,62 \pm 0,72 \%$ в контроле, $p < 0,05$), так и абсолютного количества нейтрофилов ($4,08 \pm 0,12 \cdot 10^9/\text{л}$ против $3,370 \pm 0,17 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) (табл. 2). Подобные изменения наблюдались у больных СД-2 также и со стороны моноцитов, т.е. повышение как их относительно количества по сравнению с нормогликемическими лицами ($8,62 \pm 0,28 \%$ против $6,92 \pm 0,38 \%$, $p < 0,001$), так и абсолютного количества ($0,41 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,58 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$).

У некоторых больных СД-2, особенно с более высоким нейтрофилезом, имелась небольшая, но достоверная относительная и абсолютная лимфоцитопения.

Относительное и абсолютное количество эозинофилов у больных СД-2 было, как это видно из табл. 2, близко к таковому у здоровых лиц.

У ряда больных СД-2 отмечалось повышение и абсолютного количества базофилов, однако этот вид лейкоцитов и метод их подсчета в мазках крови на 200 клеток не дает возможности делать какой-либо вывод.

Очень характерным для больных СД-2, в отличие от здоровых лиц, было достоверное повышение индекса воспаления (табл. 2) ($2,36 \pm 0,08$ против $1,93 \pm 0,11$; $p < 0,004$), что служит еще одним доказательством воспалительной природы СД-2.

Еще более выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез и моноцитоз были обнаружены при разделении всей группы больных СД-2 на две подгруппы: с нормальной массой тела (ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$) и избыточной массой тела/ожирением (ИМТ $> 25,9 \text{ кг/м}^2$) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у больных СД-2 с избыточной массой тела (ИМТ $> 25,9 \text{ кг/м}^2$) в отличие от больных СД-2 с нормальной массой тела (ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$) имелось достоверное повышение общего количества лейкоцитов в ПК ($p < 0,001$) за счет увеличения абсолютного количества нейтрофилов ($p < 0,001$) и моноцитов ($p < 0,05$).

В то же время подобная зависимость лейкоцитарного состава ПК от величины ИМТ была также выявлена и у здоровых лиц, но она была менее значительной, чем у больных пациентов. Как показывают данные табл. 3, у полных (ИМТ $> 25,9 \text{ кг/м}^2$) здоровых людей по сравнению с худыми (ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$) имелось достоверное увеличение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$), абсолютного количества нейтрофилов ($p < 0,001$) и моноцитов ($p < 0,05$), что было особенно заметно при сравнении отдельных групп больных и здоровых лиц с высоким и низким ИМТ (рис. 3, 4). Подобные изменения отмечались со стороны величины индекса ОНЛ, но у здоровых лиц он был более близок к нормальным показателям ($p > 0,05$).

Таблица 3. Общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный состав ПК и индекс воспаления ОНЛ у больных с впервые выявленным СД-2 и здоровых нормогликемических лиц в зависимости от величины ИМТ (ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$)

Лейкоцитарный состав	Здоровые		P1	Больные СД-2		P2	P3	P4
	ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$	ИМТ $> 25,5 \text{ кг/м}^2$		ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$	ИМТ $> 25,5 \text{ кг/м}^2$			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,26 \pm 0,21$	$6,47 \pm 0,37$	$< 0,001$	$5,84 \pm 0,16$	$7,13 \pm 0,21$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$
Нейтрофилы, %	$56,02 \pm 1,67$	$59,66 \pm 1,76$	$< 0,05$	$59,48 \pm 1,37$	$61,50 \pm 0,99$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$2,95 \pm 0,15$	$3,90 \pm 0,29$	$< 0,001$	$3,53 \pm 0,14$	$4,34 \pm 0,16$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$
Эозинофилы, %	$2,81 \pm 0,56$	$2,05 \pm 0,35$	$> 0,05$	$1,95 \pm 0,34$	$2,30 \pm 0,19$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	$0,15 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$> 0,05$	$0,11 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Базофилы, %	$0,21 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,07$	$> 0,05$	$0,95 \pm 0,23$	$0,30 \pm 0,07$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
Базофилы, $10^9/\text{л}$	$0,01 \pm 0,00$	$0,01 \pm 0,01$	$> 0,05$	$0,06 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Моноциты, %	$6,77 \pm 0,50$	$7,02 \pm 0,61$	$< 0,05$	$8,63 \pm 0,59$	$8,61 \pm 0,33$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,36 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,06$	$< 0,01$	$0,51 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,03$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
Лимфоциты, %	$34,07 \pm 1,53$	$30,45 \pm 1,77$	$> 0,05$	$27,34 \pm 1,20$	$27,57 \pm 0,82$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,79 \pm 0,10$	$1,94 \pm 0,16$	$> 0,05$	$1,60 \pm 0,07$	$1,95 \pm 0,07$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Индекс ОНЛ	$1,75 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,20$	$> 0,05$	$2,29 \pm 0,14$	$2,4 \pm 0,1$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечания: P1 — между здоровыми людьми с различным ИМТ; P2 — между больными людьми с различным ИМТ; P3 — между здоровыми и больными СД-2 с ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$; P4 — между здоровыми и больными СД-2 с ИМТ $> 25,5 \text{ кг/м}^2$.

Таблица 4. Общее количество лейкоцитов и лейкоцитарный состав ПК у больных с впервые выявленным СД-2 в зависимости от величины ИМТ

Лейкоцитарный состав	ИМТ до 25,5 кг/м ²	ИМТ от 25,5 до 29,9 кг/м ²	P1	ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м ²	P2	ИМТ выше 35 кг/м ²	P3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,84 ± 0,16	6,22 ± 0,23	< 0,05	7,73 ± 0,33	< 0,001	8,71 ± 0,57	< 0,001
Нейтрофилы, %	59,48 ± 1,19	58,71 ± 1,61	> 0,05	60,55 ± 1,37	> 0,05	65,15 ± 2,01	< 0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,53 ± 0,13	3,68 ± 0,19	< 0,05	4,65 ± 0,20	< 0,001	5,67 ± 0,39	< 0,001
Эозинофилы, %	1,95 ± 0,30	2,52 ± 0,30	> 0,05	2,08 ± 0,29	> 0,05	2,22 ± 0,50	> 0,05
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,11 ± 0,02	0,15 ± 0,02	< 0,05	0,17 ± 0,03	> 0,05	0,20 ± 0,05	> 0,05
Базофилы, %	0,95 ± 0,23	0,41 ± 0,12	> 0,05	0,16 ± 0,09	> 0,05	0,23 ± 0,12	> 0,05
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,06 ± 0,01	0,03 ± 0,01	< 0,05	0,01 ± 0,01	> 0,05	0,02 ± 0,01	> 0,05
Моноциты, %	8,63 ± 0,61	8,22 ± 0,44	> 0,05	9,46 ± 0,63	> 0,05	8,17 ± 0,74	< 0,05
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,51 ± 0,04	0,51 ± 0,03	> 0,05	0,74 ± 0,06	< 0,001	0,71 ± 0,08	< 0,001
Лимфоциты, %	27,34 ± 1,02	28,57 ± 1,35	> 0,05	27,7 ± 1,19	< 0,05	24,77 ± 1,62	< 0,002
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,60 ± 0,06	1,76 ± 0,10	> 0,05	2,15 ± 0,14	> 0,05	2,15 ± 0,19	> 0,05
Индекс ОНЛ	2,29 ± 0,12	2,27 ± 0,15	> 0,05	2,33 ± 0,16	< 0,05	2,73 ± 0,25	< 0,02

Примечания: P1 — ИМТ между < 25,5 кг/м² и 25,9–29,9 кг/м²; P2 — между < 25,5–29,9 и 30,0–34,9 кг/м²; P3 — между < 25,5–29,9 кг/м² и > 35 кг/м².

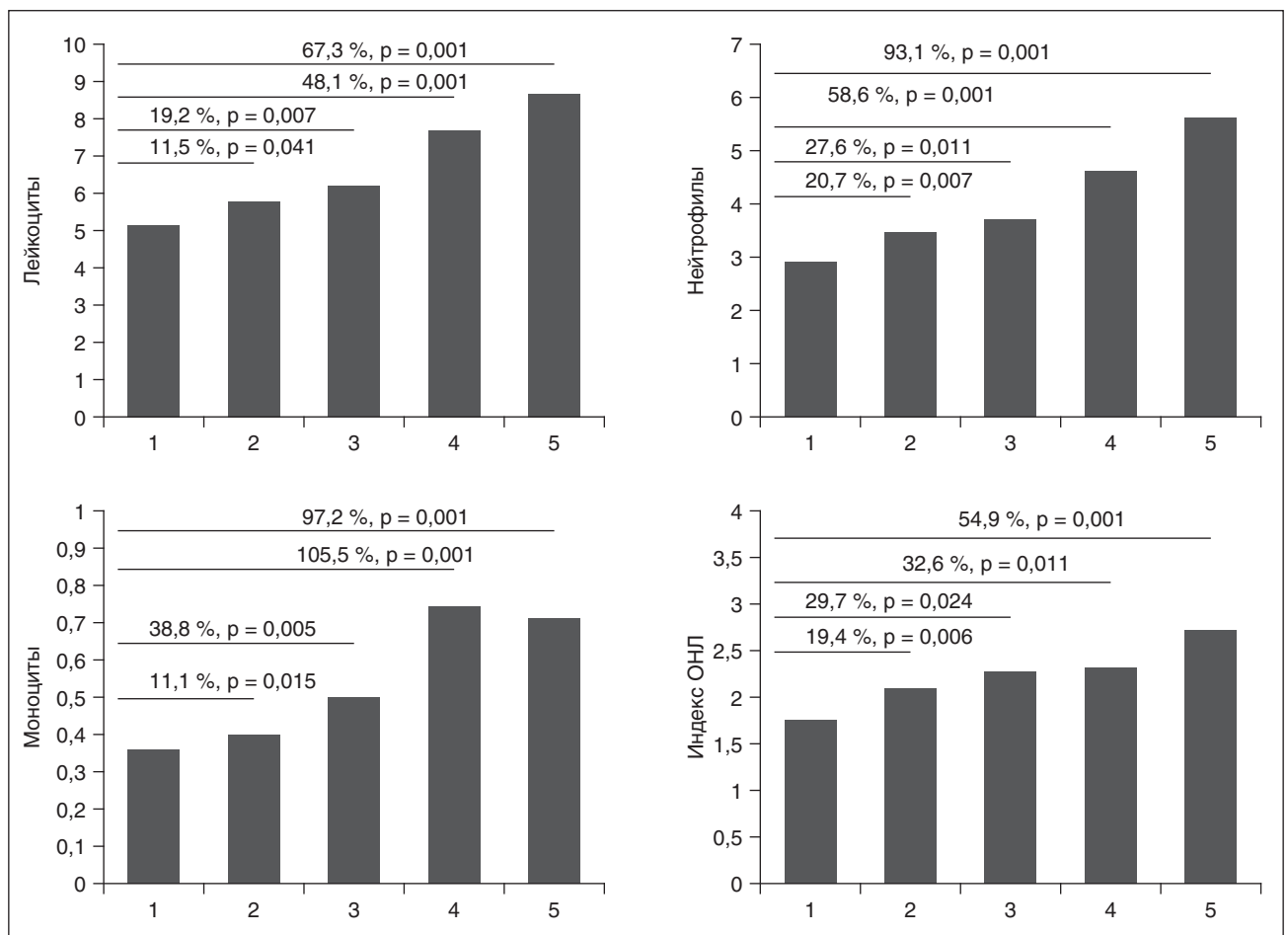


Рисунок 1. Содержание общего количества лейкоцитов, абсолютных количеств нейтрофилов, моноцитов и индекса ОНЛ у больных с впервые выявленным СД-2 в зависимости от величины ИМТ: 1) у здорового человека (ИМТ < 25,5 кг/м²); 2) у больного СД-2 (ИМТ < 25,5 кг/м²); 3) у больного СД-2 (ИМТ от 25,5 до 29,9 кг/м²); 4) у больного СД-2 (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м²); 5) ИМТ у больных СД-2 свыше 35 кг/м²

Для более точного выяснения вопроса, имеется ли корреляция между величиной ИМТ и степенью изменения лейкоцитарного состава крови, группа больных СД-2 была разделена на четыре подгруппы: 1) с нормальным ИМТ ($< 25,5 \text{ кг/м}^2$); 2) ИМТ от 25,5 до 29,9 кг/м^2 ; 3) ИМТ от 30 до 34,5 кг/м^2 ; 4) ИМТ 35,0 кг/м^2 и выше. Анализ полученных результатов, приведенный в табл. 4, обнаружил достоверное прогрессирующее повышение количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов в ПК больных СД-2. Он также показал, что количество моноцитов и индекс ОНЛ начинают более выражено повышаться только при наличии у больных СД-2 сопутствующего ожирения, т.е. когда ИМТ превышает 30 кг/м^2 .

Из рис. 1 видно, что у больных СД-2 без избыточной массы тела (ИМТ $< 25,5 \text{ кг/м}^2$) по сравнению со здоровыми людьми с таким же ИМТ отмечается повышение количества лейкоцитов на 11,5 %, нейтрофилов — на 20,7 %, моноцитов — на 11,1 % и индекса ОНЛ — на 19,4 %. Это подтверждает, что наблюдаемое повышение абсолютного содержания нейтрофилов и моноцитов в определенной мере также специфично для патогенеза самого заболевания, протекающего в отсутствие ожирения. При повышении ИМТ у больных СД-2 происходит дальнейший рост исследуемых показателей, ассоциированных с величиной ИМТ. Так, при повышенном ИМТ от 25,5 до 29,9 кг/м^2 у больных СД-2 по сравнению с нормой количество лейкоцитов увеличилось на 19,2 %, нейтрофилов — на 27,6 %, моноцитов — на 38,8 %, индекс ОНЛ — на 29,7 %. При увеличении показателей ИМТ от 30 до 34,9 кг/м^2 количество лейкоцитов увеличилось на 48,1 %, нейтрофилов — на 58,6 %, моноцитов — на 105,5 %, индекс ОНЛ — на 32,6 %, а при ИМТ выше 35 кг/м^2 количество лейкоцитов увеличилось на 67,3 %, нейтрофилов — на 93,1 %, моноцитов — на 97,2 %, индекс ОНЛ — на 54,9 %. Причем особенно высокое относительное и абсолютное содержание моноцитов до 15–17 % ($0,847\text{--}1,080 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдалось у женщин с ИМТ выше 35 кг/м^2 , что согласуется с предыдущими нашими исследованиями [21].

Проведенные нами исследования подтвердили тот факт, что значительное воздействие на иммунологические и гематологические показатели у больных СД-2 оказывают не только факторы, специфические для патогенеза этого заболевания, но и наличие сопутствующих осложнений и заболеваний, в частности избыточной массы тела/ожирения, которое наблюдается у подавляющего числа больных СД-2. К примеру, согласно последним данным, ожирение, подобно СД-2, относится к хроническим системным низкоградиентным воспалением, являясь болезнью ЖТ, что подтверждается наличием при ожирении многочисленных биомаркеров воспаления: лейкоцитоза, нейтрофилиза, моноцитоза, повышенного содержания С-реактивного протеина, провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также снижением уровня адипонектина [4, 14, 15, 22–24].

Одновременно показано, что ЖТ, являясь высокоактивным эндокринным органом, который секретирует многочисленные цитокины, хемокины и адипо-

кины, т.е. специфические гормоны, осуществляющие взаимосвязь между различными иммунными органами и тканями организма, регулирует метаболизм [24].

Следовательно, можно полагать, что повышение общего количества лейкоцитов за счет увеличения абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов у большинства больных СД-2 является не только результатом, специфичным для патогенеза СД-2, но и обусловлено дополнительным влиянием сопутствующей избыточной массы тела, особенно ожирения, т.е. наложением этих двух факторов друг на друга, что приводит к суммарному потенцированию их воздействия.

Полученные данные могут служить также одним из объяснений сложного механизма, приводящего к значительному повышению уровня провоспалительных цитокинов, наблюдаемому в организме больных СД-2, осложненным воспалением ЖТ, которая начинает дополнительно секретировать воспалительные цитокины. Анализируя полученные данные, можно предполагать, что ожирение является одним из важных первоначальных факторов развития СД-2 у человека, т.е. сначала способствует развитию предиабета, а затем усугубляет его течение, приводя к возникновению сосудистых и метаболических осложнений.

В то же время полученные нами данные в определенной мере согласуются с недавно появившимися первыми публикациями [25, 26] о том, что у больных СД-2 и ожирением, инфицированных вирусом COVID-19, заболевание протекает особенно тяжело и сопровождается повышенной летальностью. Это наводит на мысль, что при заражении коронавирусом больных СД-2 и ожирением, для которых также характерен воспалительный процесс (нейтрофилия, моноцитоз, повышенный уровень провоспалительных цитокинов и индекс смертности ОНЛ) [3, 13], происходит дальнейшее наложение и суммирование факторов, приводящих к дисфункции иммунитета, которое проявляется гипервоспалением (резкий нейтрофилия и «шторм цитокинов»), что нередко приводит к фатальному исходу [27–30].

Выводы

Подводя итог изложенных выше результатов собственных исследований, можно прийти к заключению, что для еще не леченных больных с впервые диагностированным СД-2 характерно умеренное увеличение общего количества лейкоцитов, обусловленное повышением абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов. Это сопровождается повышением индекса воспаления ОНЛ, что указывает на наличие хронического низкоградиентного воспаления и дисфункцию иммунитета при данном заболевании.

Лейкоцитоз, нейтрофилия и моноцитоз наиболее выражены у больных СД-2, осложненным избыточной массой тела, особенно ожирением, которое наблюдается у подавляющего числа страдающих этим заболеванием. Этот факт указывает на то, что ожирение является важным дополнительным фактором, способствующим возникновению осложнений, и ухудшает клиническое течение СД-2. Следовательно, при терапии СД-2 следует добиваться не только гипогликеми-

ческого эффекта, но и снижения показателей ИМТ. Полученные данные подтверждают и дополняют существующую в настоящее время концепцию о том, что СД-2 и ожирение являются хроническими системными воспалениями, т.е. заболеваниями иммунологической природы, что имеет значение для выбора целенаправленных методов их терапии.

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

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017. <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. American Diabetes Association. *Clinical Diabetes*. 2020. 38 (1). 10-38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>.
3. Tron'ko N.D., Zak K.P. Modern advances in clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and 2 diabetes mellitus in humans. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2019. 15 (6). 422-34. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403> (in Russian).
4. Donath M.Y. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016. 59 (4). 679-82. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3873-z>.
5. Netea M.G., Balkwill F., Chonchol M., Cominelli F., Donath M.Y., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. A guiding map for inflammation. *Nat. Immunol.* 2017. 18 (8). 826-31. doi: 10.1038/ni.3790.
6. Pearson E.R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019. 62 (7). 1107-12. doi: 10.1007/s00125-019-4909-y.
7. Pollack R.M., Donath M.Y., LeRoith D., Leibowitz G. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*. 2016. 39 (Suppl 2). P. 244-52. doi: 10.2337/dcS15-3015.
8. Jiang G., Luk A.O., Tam C.H.T., Lau E.S., Ozaki R. et al. Obesity, clinical, and genetic predictors for glycemic progression in Chinese patients with type 2 diabetes: A cohort study using the Hong Kong Diabetes Register and Hong Kong Diabetes Biobank. *PLOS Medicine*. 2020. 17 (7). e1003209. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003209>
9. Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh.N., Wormser D., Gao P., Kaptoge S. et al.; Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016. 388 (10046). 776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
10. Nolan J.J., Faerch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012. 55 (11). 2863-7. doi: 10.1007/s00125-012-2684-0.
11. Ford E.S. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am. J. Epidemiol.* 2002. 155 (1). 57-64. doi: 10.1093/aje/155.1.57.
12. Shitole S.G., Biggs M.L., Reiner A.P., Mukamal K.J., Djousse L., Ix J.H. et al., Soluble CD14 and CD14 variants, other inflammatory markers and glucose dysregulation in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2019. 42 (11). 2075-2082. DOI: 10.2337/dc19-0723
13. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lawlor D.A., Whincup P.H., Lowe G.D., Ebrahim S., Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012. 55 (1). 80-7. doi: 10.1007/s00125-011-2284-4.
14. Muntner P., Shimbo D., Carey R.M., Charleston J.B., Gillard T., Misra S. et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019. 73 (5). e35-e66. doi: 10.1161/HYP.000000000000087.
15. Saenko Ya.A., Zak K.P., Popova V.V., Semionova T.A. Leukocyte composition and immunophenotype of blood lymphocytes in women with type 2 diabetes mellitus with obesity. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2016. 5 (77). 13-9 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748>
16. Scherer P.E. The multifaceted roles of adipose tissue — therapeutic targets for diabetes and beyond: The 2015 Banting Lecture. *Diabetes*. 2016. 65 (6). 1452-61. doi: 10.2337/db16-0339.
17. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: Less is more. *Diabetes*. 2020. 69 (5). 823-9. doi: 10.2337/dbi19-0018.
18. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., Al-Salameh A., Allix I. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020. 63 (8). 1500-15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
19. Mauvais-Jarvis F. Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19. *Diabetes*. 2020. 69 (9). 1857-63. DOI: 10.2337/dbi19-0023.
20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395 (10223). 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020. 19 (6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
22. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. 395 (10229). 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

Получено/Received 02.09.2020

Рецензировано/Revised 05.10.2020

Принято в печать/Accepted 27.10.2020 ■

Information about authors

Furmanova Olga, Chief Physician of the Clinic, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Zak Kostiantyn, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Victoria Popova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Preventive Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4116-0671>.

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

Фурманова О.В., Зак К.П., Попова В.В., Тронько М.Д.
 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Лейкоцитарний склад та індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів у крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу залежно від величини надлишкової маси тіла/ожиріння

Резюме. Актуальність. Згідно з сучасними уявленнями, цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є хронічним низькоградієнтним запаленням. Майже у 80 % хворих ЦД-2 супроводжується ожирінням. Однак такі важливі біомаркери запалення, як лейкоцитарний склад крові й індекс запалення ВНЛ (відношення абсолютного числа нейтрофілів до абсолютного числа лімфоцитів у периферичній крові), у хворих із вперше виявленим ЦД-2 з різним ступенем ожиріння залишаються маловивченими. **Мета** — вивчення лейкоцитарного складу периферичної крові та індексу запалення ВНЛ у негематологічних хворих із вперше виявленим ЦД-2 залежно від різної маси тіла. **Матеріали та методи.** Обстежено 108 хворих із вперше діагностованим ЦД-2 віком 40–70 років і 50 нормоглікемічних осіб із різним індексом маси тіла (ІМТ). Загальну кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад крові визначали за допомогою гематологічних аналізаторів і підрахунку в мазках крові на 200 лейкоцитів. Індекс запалення ВНЛ обчислювався шляхом ділення абсолютної кількості нейтрофілів на кількість лімфоцитів. **Результати.** Для хворих на ЦД-2 характерне невелике, але вірогідне збільшення загальної кількості лейкоцитів, абсолютної кількості нейтрофілів і моноцитів та індексу ВНЛ. При розподілі всієї групи хворих на ЦД і здорових осіб на чотири підгрупи залежно від величини маси тіла було виявлено, що лейкоци-

тоз, нейтрофіліоз, моноцитоз і індекс ВНЛ у хворих на ЦД корелювали з величиною ІМТ. При ІМТ $\leq 25,5$ кг/м² кількість лейкоцитів у хворих на ЦД порівняно з показником здорових осіб була підвищена на 11,5 %, нейтрофілів — на 20,7 %, моноцитів — на 11,1 % й індекс ВНЛ — на 19,4 %. При ІМТ 25,9–29,9 кг/м² кількість лейкоцитів була підвищена на 19,2 %, нейтрофілів — на 27,6 %, моноцитів — на 38,8 % та індекс ВНЛ — на 29,7 %. При ІМТ 30,0–34,9 кг/м² кількість лейкоцитів була вірогідно підвищена на 48,1 %, нейтрофілів — на 58,6 %, моноцитів — на 105 % та індекс ВНЛ — на 32,6 %, а при ІМТ > 35 кг/м² лейкоцити збільшилися на 67,3 %, нейтрофіли — на 93 %, моноцити — на 97 % та індекс ВНЛ — на 54,9 %. У здорових осіб спостерігали подібні зміни залежно від лейкоцитарного складу і величини ІМТ, але менш виражені. **Висновки.** Рівень лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу й індексу ВНЛ у хворих на ЦД-2 багато в чому залежить також і від величини їхньої маси тіла, особливо при ожирінні. При ожирінні відбувається посилення запального процесу шляхом підсумовування чинників, специфічних для патогенезу ЦД-2 і надлишкової маси тіла, що необхідно враховувати при виборі терапії у хворих на ЦД-2, ускладнений ожирінням.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; імунітет; запалення; лейкоцитарний склад крові

O.V. Furmanova, K.P. Zak, V.V. Popova, M.D. Tronko
 SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity

Abstract. Background. According to the current hypothesis, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is chronic low-gradient inflammation. Almost 80 % of patients with type 2 diabetes are obese. However, such important biomarkers of inflammation as the leukocyte composition of the blood and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with newly diagnosed type 2DM and varying degrees of obesity remain poorly understood. The purpose was to study the leukocyte composition and the index of inflammation NLR in non-hematological patients with newly diagnosed type 2 diabetes, depending on different body weights. **Materials and methods.** The study involved 108 patients with newly diagnosed T2DM aged 40–70 years and 50 normoglycemic individuals with different body mass index (BMI). The total number of blood leukocytes was determined using a hematological analyzer, and the leukocyte composition was determined both with an analyzer and in blood smears stained according to the Pappenheim staining method using a cacodylate buffer (Ph 6.85) per 200 identified cells. The index of inflammation NLR was calculated by dividing the absolute neutrophil count by the lymphocyte count. **Results.** Compared to healthy people, T2DM patients are characterized by a small but significant ($p < 0.05$) increase in the total number of leukocytes, the absolute number of neutrophils and monocytes, and the index of inflammation NLR. When dividing the entire group of T2DM patients and healthy individuals into four subgroups, depending

on the body weight, it was found that leukocytosis, neutrophilia, monocytosis, and the NLR index in patients with T2DM correlated with the BMI value. At BMI ≤ 25.5 kg/m², the number of leukocytes in T2DM patients compared with those in healthy individuals was increased by 11.5 %, neutrophils by 20.7 % ($p = 0.007$), monocytes by 11.1 %, and the NLR index by 19.4 %. With a BMI of 25.9–29.9 kg/m², the number of leukocytes was increased by 19.2 %, neutrophils by 27.6 %, monocytes by 38.8 %, and the NLR index by 29.7 %. With a BMI of 30.0–34.9 kg/m², the number of leukocytes was significantly increased by 48.1 %, neutrophils by 58.6 %, monocytes by 105 %, and the index NLR by 32.6 %; and with BMI > 35 kg/m², leukocytes were increased by 67.3 %, neutrophils by 93 %, monocytes by 97 %, and the index of inflammation NLR by 54.9 %. In healthy individuals, similar changes were observed depending on the leukocyte composition and BMI but less pronounced. **Conclusions.** The level of leukocytosis, neutrophilia, monocytosis, and the index of inflammation NLR in T2DM patients also largely depends on their body weight, especially obesity. In obesity, the inflammatory process is intensified by summing factors specific to the pathogenesis of T2DM and overweight, this must be taken into account when choosing therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by obesity.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; immunity; inflammation; blood leukocyte composition

УДК 616.379-008.64-07:616.33

Дорофєєв А.Е.¹, Чичула Ю.В.¹, Дядик О.О.¹, Даниленко А.Л.², Аветисян І.Л.²¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ, Україна

Можливості патогенетичного лікування діабетичної гастропатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Мета дослідження: вивчити ефективність застосування Берлітіону в комплексній терапії діабетичного гастропарезу (ДГ) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і його вплив на моторно-евакуаторну функцію шлунка (МЕФШ) і стан слизового бар'єра в таких хворих. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 172 хворі на ЦД2 віком від 40 до 75 років. Тривалість захворювання на ЦД2 в обстежуваних пацієнтів становила $13,7 \pm 9,2$ року. Критерієм включення в дослідження були наявність у пацієнтів із ЦД2 клінічних симптомів діабетичного гастропарезу. Усім пацієнтам до та через 8 тижнів від початку лікування застосовували загальноклінічні, лабораторні й інструментальні методи дослідження, у тому числі відеоезофагогастроуденоскопію з біопсією з антрального відділу шлунка, тіла й кута шлунка. Хворі були розподілені на дві групи: 48 осіб у першій (група контролю) і 46 — у другій групі. Хворі обох груп отримували комплексну гіпоглікемізуючу терапію на основі метформіну. Пацієнтам другої групи додатково призначали Берлітіон[®] 600 ОД доведено протягом двох тижнів і Берлітіон[®] 600 капсули протягом шести тижнів. **Результати.** У пацієнтів із ЦД2 порушення МЕФШ були виявлені у 94 (54,9 %) осіб. За результатами ¹³С-октаноевального дихального тесту (¹³С-ОДТ) у 42 хворих (44,6 %) отримані результати свідчили про нормальну МЕФШ. У частини хворих — 55,4 % (52 особи) було виявлено помірне (42,6 %) й виражене (12,8 %) порушення МЕФШ. Через 8 тижнів пацієнтам повторно було проведено вивчення МЕФШ на основі клініко-анамнестичного й інструментального методів. Так, 71,7 % пацієнтів другої групи відмітили більш суттєве зменшення суб'єктивних проявів порушення моторики порівняно з 31,2 % пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$). За даними ¹³С-ОДТ, серед хворих з помірним зниженням МЕФШ у 35 % пацієнтів другої групи зареєстровано нормальні показники порівняно з 10 % пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$). У хворих із вираженим зниженням МЕФШ на тлі додавання до комплексного лікування Берлітіону була виявлена лише тенденція до нормалізації МЕФШ (у 33,2 % пацієнтів другої групи дані свідчили про помірне зниження МЕФШ на відміну від групи контролю, у якій динаміки показників тесту виявлено не було). Згідно з даними морфологічного дослідження, у пацієнтів після лікування виявлено зменшення запального клітинного інфільтрату в біоптаті шлунка, особливо в тих хворих, яким була проведена ерадикаційна антихелікобактерна терапія. Інтенсивність забарвлення біоптатів пацієнтів другої групи при проведенні PAS-реакції і мембранна експресія клаудину-1 вірогідно підвищувалась порівняно з групою контролю, що свідчить про нормалізацію процесів слизоутворення, нормалізацію проникності слизового бар'єра шлунка й ущільнення міжклітинних контактів. **Висновки.** Застосування препарату Берлітіон[®] 600 ОД і Берлітіон[®] 600 капсули у комплексній терапії хворих на ЦД2 із діабетичним гастропарезом є доцільним та ефективним. Берлітіон не тільки мінімізує прояви автономної нейропатії у хворих на ЦД2, що покращує моторно-евакуаторну функцію шлунка, а ще й чинить патогенетичний вплив на процеси слизоутворення й стабілізує стан слизового бар'єра шлунка за рахунок покращення щільних клітинних контактів.

Ключові слова: діабетична автономна нейропатія; діабетичний гастропарез; епітеліальний бар'єр; міжклітинні щільні контакти; клаудин-1; ¹³С-октаноевий дихальний тест

Вступ

Цукровий діабет другого типу (ЦД2) є одним з найбільш поширених неінфекційних захворювань у світі. У пацієнтів із ЦД2 розвиваються ускладнення з боку багатьох внутрішніх органів і систем, які призводять до інвалідизації хворих, а іноді й до летальних випадків. В основі розвитку пізніх ускладнень ЦД2 лежить гіперглікемія, що викликає метаболічні ушкодження. Одним з ускладнень ЦД2 є діабетична нейропатія (ДН), що трапляється в середньому у 80 % хворих на ЦД2 [1, 2]. Періоди гіперглікемії, що передують компенсації, якраз і визначають ризик розвитку й прогресування діабетичних ускладнень. При відносно короткотривалих періодах гіперглікемії ризик зберігається навіть в умовах доброго контролю глікемії. Зміни верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих на ЦД2 пов'язують зі змінами моторики й процесів всмоктування. Велика увага останніми роками приділяється дослідженню ролі епітеліального бар'єра, підвищеній міжклітинній проникності, а також тому, як відповідні порушення сприяють розвитку дисмоторних і дисрегуляторних процесів у хворих на ЦД2.

Регулювання міжклітинної проникності слизової оболонки (СО) шлунка забезпечують щільні міжклітинні контакти (ЩМК) [3]. Щільні міжклітинні контакти — це мультипротеїнові комплекси, що складаються з великої кількості трансмембранних і цитоплазматичних протеїнів, утворюючи безперервну структуру навколо апікальної поверхні цитоплазматичної мембрани епітеліальних клітин СО шлунка [4]. Залежно від необхідності забезпечення певних функцій у різних органах щільність міжклітинних контактів достатньо широко варіює (наприклад, від міжклітинних пор до міжклітинних щілин). На сьогодні досить інтенсивно вивчається роль ЩМК різних типів епітеліальних клітин у формуванні й забезпеченні бар'єрної функції щільних контактів [5].

Щільні контакти являють собою розгалужену сітку білкових ниток, розташованих на поверхні клітин, вони об'єднують між собою клітини, розташовані поруч. На даний час ідентифіковано щонайменше 40 білків, одними з яких є трансмембранні. Вони представлені клаудинами й оклюдінами, що входять до складу ЩМК [6]. Назва «клаудин» походить від латинського слова *claudere* («закрити»), що свідчить про бар'єрну роль цих білків [7]. Клаудини беруть участь у формуванні єдиного сигнального шляху між позаклітинним матриксом і внутрішньоклітинним цитоскелетом [8]. При патологічному процесі в щільних контактах відбуваються структурні та функціональні аномалії, що проявляються в зміні рівня експресії різних типів клаудинів [9]. Ключову роль у розвитку патологічних станів, у тому числі неопроцесів, відіграє порушення епітеліального бар'єра, що має три взаємопов'язаних складники:

1) розташування факторів росту на базолатеральній поверхні клітини, де відбувається їх контакт із внутрішньоклітинною рідиною й кровотоком;

2) накопичення факторів росту у великих концентраціях у люмінальній рідині епітеліальних клітин;

3) порушення щільних міжклітинних контактів, що призводить до надмірного транспорту цих факторів через епітеліальний бар'єр у великій кількості.

У нормі ЩМК запобігають цим транспортним процесам. Такий феномен має назву *lesional leak* (патологічний витік) [10].

Отже, ЩМК забезпечують функцію збереження клітинної полярності за рахунок контролю дифузії молекул через епітеліальний бар'єр і підтримання адгезії клітин [11].

За даними деяких авторів, інфекція *H.pylori* також може спричиняти підвищення міжклітинної проникності [12] за рахунок порушення щільних контактів СО травного каналу [13]. Підвищення міжклітинної проникності, у тому числі в пацієнтів, інфікованих *H.pylori*, з порушенням бар'єрної функції епітелію відбувається шляхом переходу молекул малих розмірів через пори щільних контактів, а також унаслідок утворення невеликих розривів у нитках щільних контактів і безпосереднього ушкодження епітеліальних клітин шлунка, що порушує цілісність щільних контактів [1–3, 14].

У зв'язку із зростанням кількості пацієнтів, які страждають від ЦД2, підвищується також і кількість пацієнтів із розладами ШКТ, пов'язаними з порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ). Це обумовлено розвитком так званої діабетичної автономної нейропатії, що є невід'ємною складовою ланцюжка розвитку ускладнень при ЦД2, у тому числі з боку ШКТ. Ризик розвитку ДН прямо корелює з величиною й тривалістю гіперглікемії. Серед гастроінтестинальних проявів автономної ДН виділяють гастроезофагеальну дисфункцію (відзначається в 50 % хворих на ЦД2), діабетичну гастропатію або гастропарез (40 %), діабетичну ентеропатію, проявом якої є діарея (20 %), а також порушення моторики товстої кишки, проявом яких є запори (25 %) [15, 16].

У розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ, у тому числі шлунка, відіграють роль нервові механізми регуляції, включно з екстраорганичними й інтрамуральними компонентами. Екстраорганична іннервація включає сенсорні, симпатичні аферентні й еферентні волокна. Ентеральна нервова система (ЕНС) є частиною периферичної нервової системи, що утворена гангліями підслизового шару й мієнтеральним сплетенням [17]. ЕНС включає холінергічні, адренергічні й неадренергічні нехолінергічні нейрони, медіаторами яких є серотонін, вазоактивний кишковий пептид, субстанція Р, нейропептид Y і NO [18, 19]. Ці нейрони містять ацетилхолін і тахікініни й функціонують як мотонейрони, збуджуючи циркулярні гладенькі м'язові волокна. Інтрамуральні нейрони ЕНС регулюють ритмічну моторну, секреторну й судинну активність ШКТ. Моторна активність має 2 періоди: період між травленням (базисний) і активність після прийому їжі (постпрандіальна, стимульована). Період між травленням характеризується присутністю мігруючого моторного комплексу (ММК) [20–22]. Рухова функція м'язового апарату ШКТ, окрім нервових, регулюється місцевими (міогенними) механізмами. Єдність нервової і міогенної регуляції моторної активності забезпечують інтерстиційні клітини

Кахалія (ІКК), що є водіями шлункового ритму. Вони пов'язані із гладенькими м'язами, що взаємодіють з волокнами й нейронами вегетативної нервової системи, з одного боку, і з ефекторними гладком'язовими клітинами — з іншого. ІКК розташовані в усіх відділах ШКТ (від нижньої третини стравоходу до внутрішнього сфинктера ануса) і беруть участь у міогенній і нейрогенній регуляції моторно-евакуаторної функції. Один тип ІКК генерує повільні електричні імпульси, ініціюючи періодичну скоротливу активність гладеньких м'язів, другий бере участь у поширенні повільних хвиль, а третій належить до медіаторів нейром'язової взаємодії, що беруть участь у процесах нейротрансмісії і нейротрансдукції [12, 23–25]. Важливим механізмом розвитку діабетичного гастропарезу (ДГ) як прояву діабетичної автономної нейропатії є втрата кількості ІКК.

ДГ впливає на контроль глікемії і може стати причиною коливань її рівнів, зокрема, небезпечною є гіпоглікемія. При ДГ розвивається дисбаланс між процесами пошкодження й відновлення ІКК. Непрямою ознакою неефективного спорожнення шлунка й гастропарезу є наявність залишків їжі в шлунку при проведенні верхньої ендоскопії. Вивчають затримку МЕФШ за допомогою золотого стандарту — скінтиграфічної оцінки швидкості спорожнення шлунка від твердої їжі, недоліком якої є радіоактивне навантаження. Альтернативними методами оцінки МЕФШ є електрогастрографія і ^{13}C -октаноевий дихальний тест (^{13}C -ОДТ), а також капсула SmartPill [20, 26, 27]. При проведенні дихального тесту ^{13}C -октаноева кислота, розчинена в яєчні, евакууючись зі шлунка, потрапляє в тонку кишку, де абсорбується й метаболізується з виділенням $^{13}\text{CO}_2$, рівень якого в подальшому реєструється інфрачервоним спектроскопом стабільних ізотопів. Даний тест дає можливість кількісного визначення швидкості спорожнення шлунка (у нормі період напіввиведення — 75–130 хв, коефіцієнт евакуації — понад 3,1) [6, 12, 28].

Серед основних етіопатогенетичних принципів лікування ДН, згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації, виділяють боротьбу з хронічною гіперглікемією, гіпоксією нерва й підвищеним оксидативним стресом. Додавання альфа-ліпоєвої кислоти до схеми лікування наслідків діабетичної нейропатії є клінічно обґрунтованим [10, 13].

Для альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти характерний широкий спектр метаболічної активності щодо провідних патогенетичних ланок ураження автономної нервової системи при ЦД2. Тіоктова кислота належить до групи вітаміноподібних речовин і є ендogenous антиоксидантом, утворюється при окислювальному декарбоксілюванні альфа-кетокислот. Містить ліпамідну групу, яка у кислоту середовищі має жиророзчинні властивості, що забезпечує добру біодоступність при прийомі всередину, навіть при порушенні моторики ШКТ і ДГ унаслідок діабетичної автономної нейропатії. Альфа-ліпоєва кислота покращує стан автономної нервової системи за рахунок зменшення інсулінорезистентності, покращання ендоневрального кровотоку, що перешкоджає ішемічному пошкодженню нерва й підвищує швидкість проведення імпульсу. У деяких дослідженнях описано вплив альфа-

ліпоєвої кислоти на зменшення больових проявів через зниження нейрональної чутливості й послаблення глюкозотоксичності [25, 29]. Покращуючи утилізацію глюкози і функцію автономної нервової системи, тіоктова кислота відновлює не тільки секрецію контрінсулярних гормонів, але й адекватну реакцію організму на гіпоглікемію. Унаслідок нормалізації патологічного шляху надходження глюкози до нерва реалізується нейротропний ефект за рахунок зменшення пошкодження нервів і стимулювання росту аксонів, при цьому забезпечується позитивний вплив на аксональний транспорт шляхом зменшення шкідливого впливу вільних радикалів на нервові клітини. Альфа-ліпоєва кислота сприяє зниженню концентрації глюкози в крові, збільшенню глікогену в печінці й подоланню інсулінорезистентності.

Ефективність застосування тіоктової кислоти в лікуванні діабетичної автономної нейропатії підтверджено рандомізованими подвійними сліпими плацебо-контрольованими дослідженнями [13, 30].

Альфа-ліпоєва кислота випускається у вигляді солей (етилендіамінової, триметамолової і меглюмінової).

У деяких рандомізованих контрольованих дослідженнях за участі пацієнтів із ЦД2 з різними проявами ДН було продемонстровано, що після 10-денного доведеного введення 600 мг засобу з подальшим переходом на пероральний прийом ще протягом 50 днів тіоктова кислота сприяла значному зменшенню гастроінтестинальних проявів ДН на тлі покращання сироваткових параметрів оксидативного захисту [31]. В інших дослідженнях доведені ефективність і безпека тривалого прийому засобу протягом 4 років, що також сприяло зменшенню клінічних проявів ДН, запобігаючи певною мірою її прогресуванню [32].

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування препарату Берлігтон® 600 ОД і Берлігтон® 600 капсули в комплексній терапії гастропарезу у хворих на ЦД2, його вплив на моторно-евакуаторну функцію шлунка і стан слизового бар'єра в таких хворих.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 94 хворі — 30 чоловіків (31,9 %) і 64 жінки (68,1 %). Жінки переважали в усіх вікових категоріях. Тривалість захворювання на ЦД2 в обстежуваних пацієнтів становила $13,7 \pm 9,2$ року. Від кожного учасника було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерієм включення в дослідження були наявність у пацієнтів із ЦД2 клінічних симптомів ДГ:

- диспептичних скарг на тяжкість в епігастрії;
- нудоти;
- постпрандіальних симптомів;
- відчуття переповнення шлунка;
- раннього насичення;
- здуття живота.

Критеріями виключення були:

- застосування препаратів, що впливають на моторику шлунка;
- прискорена МЕФШ;
- тяжка ниркова й печінкова недостатність;
- жовчокам'яна хвороба;

- злякисні новоутворення;
- оперативні втручання на органах шлунково-кишкового тракту.

Усім пацієнтам до та після лікування проводили загальноклінічні, лабораторні й інструментальні дослідження. Також визначалися зріст, маса тіла й рівень артеріального тиску. Обчислювався індекс маси тіла (ІМТ) як вага (кг)/зріст (м²).

Верифікацію діагнозу ЦД2 і стану компенсації вуглеводного обміну проводили шляхом визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), С-пептиду, глікемії натще й оцінки добової глікозурії. Лабораторне дослідження також включало визначення рівня білірубіну, амінотрансфераз, сечовини, креатиніну й ліпідного профілю.

Усім хворим проводили відеоезофагогастроуденоскопію з біопсією СО шлунка.

Робота проведена на клінічних базах кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Окрім характеристики хронічного гастриту згідно з міжнародною класифікацією ми використовували інтегральні показники вираженості запалення (ступінь) і гістологічної атрофії (стадія) мукосекреторних та оксигітичних залоз СО тіла, антрального відділу й кути шлунка за системою OLGA з підрахунком кількості балів в кожному з біоптатів. З цією метою по два гастробіоптати з тіла й антрального відділу шлунка та один гастробіоптат із кути шлунка фіксували у формаліні й піддавали звичайній гістологічній обробці із забарвленням зрізів гематоксилін-еозином для оглядової мікроскопії. З метою ідентифікації *H.pylori* нами використано спеціальне забарвлення мікрорізів за методом Diff-Quick.

Пацієнтам, у яких була виявлена *H.pylori*, призначали потрійну терапію в складі пантопрозолу 40 мг, амоксициліну 1000 мг і кларитроміцину 500 мг двічі на добу протягом 10 днів.

Стадії атрофічних змін оцінювали за спеціальною шкалою від найменшої (0) до найвищої (IV), що, згідно з концепцією системи OLGA, відображує прогресивно зростаючий ризик розвитку раку шлунка.

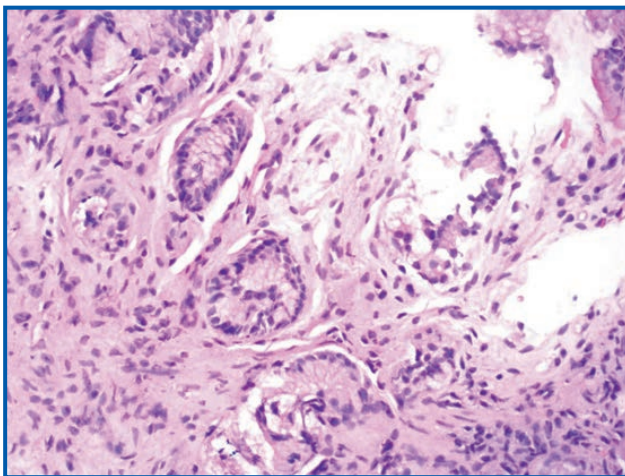


Рисунок 1. Слизова антрального відділу шлунка з атрофією залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$

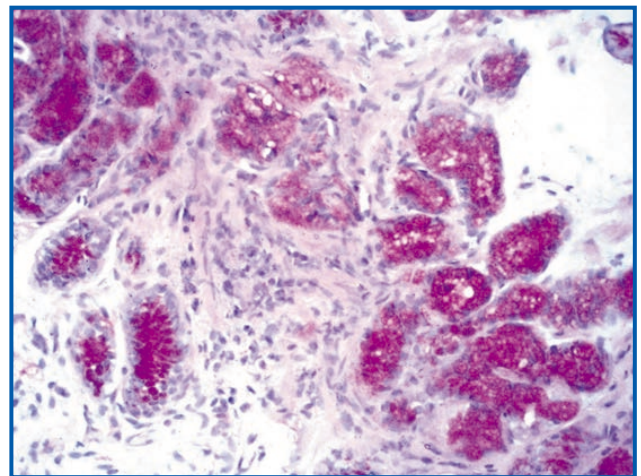


Рисунок 2. Нерівномірне зниження секреції слизу в частині клітин епітелію залоз. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$

Патоморфологічне дослідження біоптатів шлунка проводили на базі кафедри патологічної і топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Біоптати фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, обробляли за стандартною методикою й заливали в парафін. Із парафінових блоків на ротатійному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином, а також ставили PAS-реакцію.

В усіх випадках з метою визначення стану щільних міжклітинних контактів/міжклітинних з'єднань епітелію проведено імуногістохімічне дослідження з білком клаудином-1 із родини щільних з'єднань. З цією метою зрізи розміщували на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер із рН6, EDTA-буфер, рН8. Використовували поліклональні антитіла кролика до клаудину-1 (Master Diagnostica, Іспанія). Використовували систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific, США).

З метою оцінки ступеня експресії клаудину застосовували 2 напівкількісних методи [11], що дозволяють встановити кількість клітин, які зреагували з маркером, та об'єктивізувати отримані дані.

Мікроскопічне дослідження й фотоархівування препаратів проводили із застосуванням світлооптичного мікроскопа Carl Zeiss Primo Star з камерою AxioCam105 color, Carl Zeiss AX10 (Німеччина) і системи обробки даних Axiovision при збільшенні об'єктиву в 10, 20 і 40 разів.

МЕФШ оцінювали до та після лікування за допомогою ¹³C-ОДТ. Аналіз дихальних проб проводили на інфрачервоному спектроскопі IRIS (Wagner-Analysen-Technik, Німеччина). У результаті аналізу будувалася крива концентрації ¹³CO₂ і підраховувався період напіввиведення твердої їжі зі шлунка [16, 33].

Значення евакуації твердої їжі зі шлунка у дванадцятипалу кишку вважали нормальним, якщо час на-

піввиведення ($T_{1/2}$) становив від 75 до 130 хв, помірне уповільнення — $T_{1/2}$ 130–165 хв, виражене уповільнення — коли $T_{1/2}$ діагностували понад 180 хв [6, 33].

Усі хворі на ЦД2 з ознаками ДГ методом простої сліпої рандомізації були розподілені на 2 групи. До першої групи увійшли 48 хворих (13 чоловіків і 33 жінки) віком $57,5 \pm 24,7$ року, вони становили групу контролю. До другої — 46 хворих (17 чоловіків і 31 жінка) віком $53,2 \pm 18,0$ року. Між хворими в кожній групі не було різниці за віком, тривалістю ЦД2, основними показниками загальноклінічних і біохімічних досліджень. Групи були порівнянними. Пацієнти обох груп отримували стандартну схему гіпоглікемічної терапії ЦД2 на основі метформіну. Пацієнтам другої групи до стандартного лікування з метою корекції діабетичної автономної нейропатії і ДГ додали Берлігтон® 600 ОД в ампулах для довенних інфузій протягом 2 тижнів, а потім Берлігтон® 600 капсули протягом 6 тижнів у добовій дозі 600 мг.

Усім хворим проводили обстеження до та після 8 тижнів терапії.

Результати

Під нашим спостереженням перебували 172 хворі на ЦД2 віком від 40 до 75 років. У пацієнтів із ЦД2 порушення МЕФШ були виявлені в 94 (54,6 %) хворих. Поширеність ДГ, яка була визначена нами в популяції хворих на ЦД2, збігається з даними літературних джерел [4, 5, 12, 18, 28].

У всіх пацієнтів при патогістологічному дослідженні до лікування були виявлені зміни СО шлунка у вигляді хронічного атрофічного гастриту з атрофією від

40 до 80 % мукосекретуючих та оксинтичних залоз на тлі вогнищевої інтестинальної метаплазії, а також реактивної фовеолярної гіперплазії — в 67 % хворих. *H.pylori* була виявлена в 74 % хворих (рис. 1).

При PAS-реакції виявлено зменшення секреції слизу, про що свідчило зниження інтенсивності забарвлення в зоні запалення (рис. 2).

При імуногістохімічному дослідженні в більшості епітеліальних клітин (до 75 % — 3 бали) виявлена переважно позитивна мембранна експресія клаудину-1 (2–3 бали). У поверхневих відділах залоз — 1–2 бали, підсумковий бал експресії — 5–6 балів. Експресія за критерієм H-score становила 2–3 бали, що свідчило про пошкодження щільних міжклітинних контактів слизової оболонки шлунка.

У 42 хворих (44,6 %) отримані результати ^{13}C -ОДТ свідчили про нормальну моторно-евакуаторну функцію (у 22 хворих (45,8 %) першої групи та 20 хворих (43,5 %) другої групи). У частини хворих — 55,4 % (52 особи) було виявлено помірне (42,6 %) і виражене (12,8 %) порушення МЕФШ: по 20 хворих першої і другої групи з помірним уповільненням МЕФШ і по 6 хворих першої і другої групи з вираженим уповільненням МЕФШ (табл. 1).

Через 8 тижнів терапії пацієнтам повторно було проведено визначення МЕФШ за допомогою клініко-анамнестичного й інструментального методів. Так, 33 (71,7 %) пацієнти другої групи відмітили більш суттєве зменшення суб'єктивних проявів порушення моторики порівняно з 15 (31,2 %) пацієнтами групи контролю ($p < 0,05$), що може свідчити про зменшення проявів

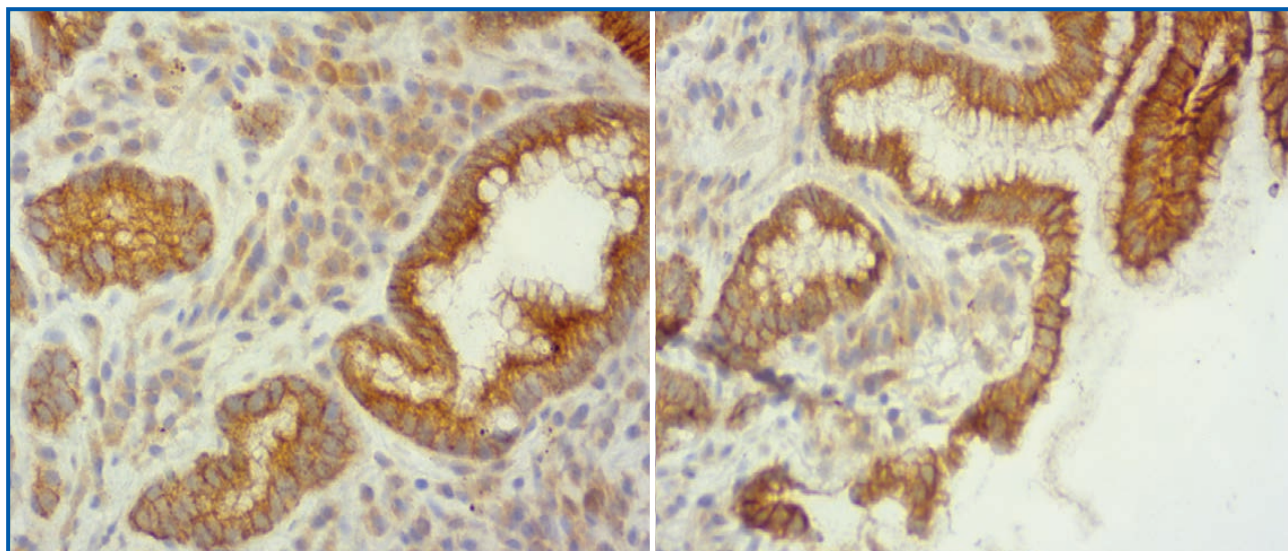


Рисунок 3. Позитивна мембранна експресія з вираженою інтенсивністю в поверхневих відділах залоз. Забарвлення клаудином-1. Збільшення $\times 400$

Таблиця 1. Розподіл хворих за результатами ^{13}C -октаноєвого дихального тесту до лікування

Результат	1-ша група (n = 48)		2-га група (n = 46)		Усього (n = 94)
	^{13}C -ОДТ ($T_{1/2}$)	n (%)	^{13}C -ОДТ ($T_{1/2}$)	n (%)	
Норма ($T_{1/2}$ 75–130 хв)	$106,0 \pm 13,7$	22 (45,8)	$109,0 \pm 12,2$	20 (43,5)	42 (44,6)
Помірне зниження ($T_{1/2}$ 130–165 хв)	$150,6 \pm 14,3$	20 (41,7)	$148,0 \pm 15,1$	20 (43,5)	40 (42,6)
Виражене зниження ($T_{1/2} < 180$ хв)	$227,4 \pm 45,5$	6 (12,5)	$217,3 \pm 37,3$	6 (13)	12 (12,8)

ДН на фоні проведеного лікування з додаванням альфа-ліпоевої кислоти до комплексної терапії ЦД2, що відповідає даним літератури [17]. При проведенні повторного ^{13}C -ОДТ виявлено, що в пацієнтів, які приймали Берлітійон® 600 ОД і Берлітійон® 600 капсули, відбувалася нормалізація МЕФШ, особливо в підгрупі з помірним її зниженням. У 7 (35,0 %) із 20 хворих, у яких до лікування виявлено помірне зниження МЕФШ, при повторному проведенні ^{13}C -ОДТ після комплексної терапії із застосуванням препарату Берлітійон® 600 ОД і Берлітійон® 600 капсули встановлені нормальні показники МЕФШ. У той же час у хворих першої групи тільки в 2 (10,0 %) із 20 пацієнтів виявлені аналогічні зміни ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у хворих зі значним зниженням МЕФШ навіть на тлі комплексної терапії із застосуванням препарату Берлітійон® 600 ОД і Берлітійон® 600 капсули була виявлена лише тенденція до нормалізації МЕФШ. У 2 (33,3 %) із 6 пацієнтів другої групи після терапії виявлено покращання показників МЕФШ до рівня $T_{1/2}$ 130–165 хв, що дорівнювало помірному зниженню МЕФШ. Серед пацієнтів першої групи в жодного хворого таких змін не було виявлено.

Обговорення

При проведенні повторного ендоскопічного дослідження вірогідних відмінностей між групами не було виявлено. У той же час, згідно з даними морфологічного дослідження, у пацієнтів після лікування виявлено зменшення запального клітинного інфільтрату в біоптаті шлунка, особливо в тих хворих, яким була проведена ерадикаційна антихелікобактерна терапія. Крім того, у пацієнтів другої групи відзначено статистично значущу позитивну динаміку при проведенні PAS-реакції. Інтенсивність забарвлення при проведенні PAS-реакції вірогідно підвищувалась, що свідчить про нормалізацію процесів слизоутворення. Слід зазначити, що ці зміни виявлені у хворих, які приймали Берлітійон® 600 ОД і Берлітійон® 600 капсули, а в пацієнтів групи контролю спостерігалися лише тенденції до підвищення інтенсивності забарвлення PAS-реакції. Це може бути пов'язано з тим, що альфа-ліпоева кислота покращує метаболізм слизу й може бути стимулятором слизоутворення.

При аналізі слизового бар'єра й щільності міжклітинних контактів СО шлунка після лікування за даними імуногістохімічного дослідження встановлено, що на тлі комплексної терапії із застосуванням препарату Берлітійон® 600 капсули підвищувалась мембранна експресія клаудину-1 епітеліальними клітинами (3–4 бали) (рис. 3). Крім того, у поверхневих відділах залоз також виявлено значне підвищення експресії клаудину-1 (3–4 бали), що може свідчити про нормалізацію проникності слизового бар'єра шлунка й ущільнення міжклітинних контактів. Загальний підсумковий бал експресії в пацієнтів другої групи також підвищувався порівняно як із хворими групи контролю, так і з результатами дослідження перед лікуванням (7–8 балів, $p < 0,05$). У пацієнтів групи контролю імуногістохімічні зміни після лікування вірогідно не відрізнялись від показників до початку терапії.

Висновки

Застосування препарату Берлітійон® 600 ОД і Берлітійон® 600 капсули в комплексній терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичним гастропарезом є доцільним та ефективним. Берлітійон® 600 капсули не тільки мінімізує прояви автономної нейропатії у хворих на ЦД-2, що покращує МЕФШ, а ще й чинить патогенетичний вплив на процеси слизоутворення й стабілізує стан слизового бар'єра шлунка за рахунок покращання щільних клітинних контактів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Ликова А.Е. Хронічна *Helicobacter pylori*-асоційована інфекція у дітей, парацелюлярна проникність слизової оболонки шлунка та харчова алергія. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14. № 1. С. 44-49.
2. Абатуров О.Є., Герасименко О.Є. Модуляція активності *TLR4* епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції. *Современная педиатрия*. 2009. № 6(28). С. 141-146.
3. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Завгородняя Н.Ю. Хронические *SagA(+)* *Helicobacter pylori*-ассоциированные гастриты у детей: научное издание. Харьков: САМ, 2014.
4. Ахмадулина Г.И., Курникова И.А., Нуруллина Г.М. Системные нарушения, коморбидная патология и функция желудка у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016. № 5(47). С. 125-131.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3(83). С. 61-72.
6. Кожевников О.М. Значения ^{13}C -октанового дихального тесту для виявлення порушень моторно-евакуаторної функції шлунка. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 2(28). С. 4-6.
7. Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение. Краснодар, 2007. 256 с.
8. Лычкова А.Э., Тропская Н.С., Попова Т.С., Смирнов В.М. Механизм активации пищевой моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2002. Т. 12. № 5. С. 160.
9. Лычкова А.Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 3. С. 130-135.
10. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Тиоктовая кислота: точка приложения — диабетическая нейропатия. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014. № 6. С. 46-54.
11. Олейникова Н.А., Харлова О.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В. Особенности экспрессии клаудинов в новообразованных толстой кишки. *Архив патологии*. 2017. № 79. С. 28-35.
12. Ткач С.М. Диабетический гастропарез: эпидемиология, механизмы развития, современные подходы к ведению больных. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017. № 2(58). С. 9-18.
13. Aetov A., Barinov A., O'Brien P. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003. 26. 770-776.
14. Anderson J.M., Van Itallie C.M. Physiology and Function of the Tight Junction. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2009. 1(2). a002584. doi: 10.1101/cshperspect.a002584.

15. Balda M.S., Matter K. The tight junction protein ZO-1 and an interacting transcription factor regulate *ErbB-2* expression. *EMBOJ*. 2000. 19(9). 2024-2033.
16. Bruno G., Lopetuso L.R., Ianiro G., Laterza L., Gerardi V., Petito V. et al. ¹³C-octanoic acid breath test to study gastric emptying time. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013. 17(2). 59-64.
17. Bureković A., Terzić M., Alajbegović S. et al. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2008. 8(4). 341-345.
18. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch. Intern. Med.* 2001. 161. 1989-1996.
19. Camilleri M., Bharucha A.E., Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. 9. 5-12.
20. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L.; American College of Gastroenterology. *Clinical Guideline: Management of Gastroparesis*. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. 108. 18-37.
21. Furness J.B. Types of neurons in the enteric nervous system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000. 81. 87.
22. Furness J.B., Kunze W.A., Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am. J. Physiol.* 1999. 277(5). 922-928.
23. Furuse M., Fujita K., Hiiiragi T., Fujimoto K., Tsukita K. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J. Cell Biol.* 1998. 141(7). 1539-50. doi:10.1083/jcb.141.7.1539.
24. Furuse M. Molecular Basis of the Core Structure of Tight Junction. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* 2010. 2(1). a002907. doi:10.1101/cshperspect.a002907.
25. Gregus Z., Stein A. Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1992. 114. 88-96.
26. Hauser B., Roelants M., Schepper J. De, Veereman G., Cavelliers V., Devreker T., Greef E. De, Vandenplas Y. Gastric emptying of solids in children: reference values for the ¹³C-octanoic acid breath test. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016. 28(10). 1480-7. doi: 10.1111/nmo.12845.
27. Huo Q., Kinugasa T., Wang L., Huang J., Zhao J., Shibaguchi H. et al. Claudin-1 protein is a major factor involved in the tumorigenesis of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2009. 29(3). 851-857.
28. Janssen P., Harris M.S., Jones M. et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. 108. 1382-91. doi: 10.1038/ajg.2013.118.
29. Kryvy V., Klyarytska I., Semenichina E., Rabotyagova Y., Ratan G., Tsapyak T. ¹³C-octanoic acid breath test in diagnosis of gastroesophageal reflux disease in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015. 27. 78.
30. Ma Z.F., Majid N.A., Yamaoka Y., Lee Y.Y. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Front. Microbiol.* 2016. 23. 7. 368. doi: 10.3389/fmicb.2016.00368.
31. Ordög T., Ward S.M., Sanders K.M. Interstitial cells of Cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J. Physiol. (Lond.)*. 1999. 518. 257-269.
32. Parkman H.P., Hasler W.L., Barnett J.L., Eaker E.Y., American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force*. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003. 15. 89-102.
33. Perri F., Bellini M., Portincasa P. ¹³C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGer): Toward standardization for testing gastric emptying of solids. *Dig. Liver. Dis.* 2010. 42. 549-553.
34. Roxas J.L., Viswanathan V.K. Modulation of intestinal paracellular transport by bacterial pathogens. *Compr. Physiol.* 2018. 8(2). 823-842.
35. Sang Q., Williamson S., Young H.M. Projections of chemically identified myenteric neurons of the small and large intestine of the mouse. *J. Anat.* 1997. 190. 209-222.
36. Singh A.B., Sharma A., Dhawan P. Claudin family of proteins and cancer: an overview. *J. Oncol.* 2010. 2010. 541957. doi:10.1155/2010/541957.
37. Soler A.P., Miller R.D., Laughlin K.V., Carp N.Z., Klurfeld D.M., Mullin J.M. Increased tight junctional permeability is associated with the development of colon cancer. *Carcinogenesis*. 1999. 20(8). 1425-1431.
38. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom. J. Intern. Med.* 2004. 42(2). 457-464.
39. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: Update on definition, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010. 33. 2285-2293.
40. Tyler J.C., Kathleen E.S., James G.F., Susan J.H. Tight junction disruption: *Helicobacter pylori* and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21(40). 11411-27. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11411.
41. Van Itallie C.M., Anderson J.M. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014. 36. 157-65. doi:10.1016/j.semedb.2014.08.011.
42. Vermette D., Hu P., Canarie M.F., Funaro M., Glover J., Pierce R.W. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med. Exp.* 2018. 6(1). 37. doi:10.1186/s 40635-018-0203-4.
43. Vilinik A.I., Casellini C., Nevoret M.-L. Alternative quantitative tools in the assessment of diabetic peripheral and autonomic neuropathy. *International Review of Neurobiology*. 2016. 127. 235-286.
44. Ward S.M., Baker S.A., de Faoite A., Sanders K.M. Propagation of slow waves requires IP3 receptors and mitochondrial Ca²⁺ uptake in canine colonic muscles. *J. Physiol. (Lond.)*. 2003. 549. 207-218.
45. Ward S.M., Beckett E.A., Wang X. et al. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J. Neurosci.* 2000. 20. 1393-1403.
46. Zeisel M.B., Dhawan P., Baumert T.F. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease. *Gut*. 2018 Oct 8. pii: gutjnl-2018-316906. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316906.
47. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011. 34(9). 2054-2060.
48. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alfa-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence front clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. 107. 421-30.

Отримано/Received 18.05.2020

Рецензовано/Revised 27.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.06.2020 ■

Дорофеев А.Е.¹, Чичула Ю.В.¹, Дядык Е.А.¹, Даниленко А.Л.², Аветисян И.Л.²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² Киевский городской клинический эндокринологический центр, г. Киев, Украина

Возможности патогенетического лечения диабетической гастропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Цель исследования: изучить эффективность использования Берлитиона в комплексной терапии диабетического гастропареза у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и его влияние на моторно-эвакуаторную функцию желудка (МЭФЖ) и состояние слизистого барьера у таких больных. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 172 больных СД2 в возрасте от 40 до 75 лет. Длительность заболевания составила $13,7 \pm 9,2$ года. Критерием включения в исследование было наличие у больных СД2 клинических симптомов диабетического гастропареза. Всем пациентам до и через 8 недель от начала лечения применяли общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе видеоэзофагогастроуденоскопию с биопсией из антрального отдела желудка, тела и угла желудка. Больные были рандомизированы на 2 группы: 48 человек в первой (группа контроля) и 46 — во второй. Пациенты обеих групп получали комплексную гипогликемическую терапию на основании метформина. Больным второй группы дополнительно назначали Берлитион® 600 ЕД внутривенно в течение 2 недель и Берлитион® 600 капсулы в течение 6 недель. **Результаты.** У больных СД2 нарушения МЭФЖ были выявлены у 94 (54,6 %) человек. По результатам ¹³С-октанового дыхательного теста (¹³С-ОДТ) у 42 больных (44,6 %) была выявлена нормальная моторно-эвакуаторная функция. У части больных — 55,4 % (52 человека) было выявлено умеренное (42,6 %) и выраженное (12,8 %) снижение МЭФЖ. Через 8 недель у пациентов проводили повторное исследование МЭФЖ на основании клинико-anamnestического и инструментального методов. Было выявлено, что у 71,7 % пациентов второй группы было отмечено более существенное уменьшение субъективных проявлений нарушений моторики по сравнению с 31,2 % пациентов группы контроля

($p < 0,05$). По данным ¹³С-ОДТ, среди больных с умеренным снижением МЭФЖ у 35 % пациентов второй группы зарегистрированы нормальные показатели по сравнению с 10 % пациентов группы контроля ($p < 0,05$). У больных с выраженным снижением МЭФЖ на фоне включения в комплексную терапию Берлитиона была отмечена лишь тенденция к нормализации МЭФЖ (у 33,2 % больных второй группы результаты свидетельствовали об умеренном снижении МЭФЖ в отличие от группы контроля, где изменений показателей теста в динамике отмечено не было). Согласно данным морфологического исследования, в биоптате желудка пациентов после лечения отмечено уменьшение воспалительного клеточного инфильтрата, особенно у тех, кому была проведена антихеликобактерная терапия. Интенсивность окрашивания биоптатов пациентов второй группы при проведении PAS-реакции, а также мембранная экспрессия клаудина-1 достоверно увеличивались по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о нормализации процессов слизиобразования, проницаемости слизистого барьера желудка и уплотнении межклеточных контактов. **Выводы.** Использование препарата Берлитион® 600 ЕД и Берлитион® 600 капсулы в комплексной терапии больных СД2 с диабетическим гастропарезом целесообразно и эффективно. Берлитион не только минимизирует проявления автономной нейропатии у больных СД2, что улучшает МЭФЖ, но и оказывает патогенетическое влияние на процессы слизиобразования и стабилизирует состояние слизистого барьера желудка за счет улучшения плотных клеточных контактов.

Ключевые слова: диабетическая автономная нейропатия; диабетический гастропарез; эпителиальный барьер; межклеточные плотные контакты; клаудин-1; ¹³С-октановый дыхательный тест

A.E. Dorofeyev¹, Yu.V. Chychula¹, E.A. Dyadyk¹, A.L. Danylenko², I.L. Avetysyan²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

Possibilities of pathogenetic treatment of diabetic gastropathy in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. The purpose of study — to investigate the efficacy of Berlithion application in the comprehensive treatment of diabetic gastroparesis in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), its effect on gastric motility and the state of the mucosal barrier in such patients. **Materials and methods.** Under our supervision, there were 172 patients with type 2 DM, aged from 40 to 75 years. The disease duration was 13.7 ± 9.2 years. The inclusion criterion was the presence of clinical symptoms of diabetic gastroparesis in patients with type 2 DM. Before treatment and 8 weeks after its start, all patients underwent general clinical, laboratory and instrumental examinations, including video esophagogastroduodenoscopy with biopsy. Patients were randomized into 2 groups: 48 people were in the first (controls) and 46 — in the second group. Patients of both groups received comprehensive hypoglycemic therapy based on metformin. Patients of the second group were additionally prescribed Berlithion 600 mg intravenously for 2 weeks and 600 mg in capsules for 6 weeks. **Results.** In patients with type 2 DM, disturbed gastric motility was detected in 94 (54.6 %) cases. According to the results of ¹³C-octanoic acid breath test, 42 (44.6 %) patients had normal gastric emptying. In some patients (52 (55.4 %) people), a moderate (42.6 %) and severe (12.8 %) decrease in gastric motility was revealed. After 8 weeks, patients underwent a second study of gastric emptying using clinical, anamnestic and instrumental methods. It was found that 71.7 % of patients in the second group had a more significant decrease in subjective manifestations of dysmotility compared with 31.2 % of patients in the control group ($p < 0.05$). According to ¹³C-octanoic acid breath

test, in a moderate decrease in gastric motility, 35 % of patients in the second group had normal values compared to 10 % of patients in the control group ($p < 0.05$). In the subgroup with a severe decrease in gastric motility against the background of Berlithion use as a part of the comprehensive therapy, there was only a tendency to normalization of gastric emptying (in 33.2 % of patients of the second group, the results indicated a moderate decrease in gastric motility in contrast to the control group, which had no changes in the test parameters). According to the morphological study, patients after treatment had a decrease in inflammatory cell infiltrate in the gastric tissue biopsy, especially those who underwent anti-Helicobacter therapy. The intensity of staining of biopsy samples in patients of the second group during the periodic acid Schiff reaction, as well as the membrane expression of claudin 1 significantly increased compared to the control group, which indicates the normalization of mucus formation, normalization of gastric mucosal permeability and compaction of extracellular contacts. **Conclusions.** Berlithion application in the comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic gastroparesis is appropriate and effective. Berlithion not only minimizes the manifestations of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus, which improves gastric motility, but also has a pathogenetic effect on mucus processes and stabilizes the state of the gastric mucosal barrier by improving tight cellular contacts.

Keywords: diabetic autonomic neuropathy; diabetic gastroparesis; epithelial barrier; intracellular tight junctions; claudin 1; ¹³C-octanoic acid breath test

Місюра К.В.¹, Єфіменко Т.І.¹, Дунаєва І.П.²¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Гормональні та гемодинамічні зміни у міських мешканців середнього віку з ожирінням залежно від рівня артеріального тиску

Резюме. Актуальність. Актуальність дослідження обумовлена значною поширеністю надлишку маси тіла різного ступеня серед населення та високим ризиком розвитку коморбідних патологічних станів, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ). Сьогодні невизначеними залишаються питання щодо гормонально-метаболічно-гемодинамічних відмінностей у представників української популяції з ожирінням (ОЖ) і АГ та з ОЖ без АГ. Вирішення цього питання дало б змогу оптимізувати алгоритм профілактичних заходів щодо розвитку АГ серед населення України. **Мета:** деталізувати особливості гемодинаміки, рідинних секторів тіла, функціонування ренін-альдостеронової системи, секреції лептину, інсуліну в осіб середнього віку з різною масою тіла та артеріальним тиском (АТ) з урахуванням вираженості хронічного неспецифічного запалення. **Матеріали та методи.** Обстежено 273 мешканці м. Харкова (чоловіки/жінки = 56/217) середнього віку (56,41 ± 6,93 року), які не лікувалися в минулому з приводу ОЖ та АГ. Визначали індекс маси тіла, об'єм талії, вимірювали АТ. Методом біоімпедансного аналізу досліджували склад тіла (жирову, відносну жирову, безжирову, активну клітинну масу тіла), імуноферментним методом — рівні інсуліну, лептину, реніну, альдостерону та кластерину у сироватці крові. **Результати.** Пацієнти з ожирінням незалежно від наявності чи відсутності у них АГ мають вірогідне збільшення абсолютної гідратації організму з одночасним зростанням серцевого викиду та ударного об'єму порівняно як із здоровими особами, так і з пацієнтами без ожиріння з АГ. Ці зміни супроводжуються дійсним зростанням у осіб з ОЖ рівнів реніну та альдостерону у крові. Розвиток ожиріння у пацієнтів з АГ також супроводжується збільшенням у них об'єму циркулюючої крові, загального периферичного опору судин і середнього АТ, вираженості інсулінорезистентності та хронічного неспецифічного запалення, зростанням рівнів інсулін-, лептин-, ренін- та альдостеронемії. Доведено, що рівні циркулюючого реніну й альдостерону у сироватці крові осіб середнього віку прямо пов'язані зі ступенем інсулін-, лептин-, кластеринемії та індексом НОМА. **Висновки.** Приблизну оцінку рівнів ренінемії та альдостеронемії у міських мешканців України середнього віку при масових обстеженнях можна проводити шляхом вимірювання методом інтегральної реографії тіла з визначенням параметрів ударного індексу та ударного об'єму. Відповідні рівняння регресії щодо їх оцінки визначені в нашому дослідженні.

Ключові слова: ожиріння; артеріальна гіпертензія; ренін; альдостерон; лептин; кластерин; інсулінорезистентність; гемодинаміка; рідинні сектори тіла

Вступ

Сьогодні проблема ожиріння (ОЖ) є однією з найактуальніших у медичній науці. Її значущість обумовлена завеликою поширеністю цієї патології та значним ризиком розвитку коморбідних патологічних станів. Саме вони обумовлюють інвалідизацію та смертність

пацієнтів із надлишком ваги. Одним із захворювань, для якого провідним фактором ризику є надлишкове накопичення жирової тканини, вважається артеріальна гіпертензія (АГ): за даними літератури, у пацієнтів із ОЖ ризик її розвитку є втричі більшим, ніж у осіб, які мають нормальну масу тіла [1, 2].

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

Для кореспонденції: Місюра Катерина Василівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, учений секретар, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: nauka@ipep.com.ua; контактний тел.: +38057-700-40-15.

For correspondence: Misiura Kateryna, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Scientific Secretary, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; contact phone: +38057-700-40-15.

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

У патогенезі АГ у осіб із ОЖ важливу роль відіграють гормональна активація ренін-альдостеронової та симпатичної нервової системи, накопичення натрію та рідини в організмі [2–6]. Останній фактор обумовлює зростання у таких пацієнтів об'єму циркулюючої крові, ударного об'єму (УО) та серцевого викиду (СВ). Накопичення рідини в організмі в осіб із надлишком ваги пов'язують як зі збільшенням реабсорбції її на рівні нирок, так і зі зростанням у цієї категорії пацієнтів об'єму циркулюючої крові при розширенні судинного русла. Збільшення СВ вважають фізіологічним процесом, обумовленим необхідністю забезпечення метаболічних потреб організму при надлишковій масі тіла, що залежить від активації симпатичної нервової системи в осіб із ОЖ за наявності гіперінсулінемії [7, 8].

У нормі, за принципом зворотного зв'язку, зростання об'єму циркулюючої крові, УО та СВ повинно викликати зниження секреції реніну, рівня ангіотензину II та альдостерону і, як наслідок, зниження артеріального тиску (АТ) [2]. В осіб із ОЖ існують порушення такого механізму регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Це проявляється у відсутності зниження рівнів системних циркулюючих компонентів РААС, а у пацієнтів із надлишком вісцеральної жирової тканини реєструється навіть їх підвищення. Існує думка, що однією з причин такого процесу можуть бути зміни у тканинній РААС, яка локалізується в різних органах, зокрема у жировій тканині [9]. Активність тканинної РААС тісно пов'язана з продукцією лептину [10], який обумовлює цілу низку гормонально-метаболічно-поведінкових особливостей осіб із ОЖ, а також зростання у них СВ, частоти серцевих скорочень, реабсорбції натрію та води на рівні нирок [2].

Крім того, на сьогодні доведено, що РААС не тільки бере участь у розвитку АГ у пацієнтів із ОЖ, але й відіграє істотну роль у формуванні у них інсулінорезистентності — важливого аспекту генезу ОЖ та його ускладнень, зокрема гемодинамічних [7].

Натепер також вважається, що одним із важливих складових патогенезу ОЖ та АГ є розвиток системного низькоінтенсивного запалення в організмі. Доведено, що системне низькоінтенсивне запалення, що спостерігається при гіпертонічній хворобі, асоційоване з ураженням органів-мішеней — гіпертрофією лівого шлуночка, атеросклерозом аорти і великих артерій, дисфункцією нирок. Рівні маркерів такого типу запалення корелюють із ризиком розвитку нефатальних і фатальних серцево-судинних ускладнень [8]. Висловлюється думка, що підвищений рівень АТ — елемент запального процесу [11]. Так, напруження судинної стінки, дисфункція ендотелію ініціюють продукцію широкого спектра цитокінів, міграцію і накопичення клітин запалення, що є однією з ланок патогенезу АГ і атеросклерозу [9]. Запалення ініціює проліферацію клітин гладких м'язів медії й є пусковим фактором ремоделювання стінки судини, що, у свою чергу, призводить до підвищення АТ. Отже, виникає хибне коло, а процес прогресування ураження органів-мішеней АГ прискорюється [4, 7].

Під час попередніх досліджень, проведених у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Да-

нилевського НАМН України», було виявлено, що представники української популяції з ОЖ порівняно з особами з нормальною та надлишковою масою тіла мають вищий рівень виявлення такого маркера системного запалення, як уміст сироваткового кластерину, що свідчить про наявність у них більш потужного розвитку хронічного неспецифічного запалення. Доведено, що рівень сироваткового кластерину, а отже, і інтенсивність системного запалення корелює в першу чергу з рівнем інсуліну крові, індексом НОМА [12].

За даними інших дослідників, розвиток низькоінтенсивного запалення при ОЖ, зокрема в осіб із АГ, значною мірою обумовлюється виникненням запалення в жировій тканині при надмірному її накопиченні та супроводжується істотними змінами її секреторної функції. Останнє відіграє провідну роль у розвитку коморбідної ОЖ патології. Запалення в жировій тканині проявляється інфільтрацією її імункомпетентними клітинами [13], його вираженість корелює зі ступенем, типом ОЖ та швидкістю його прогресування [14], а зміни ендокринної функції жирової тканини — у розвитку лептинорезистентності, гіперлептинемії, асоційованих з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією [15].

Аналізуючи вищенаведене, можливо стверджувати, що в осіб із ОЖ у патогенезі АГ відзначається патологічний ланцюг, ланками якого є зміни гідrataції організму, дисбаланс РААС, розвиток інсулінорезистентності та системного низькоінтенсивного запалення, зростання рівня лептинемії та інсулінемії, активація симпатичної нервової системи, гемодинамічні порушення.

Але повністю не визначеним залишається питання щодо гормонально-метаболічно-гемодинамічних відмінностей у представників української популяції з ОЖ та АГ і з ОЖ без АГ. Визначення таких відмінностей дало б змогу оптимізувати алгоритм заходів, спрямованих на профілактику розвитку АГ серед населення України.

Зрозуміло, що такий алгоритм повинен бути пристосований для щоденної практичної діяльності лікаря. При його проведенні доцільно використовувати інформативні, але дешеві, прості у використанні методи. Одним із таких є реографічний спосіб реєстрації змін артеріальної системи — інтегральна реографія тіла (ІРГТ) для оцінки гемодинамічних параметрів (навіть під час масових обстежень) [16]. Але в літературі не знайдено повідомлень щодо доцільності його використання в осіб із ОЖ з метою раннього виявлення гормональних змін, які є основою розвитку АГ у цієї категорії пацієнтів, що вказує на актуальність дослідження в цьому напрямку.

Мета: деталізувати особливості гемодинаміки, рідинних секторів тіла, функціонування ренін-альдостеронової системи, секреції лептину, інсуліну в осіб середнього віку з різною масою тіла та артеріальним тиском з урахуванням вираженості хронічного неспецифічного запалення.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 273 мешканці м. Харкова (чоловіки/жінки (ч/ж) = 56/217) середнього віку ($56,41 \pm 6,93$ року), які не лікувалися в минулому з приводу ОЖ та АГ. У всіх обстежених вимірювали масу

тіла, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), визначали індекс маси тіла (ІМТ) та співвідношення ОТ/ОС. Вимірювання систолічного та діастолічного АТ (САТ і ДАТ) проводилося напівавтоматичним тонометром фірми Microlife (Швейцарія) на обох руках; методом біоімпедансного аналізу визначались особливості складу тіла та його рідинних секторів.

За величиною ІМТ, рівнів САТ і ДАТ було сформовано 4 групи обстежених:

1. Перша група — пацієнти з відсутністю ОЖ та нормальним АТ ($n = 46$ осіб; ч/ж = 13/33).

2. Друга група — пацієнти без ОЖ, але з наявністю АГ 1–2-го ступеня ($n = 34$ особи; ч/ж = 12/22).

3. Третя група — пацієнти з ОЖ 1–2-го ст. та нормальним АТ ($n = 110$ осіб; ч/ж = 19/91).

4. Четверта група — пацієнти з ОЖ 1–2-го ст. та з АГ 1–2-го ст. ($n = 83$ особи; ч/ж = 12/71).

Істотних відмінностей за віком між групами не було.

Для діагностики ОЖ застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997): 1) із встановленням ІМТ від 19 до 24,99 $\text{кг}/\text{м}^2$ — нМТ; 2) ІМТ від 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ до 39,99 $\text{кг}/\text{м}^2$ — ОЖ I–II ступеня. АГ діагностували за рівнем САТ ≥ 140 мм рт.ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст. (ВООЗ, 2020). У подальшому під час статистичної обробки результатів обстеження брали до уваги рівень АТ на лівій руці.

Також оцінювався рівень пульсового і середнього АТ. Пульсовий АТ визначався за різницею (САТ – ДАТ, мм рт.ст.). Середній АТ вираховувався за формулою: [Середній АТ = ДАТ + (САТ – ДАТ)].

Особливості центральної гемодинаміки оцінювалися методом ІРГТ за допомогою комп'ютерного реаналізатора «Діамант-Р» ЗАТ «Діамант» за методикою М.І. Тіщенко, з урахуванням рекомендацій І.С. Колесникова і співавт. Оцінювали такі інтегральні показники: ударний об'єм (УО, мл) — кількість крові, що викидається при кожному скороченні серця; серцевий викид (СВ, мл) — кількість крові, що викидають шлуночки серця за одну хвилину; ударний індекс (УІ, $\text{мл}/\text{м}^2$) — відношення УО до площі поверхні тіла; серцевий індекс (СІ, $\text{л}/\text{хв} \cdot \text{м}^2$) — відношення СВ до площі поверхні тіла.

Оцінювали загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) (мм рт.ст. \cdot хв/л), який вираховувався як відношення середнього АТ до СВ.

Для визначення складу тіла та його рідинних секторів використовувався програмно-апаратний комплекс «Діамант-ІРГТ» ЗАТ «Діамант». Під час дослідження проведено оцінку таких параметрів: загальна вода (ЗВ, л); загальна рідина (ЗР, л); позаклітинна рідина (позаклР, л); внутрішньоклітинна рідина (внутрішньоклР, л); інтерстиційна рідина (інтерстР); об'єм циркулюючої крові (ОЦК); жирова маса (ЖМ), відносна жирова маса (% ЖМ), активна клітинна маса (АКМ), співвідношення АКМ/ЖМ.

У всіх учасників обстеження досліджено індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР), який розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5.$$

Визначення рівнів інсуліну, реніну та альдостерону у сироватці крові проводилося згідно з договором про

науково-практичне співробітництво між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та ТОВ «Медичний центр “Логус”» імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем ELISA КІТ виробництва фірми Monobind (США) та лептину — із застосуванням реактивів на апараті ImmunoCHEM 2000.

Рівні кластерину в сироватці крові хворих визначали в біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України з використанням комерційних тест-систем Human Clusterin ELISA (BioVendor, Чеська Республіка).

Дослідження схвалено комісією з біомедицини етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 7 від 20.08.2020 р.).

Робота виконувалася в рамках НДР 01.20 НАМН (№ держреєстрації 0119 U10244) «Розробити патогенетично обґрунтовані диференційовані алгоритми діагностики та лікування новоутворень щитоподібної та надниркових залоз».

Під час обробки клініко-функціональних результатів використовувалися методи описового статистичного аналізу. Результати описового аналізу кількісних параметрів подані у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також медіани (Median).

Як метод встановлення статистичної значущості відмінностей між групами за порядковою ознакою застосовувався дисперсійний аналіз Краскела — Уолліса. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні $p < 0,05$.

Для опису зв'язків між порядковими ознаками використовувався непараметричний кореляційний аналіз: обчислювалися рангові кореляції Спірмена. Для виявлення наявності та сили зв'язку між факторами вираховували коефіцієнт кореляції (r). Високочисловою вважали кореляцію при r , який відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,01$, значимою — при r , що відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,05$, про тенденцію вірогідного зв'язку говорили при r , який відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,1$. Використовували таку класифікацію кореляційного зв'язку: 1) сильний ($0,7 < r < 1$); 2) середньої сили ($0,5 < r < 0,7$); 3) помірний ($0,3 < r < 0,5$); 4) слабкий ($0,2 < r < 0,3$). За $r < 0,11$ вважали, що кореляція відсутня.

Результати

Під час проведення комплексного дослідження в усіх осіб визначено склад тіла, його рідинні сектори, зокрема ОЦК, оцінено особливості гемодинаміки, інсулінемії, чутливості периферичних тканин до інсуліну, ЗПСО та рівні систолічного, діастолічного, пульсового та середнього АТ (табл. 1).

Згідно з табл. 1, групи були сформовані правильно. Свідченням цьому є те, що в осіб із ОЖ, як із АГ, так і без неї, кількість ЖМ, % ЖМ, АКМ вірогідно між собою не різнилися. Крім цього, в обстежених із АГ, як із ОЖ, так і без нього, значення САТ, ДАТ, середнього та пульсового АТ були однаковими.

Таблиця 1. Результати комплексного обстеження міських мешканців середнього віку, Mean (SD), Median

Показник	Група, кількість обстежених				p
	Без ОЖ та АГ (n = 46)	Без ОЖ з АГ (n = 34)	ОЖ без АГ (n = 110)	ОЖ з АГ (n = 83)	
САТ, мм рт.ст.	119,07 (0,93)	148,76 (1,25)	121,03 (0,93)	151,36 (1,27)	* < 0,001 *** < 0,001
	120,00	150,00	120,00	150,00	
ДАТ, мм рт.ст.	71,80 (0,80)	82,67 (1,30)	74,50 (1,04)	85,63 (1,15)	* < 0,001 *** < 0,001
	70,00	80,00	70,00	85,00	
Пульсовий АТ, мм рт.ст.	47,27 (0,82)	66,09 (1,48)	46,53 (0,95)	65,73 (1,32)	* < 0,001 *** < 0,001
	50,00	65,00	45,00	65,00	
Середній АТ, мм рт.ст.	87,55 (0,75)	104,70 (1,08)	90,01 (0,90)	107,54 (1,02)	* < 0,001 *** < 0,001
	88,33	103,33	90,00	106,67	
ЖМ, кг	18,74 (6,3)	20,32 (5,04)	38,67 (11,24)	41,79 (14,64)	* < 0,001 ** < 0,001
	20,56	19,35	36,68	39,78	
% ЖМ, %	25,33 (7,56)	27,12 (5,08)	37,58 (5,28)	38,13 (5,93)	* < 0,001 ** < 0,001
	27,00	26,00	37,00	39,00	
АКМ, кг	34,77 (6,82)	35,16 (6,41)	40,86 (6,46)	42,42 (7,29)	* < 0,001 ** < 0,001
	33,33	32,40	39,45	41,34	
АКМ/ЖМ	1,98 (0,72)	1,81 (0,55)	1,11 (0,26)	1,09 (0,31)	* < 0,001 ** < 0,001
	1,75	1,77	1,07	1,03	
ЗВ, л	40,12 (8,11)	40,11 (7,33)	46,03 (7,19)	47,96 (7,99)	* < 0,001 ** < 0,001
	38,71	37,64	44,69	46,38	
ЗВ, %	54,20 (4,5)	53,33 (3,76)	45,66 (3,82)	45,27 (4,36)	* < 0,001 ** < 0,001
	53,76	53,85	45,77	44,78	
ЗР, л	33,34 (5,85)	33,34 (5,49)	37,91 (4,83)	39,52 (6,12)	* < 0,001 ** < 0,001
	32,95	32,44	37,68	38,63	
ЗР, %	45,21 (3,33)	44,43 (2,72)	37,80 (3,54)	37,35 (3,42)	* < 0,001 ** < 0,001
	45,45	44,59	37,98	37,46	
Позаклітинна рідина, л	11,76 (2,5)	11,60 (2,08)	12,89 (2,07)	13,52 (2,44)	* < 0,001 ** < 0,001
	11,34	11,06	12,91	13,29	
Внутрішньоклітинна рідина, л	21,57 (3,63)	21,74 (3,60)	25,01 (3,07)	26,00 (4,26)	* < 0,001 ** < 0,001
	21,21	20,53	25,06	25,47	
Інтерстиціальна рідина, л	8,87 (1,87)	8,75 (1,56)	9,73 (1,55)	10,21 (1,85)	* < 0,001 ** < 0,001
	8,60	8,34	9,73	10,02	
ОЦК, л	4,65 (1,11)	4,60 (0,97)	5,04 (0,91)	5,27 (1,05)	* < 0,009 ** < 0,001
	4,43	4,26	5,04	5,13	
УО, мл	72,83 (1,58)	79,23 (1,56)	87,19 (1,98)	93,46 (1,85)	* < 0,03 ** < 0,001 *** < 0,02
	72,81	79,00	86,56	90,56	
СВ, л/хв	5,15 (0,09)	5,99 (0,12)	6,27 (0,14)	6,97 (0,12)	** < 0,001 *** < 0,001
	4,99	6,00	6,10	6,94	
УІ, мл/м ²	50,06 (1,06)	46,92 (0,91)	38,81 (0,99)	37,45 (0,87)	* < 0,001 ** < 0,001
	48,90	46,00	39,60	38,20	
СІ, л/(хв • м ²)	3,56 (0,77)	3,56 (0,69)	2,79 (0,74)	2,80 (0,60)	* < 0,001 ** < 0,0001
	3,49	3,39	2,73	2,81	
ЗПСО, мм рт.ст. • хв/л	15,02 (0,39)	17,71 (0,16)	16,49 (0,12)	18,40 (0,16)	*** < 0,005
	14,53	17,78	16,09	17,84	
Інсулін крові, мкОД/мл	12,29 (2,74)	12,02 (3,00)	19,39 (1,90)	27,17 (2,51)	** < 0,001 *** < 0,001
	12,25	11,81	18,99	19,40	
Індекс НОМА	2,54 (0,58)	2,45 (0,57)	4,75 (1,25)	6,75 (1,65)	** < 0,001 *** < 0,001
	2,49	2,39	4,54	4,59	

Примітки: * — рівень значущості між групами осіб без ОЖ та АГ і пацієнтів без ОЖ з АГ; ** — рівень значущості між групами осіб без ОЖ та АГ і пацієнтів із ОЖ без АГ; *** — рівень значущості між групами осіб без ОЖ та АГ і пацієнтів із ОЖ з АГ.

При цьому результати обстеження рідинних секторів тіла свідчать, що абсолютний вміст ЗВ в організмі осіб без ОЖ як із АГ, так і з нормальним АТ є практично однаковим, але при ОЖ цей показник вірогідно збільшується в осіб із нормальним АТ на 15 %, у пацієнтів із АГ — на 20 %.

Щодо ЗВ (%), то зареєстровано значуще її зниження у пацієнтів із ОЖ незалежно від наявності чи відсутності у них АГ, порівняно з особами, у яких ІМТ був меншим за 30 кг/м².

Аналогічна тенденція визначена і щодо рівнів ЗВ та ЗР у обстежених міських мешканців середнього віку. При цьому вірогідні зміни вмісту ЗВ та ЗР в їх організмі супроводжувалися дійсними зрушеннями у рівнях позаклітинної, внутрішньоклітинної та інтерстиціальної рідини, ОЦК. Зміни всіх цих рідинних секторів мали односпрямований характер.

Важливим результатом також стало статистично значуще зростання ОЦК у осіб із поєднаною патологією ОЖ та АГ порівняно з особами як з однією АГ, так і тільки з ОЖ.

Вищезазначеними змінами рідинних секторів тіла можна до певної міри пояснити і дійсне збільшення у пацієнта з ОЖ та АГ таких параметрів гемодинаміки, як СВ і УО, порівняно як зі здоровими особами, так і з пацієнтами з АГ, але без ОЖ. Але слід зазначити, що такі зрушення спостерігаються одночасно зі зменшенням СІ і УІ в осіб із ОЖ незалежно від рівня їх АТ.

Щодо поглиблення патологічних змін гемодинаміки в осіб із ОЖ свідчить і вірогідне зростання у них (незалежно від наявності у них АГ) рівнів середнього АТ та ЗПСО порівняно зі здоровими особами, а ЗПСО — навіть із обстеженими з АГ без ОЖ.

Такі зміни рідинних секторів тіла та параметрів гемодинаміки реєструвалися паралельно з вірогідними змінами параметрів складу тіла обстежених, а саме: зростанням абсолютної та відносної жирової, активної клітинної маси при одночасному зниженні співвідношення «активна клітинна маса/жирова маса».

Для деталізації генезу всіх вищезазначених зрушень у осіб із ОЖ і залежності від АТ на наступному етапі

роботи було оцінено їх взаємозв'язок із гормональними особливостями організму, притаманними особам середнього віку з різною масою тіла та АТ.

По-перше, було досліджено рівні інсуліну, лептину, реніну та альдостерону у представників усіх чотирьох груп. Зареєстровано, що рівні інсуліну у циркуляції в осіб із ОЖ як з АГ, так і без неї є дійсно вищими, ніж у осіб без ОЖ з нормальним АТ та навіть із АГ (табл. 1). Зміни рівнів інсулінемії супроводжувалися зростанням значень маркера зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну — індексу НОМА в осіб із ОЖ з АГ порівняно з обстеженими з відсутністю ОЖ та АГ та порівняно зі здоровими особами (табл. 1). Важливим результатом дослідження стало визначення вірогідності зростання середнього рівня інсулінемії та значення індексу НОМА в осіб із ОЖ та АГ порівняно з особами з ОЖ без АГ.

Щодо рівня лептину в сироватці крові обстежених, то зареєстровано таку тенденцію. Рівень лептинемії у пацієнтів із ОЖ з АГ дорівнював $52,75 \pm 1,37$ нг/мл, без неї — $46,88 \pm 1,22$ нг/мл, тобто був статистично значуще більшим, ніж у осіб без ОЖ із нормальним АТ ($28,52 \pm 0,82$ нг/мл) та навіть із АГ ($34,04 \pm 0,94$ нг/мл) (рис. 1). Вірогідність різниці по усіх групах за критерієм Краскела — Уолліса — $p < 0,0001$.

Щодо таких пов'язаних із балансом інсуліну та лептину гормонів, як ренін і альдостерон, то в цьому дослідженні було виявлено вірогідне збільшення їх значень у осіб із ОЖ та АГ порівняно з результатами обстеження інших трьох груп.

Так, рівень циркулюючого реніну (рис. 2) у пацієнтів із ОЖ та АГ ($37,64 \pm 1,27$ пг/мл) реєструвався статистично значуще ($p < 0,0001$) вищим, ніж у обстежених із ОЖ без АГ ($33,09 \pm 1,15$ пг/мл), в осіб із АГ без ОЖ — $21,27 \pm 0,83$ пг/мл та у групі контролю — $16,00 \pm 0,49$ пг/мл.

Щодо альдостерону, то в групі пацієнтів із ОЖ та АГ його рівень становив $161,97 \pm 4,25$ пг/мл. В осіб із ОЖ без АГ був у вірогідно ($p < 0,001$) нижчому діапазоні — $145,47 \pm 3,50$ пг/мл (рис. 3). Але важливим результатом дослідження стала реєстрація зменшення значення

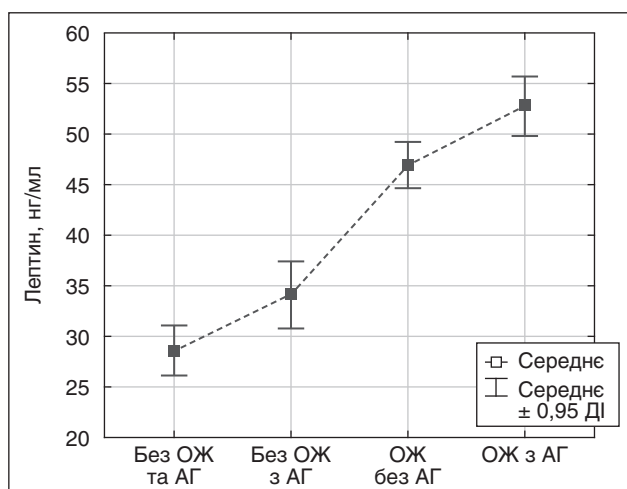


Рисунок 1. Рівень лептину у сироватці крові осіб середнього віку залежно від наявності ОЖ та АГ

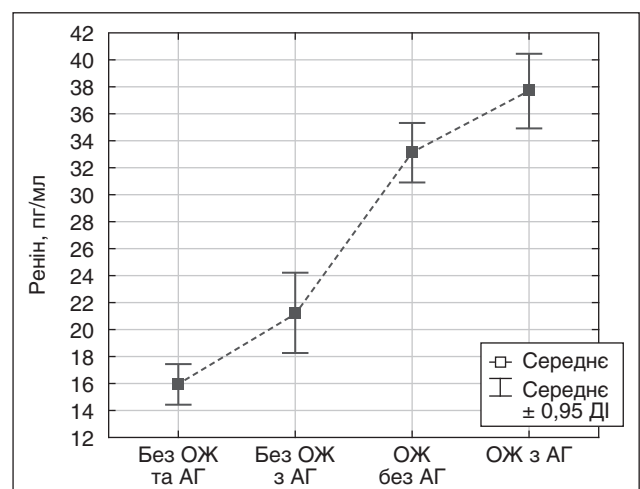


Рисунок 2. Рівень реніну у сироватці крові осіб середнього віку залежно від наявності ОЖ та АГ

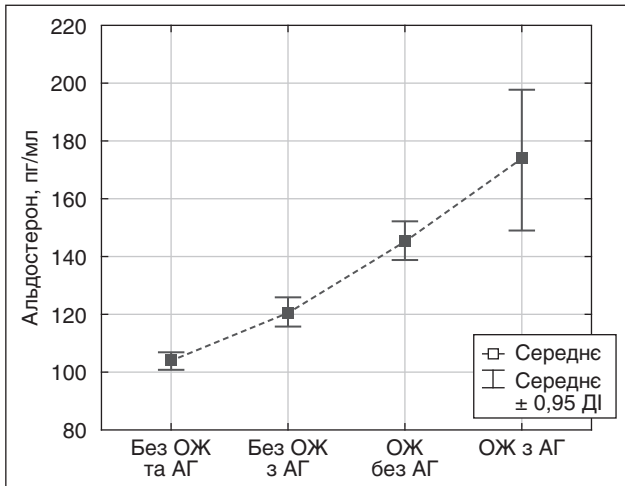


Рисунок 3. Рівень альдостерону у сироватці крові осіб середнього віку залежно від наявності ОЖ та АГ

цього показника у групі АГ без ОЖ порівняно не тільки з групою ОЖ із АГ ($p < 0,001$), а навіть із особами з ОЖ без АГ ($p < 0,001$).

У процесі роботи було визначено співвідношення «альдостерон/ренін» у мешканців м. Харкова середнього віку з різною масою тіла та АГ (рис. 4).

Доведено, що його значення дійсно знижується в осіб із ОЖ незалежно від наявності чи відсутності АГ порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$) та пацієнтами з АГ, але без ОЖ ($p < 0,001$). Так, у групі «ОЖ з АГ» відношення рівнів циркулюючих альдостерону та реніну дорівнює $5,32 \pm 0,42$; в групі «ОЖ без АГ» — $5,22 \pm 0,30$ ($p > 0,05$); в осіб із АГ без ОЖ — $6,89 \pm 0,38$; в групі контролю — $7,24 \pm 0,30$.

Усі вищезазначені гормональні відмінності у міських мешканців середнього віку з різною масою тіла та АГ супроводжувалися вірогідними змінами вмісту у циркуляції і маркера системного низькоінтенсивного запалення кластерину (рис. 5).

Зареєстровано таку їх динаміку: в групі пацієнтів із АГ без ОЖ рівень кластерину у сироватці крові визначено в діапазоні $115,26 \pm 0,65$ нг/мл — на вірогідно ви-

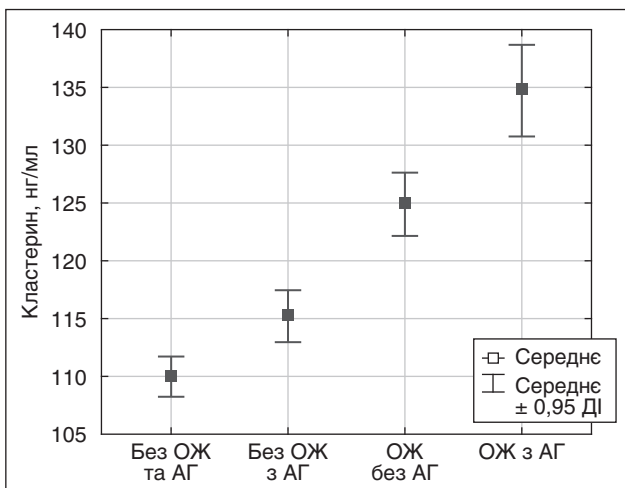


Рисунок 5. Рівень кластерину у сироватці крові осіб середнього віку залежно від наявності ОЖ та АГ

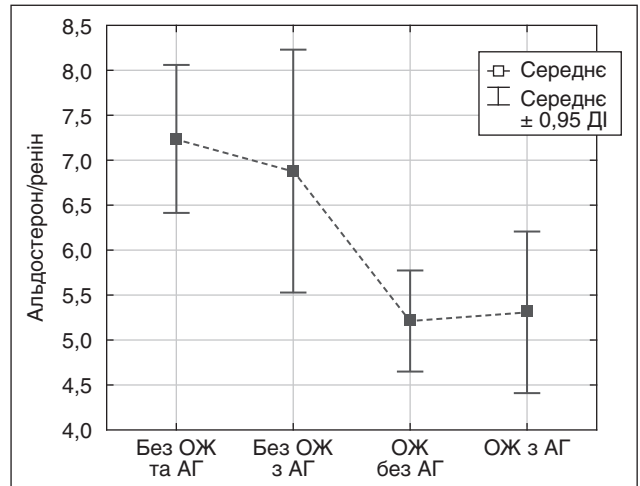


Рисунок 4. Співвідношення «альдостерон/ренін» у осіб середнього віку залежно від наявності ОЖ та АГ

щому рівні, ніж у здорових осіб — $110,12 \pm 0,57$ нг/мл, але дійсно нижчому, ніж у пацієнтів із ОЖ з АГ — $134,74 \pm 18,10$ нг/мл. Відмінностей у значеннях цього показника в групах осіб із АГ без ОЖ та ОЖ без АГ зафіксовано не було.

Важливим є і той факт, що середній рівень циркуляторного кластерину по групі «ОЖ з АГ» був з високим ступенем вірогідності більшим, ніж по групі «ОЖ без АГ» ($124,91 \pm 1,42$ нг/мл), що вказує на наявність більш вираженого системного низькоінтенсивного запалення у таких пацієнтів.

З метою уточнення взаємозв'язків між рівнями реніну, альдостерону, інсуліну, лептину, ступенем інсулінорезистентності та вираженості низькоінтенсивного хронічного запалення, що характерні для міських мешканців середнього віку — представників української популяції, в процесі роботи проведено комплексний аналіз кореляцій між параметрами, що характеризують ці процеси (табл. 2). Згідно з наведеними даними, такі важливі складові РААС, як вміст циркулюючого реніну й альдостерону у сироватці крові, вірогідно прямо взаємопов'язані з рівнями інсулін-, лептинемії, ступенем вираженості системного низькоінтенсивного запалення та інсулінорезистентності. За значеннями коефіцієнта кореляції (r) усі ці зв'язки характеризуються помірною силою.

Нами також було досліджено інформативність визначення методом ІРГТ різних параметрів відносно можливості приблизної оцінки рівнів реніну та альдостерону у циркуляції шляхом аналізу кореляційних взаємодносин між ними та параметрами УО, УІ, СВ та СІ.

Найбільш інформативним щодо оцінки реніну плазми виявився такий параметр, як УІ, щодо альдостерону — УО.

Відповідні рівняння регресії:

$$\begin{aligned} \text{Ренін сироватки крові (нг/мл)} &= \\ &= 44,7706 - 0,3505 \cdot \text{УІ (мл/м}^2\text{)}; p = 0,000001. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Альдостерон сироватки крові (нг/мл)} &= \\ &= 88,27 + 0,6129 \cdot \text{УО (мл)}; p = 0,000001. \end{aligned}$$

Визначені рівняння регресії можливо використувати у подальшому в дослідницькій діяльності та

Таблиця 2. Характеристика кореляційних взаємозв'язків між дослідженими параметрами

Показник	Ренін крові, пг/мл		Альдостерон крові, пг/мл	
	r	p	r	p
Інсулін крові, мкОД/мл	0,368	0,001	0,381	0,001
Індекс НОМА	0,418	0,001	0,427	0,001
Кластерин крові, нг/мл	0,315	0,001	0,339	0,001
Лептин крові, нг/мл	0,435	0,001	0,447	0,001

практичній медицині для вірогідної оцінки рівнів цих важливих складових РААС у міських мешканців України середнього віку.

Обговорення

Під час цієї роботи визначено, що міські мешканці середнього віку з ОЖ та нормальним АТ порівняно з особами з АГ, які мають ІМТ менший 30 кг/м², характеризуються більшим ступенем абсолютної гідратації організму в усіх рідинних його секторах, що супроводжується в осіб із ОЖ (навіть без АГ) збільшенням УІ, СВ та середнього АТ порівняно з пацієнтами навіть з АГ без ОЖ.

Зазначені зміни відбуваються на тлі зростання вмісту циркулюючих рівнів реніну та альдостерону у сироватці крові; в осіб із ОЖ за наявності АГ вони є вірогідно вищими порівняно як із пацієнтами з ОЖ без АГ, так і з обстеженими з АГ без ОЖ.

У процесі роботи також показано, що вміст реніну та альдостерону у циркуляції безпосередньо пов'язаний зі ступенем інсулін- та лептинемії, вираженістю низькоінтенсивного системного запалення, ступенем чутливості периферичних тканин до інсуліну. Найбільший рівень реніну та альдостерону реєструється у пацієнтів із спорідненою патологією. Саме цим можливо пояснити дійсне збільшення у цієї категорії хворих ОЦК, ЗПСО та середнього АТ порівняно з представниками інших трьох груп.

Отримані дані підтверджують результати попереднього дослідження, проведеного ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» відносно рідинних секторів тіла. Але проведення цієї роботи дало змогу отримати новітню інформацію щодо деталізації їх особливостей залежно від рівнів АТ.

Обговорюючи отримані результати, слід зазначити, що зростання СВ, УО в осіб із ОЖ, за даними літератури, обумовлюється не тільки збільшенням ОЦК у осіб із ОЖ, але й змінами функціонування серця в осіб із ОЖ. Такі зміни значною мірою пов'язують з активацією симпатичної нервової системи на тлі гіперінсулінемії та гіперлептинемії [17–19]. У свою чергу, гіперінсулінемія та гіперлептинемія відзначаються в осіб із надлишковим накопиченням жирової тканини відносно загальної маси тіла або маси його безжирових тканин [20–22]. Це також підтверджують результати даної роботи.

Важливим, на нашу думку, результатом дослідження стала реєстрація зростання ЗПСО в осіб із поєднаною патологією порівняно з обстеженими або тільки з ОЖ, або тільки з АГ. Як відомо, існують повідомлення ін-

ших авторів, що судинний опір при ОЖ може бути «неадекватно нормальним» [23–25]. Результати же даної роботи вказують, що, можливо, це і має місце у значній кількості осіб із ОЖ, але в осіб, які схильні до АГ, має місце інша ситуація. На нашу думку, вона може обумовлюватися розвитком у них інсулінорезистентності, хронічного неспецифічного запалення, гіперінсуліна та гіперлептинемії, особливостями балансу у РААС. Параметри, які характеризують ці процеси, за нашими даними, мають прямий вірогідний зв'язок між собою, але помірність його сили свідчить, що регуляція АТ — досить складний багатofакторний процес, який тільки деякою мірою залежить від кожного з вищезазначених факторів. Їх детальне вивчення у різних категорій пацієнтів є актуальним напрямком подальшої роботи.

Ще одним важливим результатом дослідження, якому присвячено статтю, є доведення того факту, що рівень сироваткового кластерину можна вважати маркером ризику розвитку АГ у представників української популяції з ОЖ. Слід зазначити, що у світі проведено декілька досліджень щодо взаємозв'язку між рівнем сироваткового кластерину та ІМТ, ступенем вісцерального ОЖ, рівнем глюкози крові [26–29]. Однак відносно інформативності його застосування у представників української популяції з ОЖ щодо розвитку АГ в літературі однозначних висновків не знайдено.

Висновки

Пацієнти з ожирінням незалежно від наявності чи відсутності у них артеріальної гіпертензії мають вірогідне збільшення абсолютної гідратації організму з одночасним зростанням серцевого викиду та ударного об'єму порівняно як із здоровими особами, так і з пацієнтами без ожиріння з артеріальною гіпертензією. Ці зміни супроводжуються дійсним зростанням у осіб із ОЖ рівнів реніну та альдостерону у крові.

Розвиток ожиріння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією супроводжується збільшенням у них об'єму циркулюючої крові, загального периферичного опору судин і середнього артеріального тиску, вираженості інсулінорезистентності та хронічного неспецифічного запалення, зростанням рівнів інсулін-, лептин-, ренін- та альдостеронемії.

Рівні циркулюючого реніну й альдостерону у сироватці крові осіб середнього віку вірогідно прямо пов'язані зі ступенем інсулін-, лептин-, кластеринемії та індексом НОМА.

Приблизну оцінку рівнів ренінемії та альдостеронемії у міських мешканців України середнього віку при масових обстеженнях можна проводити шляхом вимі-

рювання УІ та УО методом інтегральної реографії тіла. Відповідні рівняння регресії щодо їх оцінки визначені в цьому дослідженні.

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

Список літератури

1. Shariq O.A., McKenzie T.J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland. Surg.* 2020. 9(1). 80-93. doi: 10.21037/ga.2019.12.03.
2. Jiang S.Z., Lu W., Zong X.F., Ruan H.Y., Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp. Ther. Med.* 2016. 12(4). 2395-2399. doi: 10.3892/etm.2016.3667.
3. 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.
4. Schüttgen M.T., Houben A.J., de Leeuw P.W., Stehouwer C.D. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017. 32(3). 197-209. doi: 10.1152/physiol.00037.2016.
5. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med. Clin. North. Am.* 2017. 101(1). 129-137. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009.
6. Sokolova L.K., Belchina Yu.B., 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 characteristics of the disease. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020. 16(3). 204-208. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
7. Aronow W.S. Association of obesity with hypertension. *Ann. Transl. Med.* 2017. 5(17). 350. doi: 10.21037/atm.2017.06.69.
8. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006. 113. 898-918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
9. Lu H., Boustany-Kari C.M., Daugherty A., Cassis L.A. Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. 292. 1280-7. doi: 10.1152/ajpendo.00277.2006.
10. Lastra-Lastra G., Sowerst J.R., Restrepo-Erazo K. et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin. Endocrinol.* 2009. 71(1). 1-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03498.x.
11. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II — induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.* 2007. 204. 2449-60. doi: 10.1084/jem.20070657.
12. Kravchun N.O., Misiura K.V. Peculiarities of changes in body fluid sectors in obesity, found by studying its structure. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2017. 13(1). 97-103. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.1.2017.96761>.
13. Canello R., Henegar C., Viguier N. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005. 54. 2277-86. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2277.
14. Huber J., Kiefer F.W., Zeyda M. et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(8). 3215-21. doi: 10.1210/jc.2007-2630.
15. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003. 112. 1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
16. Clement K., Viguier N., Poitou C. et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J.* 2004. 18. 1657-69. doi: 10.1096/fj.04-2204com.
17. Canello R., Tordjman J., Poitou C. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006. 55. 1554-61. doi: 10.2337/db06-0133.
18. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2008. 118. 710-21. doi: 10.1172/JCI33328.
19. Canello R., Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. 2006. 113. 1141-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x.
20. Sell H., Dietze-Schroeder D., Eckel J. The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006. 17. 416-22. doi: 10.1016/j.tem.2006.10.010.
21. Bell B.B., Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr. Obes. Rep.* 2016. 5(4). 397-404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x.
22. Lim K., Jackson K.L., Sata Y., Head G.A. Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. 19(7). 53. doi: 10.1007/s11906-017-0750-1.
23. Savji N., Meijers W.C., Bartz T.M. et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits with Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018. 6(8). 701-9. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.018.
24. Morimoto A., Kadoya M., Kakutani-Hatayama M. et al. Subclinical decrease in cardiac autonomic and diastolic function in patients with metabolic disorders: HSCAA study. *Metabol. Open*. 2020. 5. 100025. doi: 10.1016/j.metop.2020.100025.
25. Ye S., Zhu C., Wei C. et al. Associations of Body Composition with Blood Pressure and Hypertension. *Obesity (Silver Spring)*. 2018. 26(10). 1644-50. doi: 10.1002/oby.22291.
26. Omura-Ohata Y., Son C., Makino H. et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2019. 18(1). 137. doi: 10.1186/s12933-019-0941-y.
27. Taing K.Y., Farkouh M.E., Moineddin R., Tu J.V., Jha P. Comparative associations between anthropometric and bioelectric impedance analysis derived adiposity measures with blood pressure and hypertension in India: a cross-sectional analysis. *BMC Obes.* 2017. 4. 37. doi: 10.1186/s40608-017-0173-1.
28. Vaziri Y., Bulduk S., Shadman Z. et al. Lean Body Mass as a Predictive Value of Hypertension in Young Adults, in Ankara, Turkey. *Iran J. Public. Health.* 2015. 44(12). 1643-54.
29. Jia A., Xu S., Ming J. et al. Body fat percentage cutoffs for risk of cardiometabolic abnormalities in the Chinese adult population: a nationwide study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018. 72(5). 728-35. doi: 10.1038/s41430-018-0107-0.

Отримано/Received 15.09.2020

Рецензовано/Revised 16.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2020 ■

Information about authors

Misiura Kateryna, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Scientific Secretary, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; contact phone: +38057-700-40-15; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Iefimenko Tetiana, Researcher, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8459-8745>

Dunaieva Inna, MD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacology and internal medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

E. V. Misyura¹, T. I. Yefimenko¹, I. P. Dunaieva²

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

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Hormonal and hemodynamic changes in middle-aged urban residents with obesity depending on blood pressure

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the significant spread of overweight of varying severity among the population and a significant risk of developing comorbid pathological conditions, including arterial hypertension (AH). Today, the question of hormonal-metabolic-hemodynamic differences in representatives of the Ukrainian population with obesity and AH and with obesity without AH remains unclear. Solving this issue can help optimize the algorithm of preventive measures for the development of hypertension among the Ukrainian population. Aim: to detail the features of hemodynamics, fluid compartments of the body, functioning of the renin-aldosterone system, secretion of leptin, insulin in middle-aged people with different body weights and blood pressure, taking into account the severity of chronic nonspecific inflammation. **Materials and methods.** We examined 273 middle-aged (56.41 ± 6.93 years) residents of Kharkiv (males/females = 56/217) who had not been treated for obesity and AH. Body mass index was calculated, waist circumference, blood pressure were measured. Body composition (fat, relative fat, lean, active cell mass) was evaluated using bioimpedance analysis; serum levels of insulin, leptin, renin, aldosterone and clusterin — by means of immunoassay. The HOMA was calculated. **Results.** Obese patients, regardless of the presence

or absence of AH, have a probable increase in the absolute hydration of the body with a simultaneous increase in cardiac output and stroke volume compared to both healthy individuals and non-obese patients with AH. These changes are associated with a significant increase in blood renin and aldosterone levels in obese individuals. The development of obesity in patients with AH is accompanied by an increase in their circulating blood volume, total peripheral vascular resistance and mean blood pressure, the severity of insulin resistance and chronic nonspecific inflammation, increased levels of insulin-, leptin-, renin- and aldosteronemia. The levels of circulating renin and aldosterone in the serum of middle-aged persons are probably directly related to the degree of insulin-, leptin-, clusterinemia and the HOMA. **Conclusions.** An approximate assessment of the levels of reninemia and aldosteronemia in middle-aged urban residents of Ukraine during screening examinations can be carried out by measuring the integral body rheography to determine the parameters of the stroke index and stroke volume. The corresponding regression equations for their estimation are defined in this study.

Keywords: obesity; arterial hypertension; renin; aldosterone; leptin; clusterin; insulin resistance; hemodynamics; body fluid compartments

Мисюра Е.В.¹, Ефименко Т.І.¹, Дунаєва І.П.²

¹ ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», г. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, г. Харків, Україна

Гормональные и гемодинамические изменения у городских жителей среднего возраста с ожирением в зависимости от уровня артериального давления

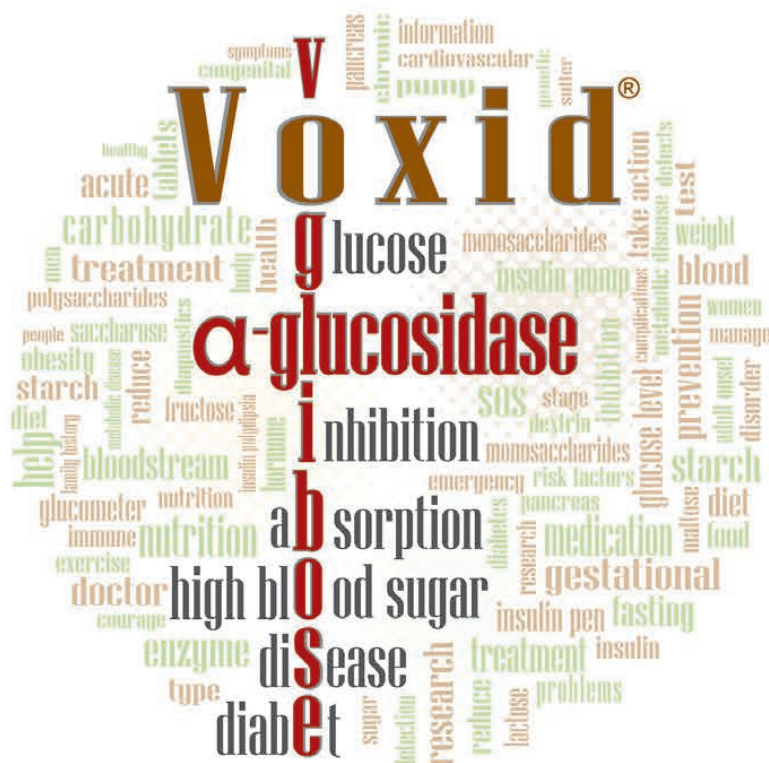
Резюме. Актуальность. Актуальность исследования обусловлена значительным распространением избыточной массы тела разной степени выраженности среди населения и высоким риском развития коморбидных патологических состояний, в том числе артериальной гипертензии (АГ). Сегодня не до конца выясненным остается вопрос гормонально-метаболически-гемодинамических отличий у представителей украинской популяции с ожирением (ОЖ) и АГ и с ОЖ без АГ. Решение этого вопроса может помочь оптимизировать алгоритм профилактических мероприятий развития АГ среди населения Украины. **Цель:** детализировать особенности гемодинамики, водных секторов тела, функционирования ренин-альдостероновой системы, секреции лептина, инсулина у лиц среднего возраста с разной массой тела и артериальным давлением (АД) с учетом выраженности хронического неспецифического воспаления. **Материалы и методы.** Обследованы 273 жителя г. Харькова (мужчины/женщины = 56/217) среднего возраста ($56,41 \pm 6,93$ года), которые не лечились в прошлом по поводу ОЖ и АГ. Определяли индекс массы тела, охват талии, измеряли АД. Методом биоимпедансного анализа исследовали состав тела (жировую, относительную жировую, безжировую, активную клеточную массу), иммуноферментным методом — уровни инсулина, лептина, ренина, альдостерона и кластерина в сыворотке крови. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА. **Результаты.** Пациенты с ожире-

нием независимо от наличия или отсутствия у них АГ имеют достоверное увеличение абсолютной гидратации организма с одновременным увеличением сердечного выброса и ударного объема в сравнении как со здоровыми лицами, так и с пациентами без ожирения с АГ. Доказано, что при этих изменениях имеет место достоверное увеличение уровней ренина и альдостерона крови у лиц с ожирением. Развитие ожирения у пациентов с АГ сопровождается увеличением у них объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления сосудов и среднего артериального давления, выраженности инсулинорезистентности и хронического неспецифического воспаления, повышением уровней инсулин-, лептин-, ренин- и альдостеронемии. Уровни циркулирующего ренина и альдостерона в сыворотке крови лиц среднего возраста прямо связаны со степенью инсулин-, лептин-, кластеринемии и индексом НОМА. **Выводы.** Приблизительную оценку уровней ренинемии и альдостеронемии у городских жителей Украины среднего возраста при массовых исследованиях можно проводить путем измерения интегральной реографии тела с определением параметров ударного индекса и ударного объема. Соответствующие уравнения регрессии касаются их оценки определены в данном исследовании.

Ключевые слова: ожирение; артериальная гипертензия; ренин; альдостерон; лептин; кластерин; инсулинорезистентность; гемодинамика; водные сектора тела

Воксид®

КОНТРОЛЬ НАД ВСМОКТУВАННЯМ ГЛЮКОЗИ



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми;
тел.: 0 (44) 495 82 88
www.kusum.ua


Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Воксид®. Р.П. МОЗ України № UA/13543/01/01, № UA/13543/01/02. **Склад.** Діюча речовина: воглібоз; 1 таблетка містить воглібозу 0,2 мг або 0,3 мг; **допоміжні речовини:** лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А), кременію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В F03. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Воглібоз – пероральний гіпоглікемізуючий засіб, конкурентний інгібітор інтестинальних α -глюкозидаз (ферментів класу β -гидролаз), які беруть участь у розщепленні ди-, оліго- і полісахаридів. Пригнічення активності α -глюкозидаз призводить до уповільнення розщеплення складних вуглеводів та всмоктування глюкози, наслідком чого є зниження постпрандального рівня глюкози у крові (постпрандальної гіперглікемії). Воглібоз не впливає на активність β -глюкозидази. **Фармакокінетика.** Воглібоз повільно та погано всмоктується та швидко виводиться із калом. На сьогодні не виявлено метаболітів даної речовини в крові та сечі людини. У дослідженнях на тваринах встановлено проникнення воглібозу через плаценту і в грудне молоко. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування цукрового діабету 2 типу, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою та/або фізичними вправами; як монотерапія або у складі комбінованої терапії поєднано з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або з інсуліном. Лікування цукрового діабету 1 типу, у складі комбінованої терапії поєднано з інсуліном. Профілактика цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із виявленим порушенням толерантності до глюкози. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, діабетична кома. **Особливі заходи безпеки.** Воксид® застосовують з обережністю у таких ситуаціях: одночасне застосування інших гіпоглікемічних засобів (можливість виникнення гіпоглікемії) (див. розділ «Побічні реакції»); лапаротомія або кишкова непрохідність в анамнезі (можливість погіршення стану пацієнта через надмірне утворення газів у кишечнику); хронічні захворювання кишечника, які супроводжуються порушенням травлення та всмоктування (можливість погіршення стану пацієнта через механізм дії воглібозу). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю: антидіабетичні засоби (похідні сульфоніламідів і сульфонілсечовини, похідні бігуанідів, препарати інсуліну та засоби, що поліпшують резистентність до інсуліну (ризик виникнення гіпоглікемії)); лікарські засоби, які підвищують гіпоглікемічну дію антидіабетичних препаратів (β -блокатори, препарати саліцилової кислоти, інгібітори моноаміноксидази, похідні фібрів для лікування гіперліпідемії, варфарин тощо); лікарські засоби, які зменшують гіпоглікемічну дію антидіабетичних препаратів (адреналін, гормон кори надниркових залоз, гормон щитовидної залози тощо). **Спосіб застосування та дози.** Препарат Воксид® застосовують внутрішньо, безпосередньо перед кожним прийомом їжі, запиваючи водою. Зазвичай початкова доза препарату Воксид® для дорослих становить 0,2 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. Для пацієнтів літнього віку початкова доза препарату Воксид® складає 0,1 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,2–0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. **Діти.** Дані щодо застосування воглібозу дітям відсутні, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або по 10 блістерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

ВИЙТИ З ТІНІ ДІАБЕТУ



Реєстраційне посвідчення: № UA/16294/01/01. Склад. Діюча речовина: метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Периферична нейропатія. Протипоказання. Відома гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне призначення з фолієвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін В₁₂. Особливості застосування. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. Діти. Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). Побічні реакції. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення.

 Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

УДК 316.61:616-053.2-056.257

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219008>

Сорокман Т.В., Макарова О.В.

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

Соматичне та психічне здоров'я дітей з ожирінням

Резюме. Актуальність. Ожиріння належить до групи психосоматичних захворювань. Уже в дитячому віці при надлишковій масі тіла визначаються функціональні відхилення з боку центральної і вегетативної нервових систем, ендокринних залоз, внутрішніх органів. **Мета:** дослідити стан соматичного та психічного здоров'я в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 325 дітей віком 13–18 років: надлишок маси тіла (НдМТ) відзначався в 75 осіб, ожиріння (Ож) — у 45, дефіцит маси тіла — у 30, нормальна маса тіла — у 175 осіб. Індекс маси тіла оцінювали за стандартизованими перцентильними таблицями (ВООЗ, 2007). Усіх дітей оцінювали за особистісним запитальником Айзенка (Н. Eysenk), колірним тестом М. Люшера (М. Luscher), тестом малюнкової асоціації С. Розенцвейга в модифікації С. Лукіна, А. Суворова. Для статистичної обробки результатів (кількісний та якісний аналіз із розрахунком середніх і відносних величин, визначення статистичної значущості за критерієм χ^2 для абсолютних величин та за методом кутового перетворення Фішера r_f для відносних величин) використано статистичні модулі програми Statistica v.6.0 із використанням кореляційного аналізу. **Результати.** Більше ніж у половини дітей із НдМТ та Ож встановлено порушення в стані соматичного здоров'я: зоб I–II ступеня (46,6 %), функціональні (30,8 %) та структурні (22,8 %) порушення жовчного міхура, дифузні зміни підшлункової залози (100 %), гастродуоденіт (38,4 %), гастрит (34,1 %), рефлюкс-езофагіт (18,8 %), у кожного третього підлітка (33,3 %) відзначалася недостатність нижнього кардіального сфінктера. Половина дітей з Ож мали інтрапсихологічну спрямованість, тривожний та егоцентричний тип реакцій, астенодепресивну акцентуацію характеру. Вираженість особистісної дезадаптації дітей із НдМТ та Ож збільшувалась із прогресуванням захворювання (відношення шансів 5,63, 95% довірчий інтервал 2,11–15,08). Третина дітей з Ож відчувала різноманітні страхи і фобії. Серед психологічних типів особистості інтроверсія (71,1 %) значно переважала над екстраверсією (8,8 %) й амбіверсією (19,1 %). **Висновки.** Отримані результати визначають необхідність проведення моніторингу чинників ризику розвитку ожиріння, стану здоров'я дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням і забезпечення медико-психологічного супроводу з метою збереження здоров'я і підвищення якості життя.

Ключові слова: ожиріння; надлишок маси тіла; соматичне та психічне здоров'я

Вступ

За останніми підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожен третій дорослий мешканець Землі має зайву масу тіла, а кожен десятий — страждає від ожиріння (Ож) [1, 2]. Сьогодні майже в кожній п'ятій молодій особі (18,5 %) діагностовано Ож [3], а 9,5 % підлітків мають тяжке ожиріння

(індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 120 % від 95-го перцентилу або ≥ 35 кг/м²) [4]. За [5], у США потенційно прогнозується нестримне зростання кількості осіб з Ож до 2030 року.

Етіологія дитячого ожиріння є багатofакторною з безліччю складових, включаючи, але не обмежуючись цим, генетику, дефекти розвитку плода та епігенети-

© «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: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com

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

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ожиріння

Фактори ризику (можуть поповнюватися)	
Індивідуальні	<ul style="list-style-type: none"> — Переважання надходження енергії над її витратою — Висококалорійна їжа — Низькі фізичні навантаження — Недостатній або надмірний сон — Генетика — Анте- та перинатальні фактори — Психологічні стани (наприклад, депресія, стрес) — Специфічні препарати (наприклад, стероїди)
Соціально-економічні	<ul style="list-style-type: none"> — Низька освіта — Бідність — Екологія

ку, навколишнє середовище, поведінкові та психосоціальні проблеми, фізичні навантаження, ліки, харчування, фонові хвороби, культурні та сімейні норми [6]. У табл. 1 наведені основні фактори ризику розвитку Ож.

Особлива роль належить генетичній основі Ож. Для виявлення основних генетичних факторів, що стоять за ожирінням, було використано кілька передових стратегій дослідження. Наприклад, показано, що поширені одномолекулярні поліморфізми (single-molecular polymorphisms — SNP) у кількох генах модулюють ризик ожиріння, хоча кожен із них має лише незначний вплив на зміну ІМТ [7–9]. Рідкісні варіанти копій визначаються в пацієнтів із тяжким Ож у ранньому віці [10–13]. Нещодавно також було висловлено припущення, що ожиріння може бути

наслідком рідкісних генетичних варіантів [14]. Незважаючи на ці досягнення, генетичні причини та основні молекулярні механізми ожиріння ще недостатньо вивчені.

Справжній рівень поширеності надлишкової маси тіла (НдМТ) та Ож серед дітей та підлітків України невідомий, оскільки дані офіційної статистики суттєво відрізняються від результатів популяційних досліджень у країнах Європи та світу. Конституційні особливості організму дітей і підлітків у деяких випадках ускладнюють використання ІМТ як методу діагностики ожиріння. На сьогодні відсутні єдині міжнародні критерії класифікації Ож, у тому числі і дітей. Зокрема, за рекомендаціями ВООЗ 2006 року [15], у дітей до 24 місяців діагностика надмірної маси тіла та ожиріння базується на співвідношенні маси тіла до довжини з використанням референтних кривих. Після 2-річного віку визначення базується на ІМТ із використанням таблиці ВООЗ 2006 року [15] із показниками до 5 років та референтній системі ВООЗ 2007 року [16] (табл. 2). Рекомендація щодо використання стандарту ВООЗ базується на потребі запропонувати систему відліку, що хоча і не є ідеальною моделлю для оцінки ожиріння, але має більшу чутливість до виявлення дітей та підлітків із зайвою вагою та Ож.

У США загальноприйнятою мірою клінічного скринінгу надмірної маси тіла або ожиріння в дітей і підлітків є вік та коригований статтю ІМТ [17] відповідно до стандарту Центру контролю та профілактики захворювань (CDC) США (табл. 3) [18].

Узагальнена класифікація маси тіла в дітей та дорослих наведена в табл. 4 [19, 20].

Оскільки ожиріння належить до групи психосоматичних захворювань, у механізмі його виникнення,

Таблиця 2. Діагностичні критерії для класифікації надлишкової маси тіла та ожиріння

Вік	0–2 роки	2–5 років	5–18 років
Індекс	Співвідношення маса/зріст	ІМТ	ІМТ
Довідка	ВООЗ, 2006	ВООЗ, 2006	ВООЗ, 2007
> 85-го перцентиля	Ризик надмірної маси	Ризик надмірної маси	Надмірна маса тіла
> 97-го перцентиля	Надмірна маса тіла	Надмірна маса тіла	Ожиріння
> 99-го перцентиля	Ожиріння	Ожиріння	Ожиріння

Таблиця 3. ІМТ для віково-статевих перцентилів (педіатрична класифікація)

Назва	Показник
Дефіцит маси тіла	< 5-го перцентиля
Нормальна маса тіла	5 — < 85-го перцентиля
Надлишок маси тіла	85 — < 95-го перцентиля
Ожиріння	> 95-го перцентиля
Ожиріння I ступеня	< 120 % від 95-го перцентиля
Ожиріння II ступеня	120–140 % від 95-го перцентиля або ІМТ 35,0 — < 40,0 кг/м ²
Ожиріння III ступеня	≥ 140 % від 95-го перцентиля або ІМТ ≥ 40,0 кг/м ²

Таблиця 4. Загальні класифікації маси тіла в дорослих та дітей

	Вік	Індикатор	Норма	НМТ	Ожиріння
Дорослі	≥ 20 років	ІМТ (кг/м ²)	18,50–24,99	≥ 25,00 ¹ Передожиріння: 25,00–29,99	≥ 30,00 ² I ст.: 30,00–34,99 II ст.: 35,00–39,99 III ст.: ≥ 40,00
Діти					
ВООЗ (WHO) 2006 ³	0–60 міс.	ІМТ Z або WHZ	> 1 ≤ 2 SD У групі ризику: –2 ≤ 2 SD	> 2 ≤ 3 SD	> 3 SD
ВООЗ (WHO) 2007 ⁴	5–19 років	ІМТ Z	> –2 ≤ 1 SD	> 1 ≤ 2 SD	> 2 SD
МСГО (IOTF) ⁵	2–18 років	Крива зросту для ІМТ у віці до 18 років	–	ІМТ = 25	ІМТ = 30
США ⁶	2–19 років	ІМТ, перцентиль	≥ 5 — < 85-го	≥ 85 — < 95-го	≥ 95-го

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; МСГО (IOTF) — Міжнародна спеціальна група з ожиріння; SD — стандартне відхилення; ВООЗ (WHO) — Всесвітня організація охорони здоров'я; WH, WHZ (маса/зріст; weight-for-height) — вага для зросту; Z — z-оцінка; ¹ — в азіатській популяції — 23 — < 27 кг/м²; ² — в азіатській популяції — ≥ 27 кг/м²; ³ — WHZ: показник Z, заснований на вікових та статевих стандартах зросту дітей віком 0–60 місяців; ⁴ — ІМТ Z — показник Z, заснований на вікових та статевих стандартах зросту дітей віком 5–19 років; ⁵ — ІМТ, заснований на вікових та статевих стандартах зросту дітей віком 2–18 років; ⁶ — ІМТ, заснований на вікових та статевих стандартах зросту дітей віком 2–19 років.

провокування, формування клінічних проявів, перебігу і наслідків величезну роль відіграють особливості особистості хворих, їх реакція на хворобу. Уже в дитячому віці при НдМТ визначаються функціональні відхилення з боку центральної і вегетативної нервових систем, ендокринних залоз, внутрішніх органів. Надлишкова маса й ожиріння пов'язані з погіршенням кардіометаболічного здоров'я, збільшенням серцево-судинної смертності, подальшим навантаженням хворобами в дорослому віці [21–23], у тому числі цукровим діабетом [24]. Крім того, діти та підлітки з Ож мають нижчу якість життя порівняно з дітьми та підлітками з нормальною вагою та страждають від згубної психо-соціальної стигматизації [25–28]. Нарешті, перехід від тяжкого до помірного ожиріння або нормальної ваги в дитинстві відбувається рідко [29]. Особливої актуальності набуває запровадження на рівні первинної ланки надання медичної допомоги дитячому населенню заходів із раннього виявлення дітей із НдМТ, їх обліку та моніторингу стану їх здоров'я з урахуванням ризиків розвитку захворювань. Важливими заходами щодо вирішення даної проблеми відповідно до сучасної стратегії є статистика стану здоров'я дітей із надлишковою масою тіла з подальшою організацією профілактичних та лікувальних впливів.

Мета: дослідити стан соматичного та психологічного здоров'я в дітей із надлишковою масою тіла й ожирінням.

Матеріали та методи

Під час дослідження було проаналізовано медичні форми 026/о «Медична карта дитини (для дошкільного та загальноосвітнього навчальних закладів)» 325 дітей віком 13–18 років: НдМТ відмічалась у 75 осіб, Ож — у 45, дефіцит маси тіла (ДМТ) — у 30, нормальна маса

тіла (НмМТ) — у 175 осіб. Методи обстеження включали збір анамнезу, антропометрію (зріст, маса тіла, розрахунок ІМТ, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС), лабораторні та інструментальні методи обстеження. Фізичний розвиток оцінювали за центильними таблицями. Діагноз надмірної маси тіла встановлювали при ІМТ, що перевищує 85-й перцентиль, але є меншим за 95-й перцентиль згідно з віково-статевими номограмами, ожиріння — при значеннях ІМТ, які дорівнюють або ж є вищими від 95-го перцентилля. НмМТ діагностували при значеннях ІМТ, що становлять від 5-го до 85-го перцентилля. ІМТ оцінювали за стандартизованими перцентильними таблицями (ВООЗ, 2007). Усіх дітей із НдМТ та Ож оцінювали за особистісним запитальником Айзенка (Н. Eysenk) (визначення психологічного типу особистості та стану емоційної стійкості дітей), колірним тестом М. Люшера (М. Luscher) (визначення емоційно-динамічного патерна особистості), тестом малюнкової асоціації С. Розенцвейга в модифікації С. Лукіна, А. Суворова (оцінка способу реагування дитини на ситуацію фрустрації).

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

Для статистичної обробки результатів (кількісний та якісний аналіз із розрахунком середніх і відносних величин, визначення статистичної значущості за критерієм χ^2 для абсолютних величин та за методом кутового перетворення Фішера рф для відносних величин) використано статистичні модулі програми Statistica v.6.0 та MedStat та online-калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) із застосуванням кореляційного та параметричного аналізу. Середні величини подані у вигляді $M \pm m$, де М — середнє значення по-

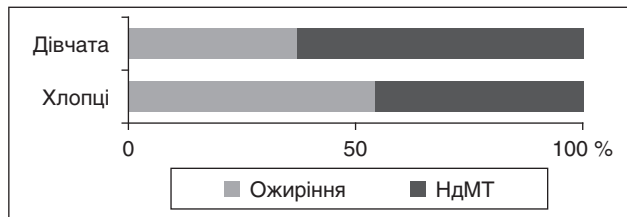


Рисунок 1. Розподіл дітей за показниками маси тіла

казника, m — стандартна похибка середнього; n — обсяг аналізованої групи.

Результати

У загальній вибірці з 325 осіб НдМТ встановлено в 75 (23,1 %) дітей, Ож — у 45 (13,8 %), ДМТ — у 30 (9,2 %), у решти 175 (53,8 %) — НмМТ. Серед осіб із НдМТ переважали хлопчики, кількість яких становила 40 (53,3 %), серед осіб з Ож їх було 25 (55,5 %). Аналізуючи вік обстежених пацієнтів, установили, що НдМТ та Ож найчастіше реєструвались серед хлопчиків старше 17 років (59,4 %) та в дівчаток 15–16 років (64,2 %, $p < 0,05$). ДМТ з однаковою частотою спостерігався серед хлопчиків та дівчаток. За даними наукової літератури, вважається, що ДМТ і Ож частіше відмічаються в осіб жіночої статі [4]. Однак у нашому дослідженні порушення жирового обміну в хлопців траплялося в 1,2 раза частіше, ніж у дівчат. Звертає на себе увагу той

факт, що в хлопців НдМТ і Ож відмічаються майже з однаковою частотою (51,8 та 48,2 % відповідно), а в дівчат НдМТ реєструється практично удвічі частіше, ніж Ож, — 65,3 та 34,7 % відповідно (рис. 1).

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що порушення харчової поведінки відзначалося практично у всіх пацієнтів з Ож. У групі підлітків без Ож порушення харчової поведінки виявлені у 25 % обстежених.

За результатами анамнестичного дослідження встановлено, що абсолютна більшість дітей мала спадкову обтяженість щодо хронічної патології. У кожній третій особи родичі страждали від захворювань гепатобіліарної системи, підшлункової залози, органів шлунково-кишкового тракту. У нашому дослідженні виявлено, що майже 1/5 дітей мала ту чи іншу проблему з масою тіла при народженні: у 20 осіб — низька маса тіла і в 3 осіб — великий плід. У пацієнтів з Ож частота, з якою відмічалась НдМТ в одного або двох батьків, була вищою, ніж у групі порівняння: відповідно 42,4 і 15,8 % (OR 4,33; $p < 0,001$). Обтяжену спадковість на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет 2-го типу та іншу ендокринну патологію було виявлено в 59,4 % дітей з Ож і в 10,2 % дітей групи порівняння (OR 2,51; $p < 0,001$).

Серед скарг у дітей з Ож найчастіше були підвищений апетит (77,7 %), спрага (66,6 %), підвищення артеріального тиску (51,1 %), запаморочення (24,4 %), носові кровотечі (22,2 %), кардіалгії (20,0 %).

Таблиця 5. Частота соматичної патології в обстежених дітей (%)

Нозологія	Діти з Ож, $n = 45$	Діти з НдМТ, $n = 75$	Діти з ДМТ, $n = 30$	Діти з НмМТ, $n = 175$
Зоб I–II ступеня	46,6*	37,3	16,6*	33,7
Функціональні розлади жовчного міхура	30,8*	26,6*	16,6	11,4
Структурні зміни жовчного міхура	22,8*	20,0*	13,3	10,2
Панкреатопатії	97,7*	80,0*	13,3	8,5
Хронічний гастродуоденіт	42,2*	32,0	30,0	25,7
Рефлюкс-езофагіт	30,8*	20,0	–	–
Недостатність кардіального сфінктера	22,8*	–	–	–
Функціональний запор	46,6*	26,6*	16,6*	8,5
Жировий гепатоз	20,0*	1,3	–	1,1
Гіпоталамічний синдром	8,8*	1,3	–	–
Артеріальний тиск вище 95-го перцентиля	42,2*	18,4*	–	2,2
Вегетосудинна дисфункція	62,2*	48,0*	13,3	25,7
Цукровий діабет 2-го типу	4,4*	–	–	–
Порушення толерантності до глюкози	44,4*	6,6	–	2,2
Порушення глюкози натще	8,8*	1,3	–	2,2
Харчова алергія	37,7*	18,4	6,6	10,2
Порушення постави	44,4*	37,3	36,6	25,7
Плоскостопість	37,7*	32,0*	6,6	8,5
Міопія різного ступеня	51,1*	42,6*	–	10,2

Примітка: * — вірогідно щодо показників у здорових дітей ($p < 0,05$).

При огляді в них виявлено стрії, які в основному локалізувалися на внутрішній поверхні плечей (14 із 45 осіб), стегон (11 із 45 осіб), на шкірі бокової поверхні живота (9 із 45 осіб), більше ніж у половини (57,7 %) спостерігалася поєднана локалізація стрій. Євнухійні риси статури, гіноїдний тип ожиріння виявлено в 3 підлітків чоловічої статі, несправжня гінекомастія — в 1 підлітка. У підлітків жіночої статі виявлено гірсутизм (5 із 45 осіб), акне (7 із 45 осіб), жирну себорею (6 із 45 осіб), що розцінено нами як ознаки андрогенозалежних дермопатій.

Більше ніж у половини дітей із НдМТ та Ож встановлено порушення в стані соматичного здоров'я (табл. 5). Зоб I–II ступеня пальпаторно встановлено у 28 дітей (62,2 %), при ультразвуковому дослідженні (УЗД) підтверджено збільшення об'єму щитоподібної залози у 21 дитини (46,6 %). Серед них ознаки субклінічного гіпотиреозу відмічено у 2 підлітків (4,4 %).

Результати УЗД виявили функціональні порушення жовчного міхура в 30,8 % хворих, структурні зміни жовчного міхура та порушення літогенних властивостей жовчі реєструвалися у 22,8 %, із них у 8,9 % осіб виявлявся біліарний сладж та конкременти в порожнині жовчного міхура. У всіх обстежених дітей з Ож (100 %) зареєстровані дифузні зміни підшлункової залози.

При проведенні езофагогастроуденоскопії виявлені зміни запального та функціонального характеру. Найчастіше діагностували гастродуоденіт (38,4 %), гастрит (34,1 %), рефлюкс-езофагіт (18,8 %), у кожного третього підлітка (33,3 %) відзначалася недостатність нижнього кардіального сфінктера.

Лабораторні дослідження виявили різні варіанти порушення вуглеводного обміну в 44,4 % дітей, серед яких підвищення рівня глюкози натще — у 5 осіб (11,1 %), порушення толерантності до глюкози — в 11 осіб (24,4 %), цукровий діабет 2-го типу — у 2 осіб (4,4 %).

За допомогою кореляційного аналізу встановлено зв'язки між збільшенням ІМТ у дітей та наявністю в них плоскостопості ($r = 0,21$; $p < 0,0001$), порушення постави ($r = 0,29$; $p < 0,001$), розладів вегетативної нервової системи ($r = 0,27$; $p < 0,0001$), функціональних розладів жовчовивідних шляхів ($r = 0,29$; $p < 0,001$), підвищення артеріального тиску ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Зі

збільшенням ступеня ожиріння ризик розвитку захворюваності зростає: функціональні розлади жовчного міхура — відношення шансів 2,5 (95% ДІ 1,3–4,7), дисфункція підшлункової залози — 2,8 (95% ДІ 1,9–4,2), розлади постави — 1,9 (95% ДІ 1,4–2,3), розлади вегетативної нервової системи — 2,8 (ДІ 1,1–4,6), міопія — 2,9 (ДІ 1,9–4,2), підвищення артеріального тиску — 3,1 (ДІ 2,9–4,0).

Тільки в дітей із НдМТ встановлена задовільна адаптація особистості з домінуванням ізольованого гармонійного типу реагування на хворобу і відсутністю ознак патологічної акцентуації характеру. Половина дітей з Ож мали інтрапсихологічну спрямованість, тривожний та егоцентричний тип реакцій, астенодепресивну акцентуацію характеру. Вираженість особистісної дезадаптації дітей із НдМТ та Ож зростала з прогресуванням захворювання (ВШ 5,63, 95% ДІ 2,11–15,08).

У 71,1 % дітей з Ож переважали негативні емоції, зокрема тривожність (88,8 %), агресивність (84,4 %), відчуття неповноцінності (80,0 %), незахищеність (52,1 %), невпевненість у собі (35,5 %), дратівливість (35,5 %), невмотивована зміна настрою (31,1 %). Варто відзначити, що майже третина дітей з Ож відчувала різноманітні страхи і фобії та переживання неминучої невдачі та неуспішності в житті. Звертає на себе увагу тенденція до зміни типу реакції на хворобу зі зростанням ступеня тяжкості захворювання з гармонійної при НдМТ на тривожну при Ож I–II ступеня та неврастеничну, іпохондричну при III ступені ожиріння.

Діти з НдМТ та НдМТ характеризувалися оптимізмом у настроях, тоді як діти з Ож, особливо тяжкого ступеня, мали песимістичні настрої, постійну тривожність та незадоволеність собою й оточуючими, трансформацію емоційної лабільності в напади агресії та роздратування. Тільки дві третини дітей з Ож прагнули до повноцінного лікування та встановлення соціальних контактів.

На рис. 2 наведені результати дослідження психологічних типів особистості дітей з Ож. У всіх дітей з Ож III–IV ступеня відзначалася акцентуація особистості. Серед психологічних типів особистості інтроверсія (71,1 %) значно переважала екстраверсію (8,8 %) та амбіверсію (19,1 %).

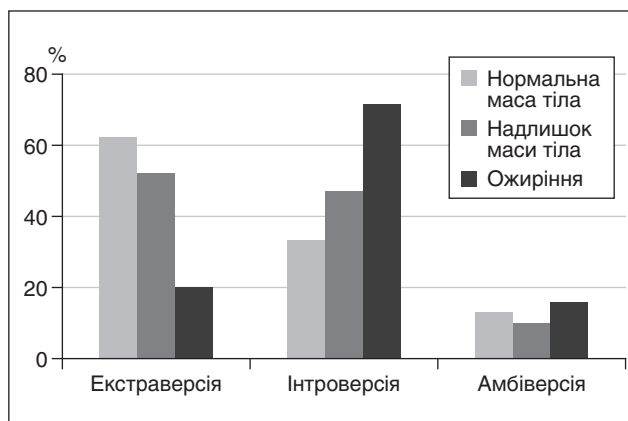


Рисунок 2. Частота психологічних типів особистості дітей, %

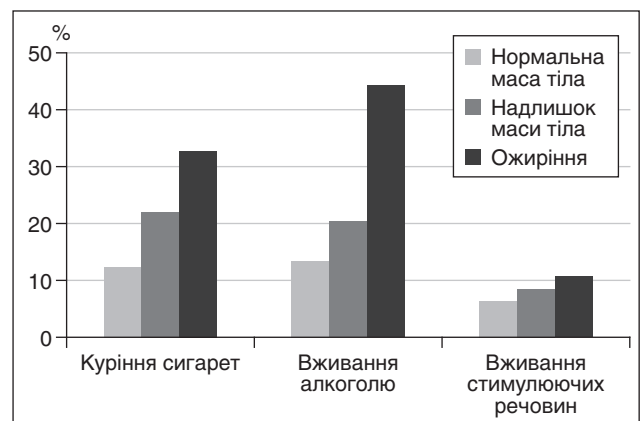


Рисунок 3. Девіантна приналежність друзів обстежених дітей, %

Обговорення

При аналізі результатів опитування щодо характеристики друзів виявлено, що більшість дітей з Ож не мали близьких друзів (57,7 %), одного товариша мали 22,2 % осіб і тільки 20,0 % дітей вказали, що вони мають багато друзів. Характеристика друзів наведена на рис. 3.

Отже, у хворих на ожиріння дітей встановлено вищі показники соматичної захворюваності, психологічні зміни різних типів і вираженості, які прогресують із зростанням маси тіла. У разі збереження наявних темпів зростання захворюваності на Ож прогнозується, що до 2025 р. понад 40 % чоловіків і 50 % жінок матимуть надмірну вагу [30]. Особливо турбує різке підвищення поширеності ожиріння серед дітей і підлітків [31]. В Україні поширеність Ож у дітей, як і в усьому світі, має тенденцію до зростання, але через недостатню діагностику патології педіатрами, ендокринологами, лікарями загальної практики даний показник залишається низьким [32].

З огляду на існуючі джерела літератури на розвиток дитячого Ож сильно впливають такі фактори, як дієта, фізичне навантаження та соціально-економічні чинники. Не викликає сумнівів генетична схильність до цього захворювання [33], проте в літературі це відображено недостатньо [34]. Немає даних щодо того, які спадкові чинники і фактори середовища найбільш інформативні щодо ризику формування Ож.

У таких дітей підвищений ризик розвитку захворювань, асоційованих із НдМТ [35]. Поширеність НдМТ залежить від статеві-вікової структури дитячого населення, що необхідно враховувати під час планування програм із раннього виявлення дітей із НдМТ та профілактики Ож.

Висновки

У дітей, хворих на ожиріння, та меншою мірою у дітей із надлишковою масою тіла встановлено вірогідні відхилення в показниках соматичного та психічного здоров'я. Отримані результати визначають необхідність проведення моніторингу чинників ризику розвитку ожиріння, стану здоров'я дітей із надлишковою масою тіла й ожирінням і забезпечення медико-психологічного супроводу з метою збереження здоров'я і підвищення якості життя.

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

Список літератури

1. Wijnhoven T.M., van Raaij J.M., Spinelli A. et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6–9-year-old children. *Pediatr. Obes.* 2013. 8(2). 79–97. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00090.x.
2. Mehranfar S., Jalilpiran Y., Surkan P.J., Azadbakht L. Association between protein-rich dietary patterns and anthropometric measurements among children aged 6 years. *Nutrition Dietetics.* 2020. 1. 9. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12609>.

3. American Diabetes Association. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care.* 2016. 39(1). 1–112.
4. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M.I. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *J. Am. Med. Assoc.* 2014. 311(8). 806–814. doi: 10.1001/jama.2014.732.
5. Wang Y., Beydoun M.A., Liang L., Caballero B., Kumanyika S.K. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obes. Silver Spring Md.* 2008. 16(10). 2323–2330.
6. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017. 1. 1–8.
7. da Fonseca A.C.P., Mastrorandi C., Johar A., Arcos-Burgos M., Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J. Diabetes Complicat.* 2017. 31. 1549–1561. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026.
8. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015. 518. 197–206. doi: 10.1038/nature14177.
9. Yengo L., Sidorenko J., Kemper K.E. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700 000 individuals of European ancestry. *Hum. Mol. Genet.* 2018. 27. 3641–3649. doi: 10.1093/hmg/ddy271.
10. Pettersson M., Viljakainen H., Loid P. et al. Copy number variants are enriched in individuals with early-onset obesity and highlight novel pathogenic pathways. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. 102. 3029–3039. doi: 10.1210/jc.2017-00565.
11. Serra-Juhe C., Martos-Moreno G.A., Bou de Pieri F. et al. Novel genes involved in severe early-onset obesity revealed by rare copy number and sequence variants. *PLoS Genet.* 2017. 13. e1006657. doi: 10.1371/journal.pgen.1006657.
12. Wheeler E., Huang N., Bochukova E.G. et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat. Genet.* 2013. 45. 513–517. doi: 10.1038/ng.2607.
13. Serra-Juhe C., Martos-Moreno G.A., Bou de Pieri F. et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *Int. J. Obes.* 2019. online version. doi: 10.1038/s41366-019-0357-5.
14. Sorokman T.V., Moldovan P.M., Popeliuk N.O., Makarova O.V. Genetic basis of endocrine pathology. *Mіžnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2017. 13. 249–256. doi: 10.22141/2224-0721.13.4.2017.106650 (in Ukrainian).
15. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. 45. 76–85.
16. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *J. Bull. World Health Organ.* 2007. 85(9). 660–667. doi: 10.2471/blt.07.043497.
17. 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 [Internet].* 22 Dec 2018 [cited 4 Nov 2020]. 25(4). 377–381. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>
18. Kuczmarski R.J., Ogden C.L., Grummer-Strawn L.M. et al. CDC growth charts: United States. *Adv. Data.* 2000. 314. 1–27.
19. Skinner A.C., Ravanbakht S.N., Skelton J.A., Perrin E.M., Armstrong S.C. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US

Children, 1999–2016. Pediatrics. 2018. 141(3). doi: 10.1542/peds.2018-1916.

20. Twig G., Yaniv G., Levine H. et al. *Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. N. Engl. J. Med. 2016. 374. 2430-2440. doi: 10.1056/NEJMoa1503840.*

21. Freedman D.S., Mei Z., Srinivasan S.R., Berenson G.S., Dietz W.H. *Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. J. Pediatr. 2007. 150. 12-17. e12. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.08.042.*

22. May A.L., Kuklina E.V., Yoon P.W. *Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999–2008. Pediatrics. 2012. 129. 1035-1041. doi: 10.1542/peds.2011-1082.*

23. Institute of Medicine. *Accelerating progress in obesity prevention: solving the weight of the nation. Washington, DC: National Academies Press, 2012. doi: 10.17226/13275.*

24. Twig G., Tirosh A., Leiba A. et al. *BMI at Age 17 Years and Diabetes Mortality in Midlife: A Nationwide Cohort of 2.3 Million Adolescents. Diabetes Care. 2016. 39. 1996–2003. doi: 10.2337/dc16-1203.*

25. Schwimmer J.B., Burwinkle T.M., Varni J.W. *Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. JAMA. 2003. 289. 1813-1819.*

26. Latzer Y., Stein D. *A review of the psychological and familial perspectives of childhood obesity. J. Eat. Disord. 2013. 1. 7. doi: 10.1186/2050-2974-1-7.*

27. Goldschmidt A.B., Sinton M.M., Aspen V.P. et al. *Psychosocial and Familial Impairment Among Overweight Youth with Social Problems. Int. J. Pediatr. Obes. 2011. 5(5). 428-435. doi: 10.3109/17477160903540727.*

28. Lanza H.I., Grella C.E., Chung P.J. *Adolescent Obesity and Future Substance Use: Incorporating the Psychosocial Context. J. Adolesc. 2015. 45. 20-30. doi: 10.1016/j.adolescence.2015.08.014.*

29. Hruby A., Hu F.B. *The Epidemiology of Obesity: A Big Picture Pharmacoeconomics. 2015. 33(7). 673-689. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.*

30. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. et al. *Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017. 390. 2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.*

31. Popkin B.M., Adair L.S., Ng S.W. *Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. Nutr. Rev. 2012. 70. 3-21. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x.*

32. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. *Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). Problems of radiation medicine and radiobiology. 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304_8336_2018_23_442_451.*

33. Guiducci L., Denoth F., Liistro T., Iozzo P. *Obesity: The Epidemic of the New Millennium Between Genetics and Environment. Recent Prog. Med. 104(9). 467-475. doi: 10.1701/1331.14733.*

34. Reddon H., Guant J.L., Meyre D. *The Importance of Gene-Environment Interactions in Human Obesity Clin. Sci. 2016. 130(18). 1571-1597. doi: 10.1042/CS20160221.*

35. van Geel M., Vedder P., Tanilon J. *Are overweight and obese youths more often bullied by their peers? A meta-analysis on the correlation between weight status and bullying. Int. J. Obes. 2014. 38. 1263-1267. doi: 10.1038/ijo.2014.117.*

Отримано/Received 29.07.2020

Рецензовано/Revised 14.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.10.2020 ■

Information about authors

T. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.
Olena Makarova, MD, PhD, Associate Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Somatic and mental health of obese children

Abstract. Background. Obesity belongs to the group of psychosomatic diseases. Already in childhood with excess body weight, the functional abnormalities of the central and autonomic nervous systems, endocrine glands, internal organs are determined. The purpose was to investigate somatic and mental health status in overweight and obese children. **Materials and methods.** Three hundred and twenty-five children aged 13–18 years old were studied (overweight (OW) — 75; obesity (Ob) — 45, underweight — 30, normal body weight — 175). Body mass index was estimated using standardized percentile tables (WHO, 2007). All children were evaluated by H. Eysenck Personal Questionnaire, M. Luscher color test, S. Rosenzweig drawing association test modified by S. Lukin, A. Suvorov. The statistical modules of Statistica v.6.0 using correlation analysis were used for statistical processing of the results (quantitative and qualitative analysis with calculation of average and relative values, determination of statistical significance by the criterion χ^2 for absolute values and by Fisher angular transformation method $p\phi$ for relative values). **Results.** More than half of chil-

dren with OW and Ob have somatic health disorders: goiter I–II (46.6 %), functional (30.8 %), and structural (22.8 %) gallbladder disorders, diffuse pancreatic changes (100 %), gastroduodenitis (38.4 %), gastritis (34.1 %), reflux esophagitis (18.8 %), in every third teenager (33.3 %) experienced insufficiency of the lower cardiac sphincter. Half of the children with Ob had an intrapsychological orientation, anxious and egocentric type of reactions, asthenodepressive accentuation of character. The expressiveness of personal maladaptation of children with OW and Ob increased with the disease progression (OR 5.63, 95% CI 2.11–15.08). One child in three with Ob had multiple fears and phobias. Among the psychological types of personality, introversion (71.1 %) significantly dominated over extraversion (8.8 %) and ambiversion (19.1 %). **Conclusions.** The results obtained determine the need to monitor the risk factors for the development of obesity, the health status of overweight and obese children, and provide medical and psychological support to maintain health and improve quality of life.

Keywords: obesity; overweight; somatic and mental health

Сорокман Т.В., Макарова О.В.

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

Соматическое и психическое здоровье детей с ожирением

Резюме. Актуальность. Ожирение относится к группе психосоматических заболеваний. Уже в детском возрасте при избыточной массе тела определяются функциональные отклонения со стороны центральной и вегетативной нервных систем, эндокринных желез, внутренних органов. **Цель:** исследовать состояние соматического и психического здоровья у детей с избыточной массой тела и ожирением. **Материалы и методы.** Обследованы 325 детей в возрасте 13–18 лет: избыток массы тела (ИМТ) отмечался у 75 лиц, ожирение (Ож) — у 45, дефицит массы тела — у 30, нормальная масса тела — у 175 лиц. Индекс массы тела оценивали по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007). Всех детей оценивали по личностному опроснику Айзенка (Н. Eysenk), цветовому тесту М. Люшера (М. Luscher), тесту рисуночной ассоциации С. Розенцвейга в модификации С. Лукина, А. Суворова. Для статистической обработки результатов (количественный и качественный анализ с расчетом средних и относительных величин, определение статистической значимости по критерию χ^2 для абсолютных величин и по методу углового преобразования Фишера рф для относительных величин) использованы статистические модули программы Statistica v.6.0 с использованием корреляционного анализа. **Результаты.** Более чем у половины детей с ИМТ и Ож установлены

нарушения в состоянии соматического здоровья: зоб I–II степени (46,6 %), функциональные (30,8 %) и структурные (22,8 %) нарушения желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы (100 %), гастродуоденит (38,4 %), гастрит (34,1 %), рефлюкс-эзофагит (18,8 %), у каждого третьего подростка (33,3 %) отмечалась недостаточность нижнего кардиального сфинктера. Половина детей с Ож имели интрапсихологическую направленность, тревожный и эгоцентричный тип реакций, астенодепрессивную акцентуацию характера. Выраженность личностной дезадаптации детей с ИМТ и Ож увеличивалась по мере прогрессирования заболевания (отношение шансов 5,63, 95% доверительный интервал 2,11–15,08). Треть детей с Ож чувствовала различные страхи и фобии. Среди психологических типов личности интроверсия (71,1 %) значительно преобладала над экстраверсией (8,8 %) и амбиверсией (19,1 %). **Выводы.** Полученные результаты определяют необходимость проведения мониторинга факторов риска развития ожирения, состояния здоровья детей с избыточной массой тела и ожирением и обеспечения медико-психологического сопровождения с целью сохранения здоровья и повышения качества жизни.

Ключевые слова: ожирение; избыток массы тела; соматическое и психическое здоровье

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

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

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

UA-GLUC-PIM-092019-026
RUS-CIS/GLUP/0520/0037

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®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується 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 судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

УДК 616.899–085.003.2

Katherine Samaras¹⁻³, Steve Makkar⁴, John D. Crawford⁴, Nicole A. Kochan⁴, Wei Wen⁴, Brian Draper^{4,5}, Julian N. Trollor^{4,6}, Henry Brodaty^{4,5} and Perminder S. Sachdev^{4,7}

¹ Diabetes and Metabolism Division, Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, New South Wales, Australia

² Department of Endocrinology, St Vincent's Hospital, Darlinghurst, New South Wales, Australia

³ St Vincent's Clinical School, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁴ Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁵ Dementia Centre for Research Collaboration, School of Psychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁶ Department of Developmental Disability Neuropsychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁷ Neuropsychiatric Institute, The Prince of Wales Hospital, Randwick, New South Wales, Australia

Застосування метформіну асоціюється з уповільненням погіршення когнітивних функцій і зниженням частоти випадків деменції в літніх людей із цукровим діабетом 2-го типу: Сіднейське дослідження пам'яті і старіння

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу характеризується прискореним зниженням когнітивних функцій і підвищеним ризиком деменції. Існують протилежні точки зору щодо того, чи асоціюється застосування метформіну (МФ) з підвищенням або зі зниженням частоти розвитку деменції. **Метою** даного дослідження було визначити зв'язок використання метформіну з розвитком деменції і зниженням когнітивних функцій протягом 6 років у пацієнтів із цукровим діабетом порівняно з тими, хто не приймав метформін, і з тими, у кого не було цукрового діабету. **Матеріали та методи.** Проспективне обсерваційне дослідження було проведено за участю 1037 осіб похилого віку віком 70–90 років, які не страждали від деменції до включення в дослідження (Сіднейське дослідження пам'яті і старіння). Критерії виключення: деменція, серйозне неврологічне або психічне захворювання або прогресуюче злоякісне новоутворення. Когнітивні функції оцінювалися шляхом проведення нейропсихологічного тестування кожні 2 роки; у серії тестів оцінювали виконавчу функцію, пам'ять, увагу/швидкість, мовлення й зорово-просторову функцію, визначаючи глобальну когнітивну функцію. Випадки деменції були встановлені мультидисциплінарною комісією. Загальний обсяг головного мозку, гіпокампу й парагіпокампу вимірювали за допомогою МРТ спочатку і через 2 роки ($n = 526$). Дані аналізували за допомогою лінійного змішаного моделювання, включаючи коваріати віку, статі, освіти, індексу маси тіла, захворювань серця, гіпертензії, інсульту, куріння і носійства аполіпопротеїну Eε4. **Результати.** Із загального числа учасників дослідження ($n = 1037$) 123 страждали від цукрового діабету; 67 осіб отримували метформін (ЦД+МФ) і були подібні за демографічними характеристиками до тих, хто не приймав метформін (ЦД-безМФ), і до учасників дослідження, у яких не було ЦД (немаєЦД). У групі ЦД+МФ було вірогідно більш повільне зниження глобальної когнітивної функції і виконавчої функції порівняно з групою ЦД-безМФ. Частота випадків деменції була вірогідно вище в групі ЦД-безМФ порівняно з групою ЦД+МФ (відношення шансів 5,29 [95% довірчий інтервал 1,17–23,88]; $P = 0,05$). **Висновки.** У літніх людей із ЦД, які отримують метформін, спостерігається більш повільне зниження когнітивних функцій і більш низький ризик деменції. Великі рандомізовані дослідження в осіб із ЦД і без нього дозволять визначити, чи можна пов'язати ці результати із застосуванням метформіну.

Вступ

За останніми оцінками, в усьому світі на деменцію страждають близько 47 мільйонів осіб, і протягом наступних 20 років очікується подвоєння їх числа [1]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком когнітивного дефіциту й деменції [2–8]. Гіпертензія в людей середнього віку, ожиріння і куріння збільшують ризик деменції на 30–65 % [9–11]; проте в 60 % осіб із ЦД 2-го типу розвивається деменція [5, 8]. Когнітивна дисфункція вважається важливою супутньою патологією ЦД, що відбиває порушення обміну речовин, серцево-судинні захворювання й часто — загальні фактори ризику [2]. Спостережні дослідження показали, що ЦД і його попередники — інсулінорезистентність і ожиріння — тісно пов'язані з хворобою Альцгеймера (ХА) [4]. Це має величезні наслідки для країн як зі швидко старіючим населенням, так і зі зростаючим числом пацієнтів з ожирінням і ЦД. Зниження когнітивних функцій впливає на людину з ЦД у різних сферах самопомогі, включаючи вибір більш якісних продуктів, оцінку коригування ліків і поліпрагмазію, на додаток до критично важливої підтримки фінансової і соціальної незалежності.

Передбачається, що ЦД сприяє розвитку деменції через прискорену нейродегенерацію з огляду на гіперглікемію, гіперінсулінемію, підвищення окисного стресу і запалення [12], а також через цереброваскулярні механізми. Крім того, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія можуть безпосередньо впливати на патогенез ХА [13], що свідчить про їх вплив на механізми, пов'язані з β -амілоїдом, і кліренс амілоїду в головному мозку [13].

Лікарські препарати, що застосовуються для лікування ЦД, зменшують швидкість зниження когнітивних функцій, при цьому деякі дослідження підтверджують корисні асоціації з метформіном [14–17], інгібіторами дипептидилпептидази 4 [15], агоністами глюкагоноподібного пептиду 1 [15], інгібіторами ко-транспортера 2 натрію і глюкози [15] і сульфонілсечовиною [16, 17], але не з тiazолідиндіонами [17].

Епідеміологічні дослідження переважно продемонстрували, що метформін асоціюється з більш низьким ризиком деменції [14, 16], кращою когнітивною функцією [18] і більш низькими показниками частоти деменції [14], причому в недавньому метааналізі повідомлялося, що метформін асоціюється з більш низькою поширеністю когнітивних порушень і захворюваності на деменцію [19]. У двох пілотних рандомізованих контрольованих випробуваннях повідомлялося про позитивний вплив метформіну на когнітивні функції [20, 21]. Однак у декількох дослідженнях враховувалися важливі коваріати, які також роблять внесок у ризик деменції, включаючи генотип аполіпопротеїну Е (APOE). Крім того, відсутні довгострокові проспективні дослідження, які вивчають зв'язок між застосуванням метформіну, ЦД і обсягом мозку в літніх людей, що включають контрольну групу пацієнтів і всеосяжні коваріативні вимірювання факторів ризику деменції.

Основною метою даного дослідження була перевірка гіпотези про те, що в літніх людей із ЦД застосування метформіну асоціюється з більш низькими рівнями: 1) когнітивного зниження і 2) випадків розвитку деменції протягом 6 років. Вторинні цілі полягали в тому, щоб порівняти вищевказані ефекти з ефектами, присутніми в людей без ЦД, а також вивчити вплив ЦД і застосування метформіну на зміни обсягу мозку протягом 2 років. Це було Сіднейське дослідження пам'яті і старіння, у якому раз на два роки оцінювалися когнітивні функції і обсяг мозку протягом 2 років.

Матеріали та методи

У Сіднейському дослідженні пам'яті і старіння брали участь 1037 дорослих пацієнтів віком від 70 до 90 років. Критеріями виключення були: недостатній рівень володіння англійською мовою для проходження тестів, наявність деменції, серйозного неврологічного або психіатричного захворювання, прогресуючого злоякісного новоутворення і скоригований вихідний показник за шкалою Mini-Mental State Examination менше за 24. Дослідження було схвалено комітетами з етики досліджень на людях Університету Нового Південного Уельсу і Південно-Східного Сіднея (Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія). Учасники дали письмову інформовану згоду. Дані збиралися кожні 2 роки 4 рази протягом 6-річного періоду. Було проведено детальне стандартизоване опитування учасників дослідження, у якому фіксувалися стан здоров'я, соціально-демографічні фактори, рівень навчання й використання засобів пересування. Під час докладного стандартизованого опитування на предмет історії хвороби з'ясовувалася і реєструвалася наявність певних форм атеротромботичної хвороби серця (гострий інфаркт міокарда, стенокардія і серцева недостатність), цереброваскулярних захворювань (інсульт і транзиторна ішемічна атака (ТІА)) і артеріальної гіпертензії. Наявність ЦД 2-го типу було встановлено на підставі діагнозу, поставленого практикуючим лікарем, повідомлення про прийом глюкозознижуючих препаратів або виявлення рівня глюкози натще понад 7,0 ммоль/л. Також у пацієнтів вимірювали масу тіла і зріст і розраховували ІМТ (маса тіла в кілограмах/ріст у метрах в квадраті). Артеріальний тиск вимірювали в положенні лежачи після не менше ніж 5-хвилинного відпочинку.

Враховувались усі лікарські препарати, які приймали пацієнти, у тому числі застосування метформіну. Учасники дослідження були розподілені на такі групи: 1) страждають від ЦД і отримують метформін (ЦД+МФ); 2) страждають від ЦД і не отримують метформін (ЦД-безМФ); і 3) учасники без ЦД (немаєЦД).

Стандартні нейропсихологічні тести проводилися дипломованими фахівцями з психології, досліджувались п'ять когнітивних функцій. Пам'ять оцінювалася за допомогою тесту на слухове вербальне навчання Рей [25], прийому дослідження логічної пам'яті [26] (відстрочене згадування) і тесту візуального утримування Бентона [27]; швидкість обробки інформації оцінювалася за шкалою інтелекту дорослих Векслера III (коду-

вання цифр-символів) [28] і тесту на створення слідів, частина А [29]; також застосовували мовний тест із категорії «Вільне володіння мовою» [30] і Бостонський тест іменування (версія з 30 пунктів) [31]; зорово-просторові здібності оцінювали за переглянутою шкалою інтелекту Векслера для дорослих [32], а виконавчу функцію — за допомогою тесту на швидкість письма [33] і тесту на створення слідів, частина В [29].

Діагностика деменції проводилася мультидисциплінарною консенсусною групою, що складається з психіатрів, нейропсихіатрів і нейропсихологів, з використанням встановлених критеріїв деменції DSM-IV [34]/DSM-V [35].

Кров для аналізу брали натще після 10-годинного нічного голодування. Вимірювали рівні глюкози в плазмі, рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів і сечової кислоти, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини альфа і інтерлейкіну-1 β , -6, -8 і -10. Розчинну молекулу-1 адгезії судинних клітин вимірювали за допомогою сендвіч-ELISA (Bender MedSystems GmbH, Відень, Австрія). Генотипування APOE визначали за допомогою аналізу ДНК периферичної крові або слини (TaqMan; Applied Biosystems Inc., Фостер-Сіті, Каліфорнія).

Усім учасникам було запропоновано МРТ головного мозку. 529 пацієнтам МРТ проводили на вихідному рівні та 408 з них — через 2 роки з використанням сканера 3T Intera Quasar або 3T Achieva Quasar Dual (Philips Medical Systems). Параметри збору даних для структурних Т1-зважених сканувань були такими: час повторення = 6,39 мс; час до відлуння = 2,9 мс; кут повороту = 8°; розмір матриці = 256 × 256; поле зору = 256 × 256 × 190; товщина зрізу = 1 мм без зазору. Були виміряні об'єм сірої речовини (GM), білої речовини (WM), спинно-мозкової рідини (CSF) і внутрішньочерепний обсяг (ICV). Загальний обсяг мозку був визначений як сума GM і WM.

Регіональні обсяги GM були розраховані з використанням 90 частин, позначених за допомогою автоматизованого анатомічного маркування [37] з використанням підходу морфометрії [38]. Усі Т1-зважені скани перевіряли візуально. Використовуючи опцію випадкового поля Маркова, Т1 розділили на регіони з використанням атласу ICBM 152 як шаблону. Серія налаштованих шаблонів і полів потоку була створена шляхом ітеративної реєстрації зображень, зареєстрованих у групових шаблонах, для створення модульованих зображень класів деформованих тканин. Априорі були обрані три ділянки (гіпокамп, парагіпокамп і передній мозок) на підставі доказів того, що при ранній пресимптоматичній ХА атрофія наявна саме в цих ділянках [39].

Результати

Вихідні демографічні характеристики учасників дослідження були такими. Середня кількість років навчання становила 12 (від 3 до 24), більшість учасників були європеїдної раси (98 %). Із 123 учасників із ЦД

(12 %) 67 отримували метформін (ЦД+МФ; 54 %): 34 особи — як монотерапію і 33 — у комбінації з іншими препаратами, найчастіше з сульфонілсечовиною (70 %). З учасників із ЦД, які не отримували метформін (ЦД-безМФ; n = 56), 34 коригували рівень глюкози тільки дієтою. Розподіл використання інших глюкознижуючих препаратів було таким: препарати сульфонілсечовини — n = 52; інсулін — n = 10; глітазони — n = 7; акарбоза — n = 2. Початково більшість учасників дослідження з групи ЦД+МФ приймали метформін понад 5 років (n = 39; 60 %); чверть приймали метформін понад 10 років (n = 16; 24 %). Тільки 5 учасників (7,5 %) приймали метформін менше за 12 місяців; дані про тривалість застосування метформіну були відсутні в п'яти учасників.

На початку в пацієнтів групи ЦД+МФ були вірогідно нижчий систолічний артеріальний тиск і менша кількість ТІА порівняно з групою ЦД-безМФ; в іншому ці дві групи були схожі. Порівняно з учасниками дослідження з групи осіб, які не страждають від ЦД (немаєЦД), у групі ЦД+МФ було більше пацієнтів чоловічої статі, у них були вищі маса тіла і ІМТ, вони частіше страждали від захворювань серця і гіпертензії, а також у них були нижчими рівні холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ, але більш високі рівні тригліцеридів. Показники маркерів запалення були однаковими в усіх групах.

Повні дані нейропсихологічного обстеження за всі 4 етапи обстеження за 6 років спостереження мали 568 (55,4 %) учасників. Учасники, у яких такі дані були відсутні (n = 458), були старшими ($80,2 \pm 4,9$ року проти $77,7 \pm 4,5$ року; $P < 0,001$); тривалість отримання ними освіти була меншою ($11,2 \pm 3,3$ року проти $11,9 \pm 3,6$ року; $P = 0,001$); маса тіла була меншою ($71,5 \pm 15,5$ кг проти $73,5 \pm 15,0$ кг; $P = 0,037$); рівень ЛПНЩ у них був нижчим ($2,7 \pm 0,8$ ммоль/л проти $2,9 \pm 0,9$ ммоль/л; $P = 0,027$); в анамнезі були хвороби серця (відношення шансів [OR] 1,4; $P = 0,005$) або ТІА (OR = 2,0; $P = 0,006$); були більш вірогідні NESB (OR 1,7; $P = 0,001$); і вихідні оцінки за всіма когнітивним показниками у них були нижчими (усі $P < 0,001$).

При аналізі з використанням аналізу змішаного лінійного моделювання і повністю скоригованої моделі (модель 2; коваріати: ІМТ, хвороба серця, ЦД, інсульт, гіпертензія, систолічний АТ, куріння, генотип APOE ϵ 4 і NESB) не було виявлено вихідних відмінностей у когнітивних функціях між групами ЦД+МФ, ЦД-безМФ і немаєЦД.

У повністю скоригованій моделі 2 швидкість зниження глобальної когнітивної функції була однаковою між групами ЦД+МФ і немаєЦД; проте швидкість зниження в групі ЦД+МФ протягом 6 років була вірогідно меншою, ніж у групі ЦД-безМФ ($P = 0,032$). Отже, підтверджується наша гіпотеза про те, що застосування метформіну знижує когнітивні порушення. Аналогічно швидкість зниження виконавчої функції була подібною в групах ЦД+МФ і немаєЦД, але була вірогідно вищою в групі ЦД-безМФ (порівняно з ЦД+МФ; $P = 0,006$). Швидкість зниження була також більшою в групі ЦД-безМФ порівняно з групою

ЦД+МФ для пам'яті, володіння мовою і швидкості уваги/обробки; проте ці відмінності не були статистично вірогідними.

При оцінці факту, чи пом'якшують носійство АРОЕε4 і гіперліпідемія взаємозв'язки між групами, жодних стримуючих ефектів виявлено не було. Аналіз, специфічний щодо статі, показав, що в жінок, але не в чоловіків спостерігалось більш виражене зниження як глобальної когнітивної функції, так і виконавчої функції в групі ЦД-безМФ порівняно з групою ЦД+МФ ($P = 0,044$ і $0,038$ відповідно). Однак різниця в розмірах цих специфічних для статі ефектів не була статистично вірогідною.

При проведенні МРТ не було встановлено відмінностей у показниках обсягу головного мозку ні на вихідному рівні, ні через 2 роки. Повністю скоригована модель 2 не виявила різниці в швидкості зміни будь-якого показника обсягу мозку між групами ЦД+МФ і ЦД-безМФ і групою немаєЦД.

Протягом 6 років спостереження був зареєстрований 91 пацієнт з деменцією, з них 73 — у групі немаєЦД (8,2 % цієї групи), 8 — у групі ЦД-безМФ (тобто 14,5 % від цієї групи) і 4 — в групі ЦД+МФ (6 % із групи хворих на ЦД, які отримували метформін). З 936 пацієнтів, які залишилися, 320 вибули з подальшого спостереження, а в решті 616 на останній хвилі оцінки через 6 років не було деменції.

HR для порівняння між групами метформіну для регресійних моделей Кокса показали, що використання метформіну було пов'язано зі зниженням ризику розвитку деменції на 81 % (HR 0,19 [95% ДІ 0,04–0,85]; $P = 0,030$) порівняно з учасниками з ЦД, які не отримували метформін, у моделі, що містить коваріати віку, статі, ІМТ, серцевих захворювань, діабету, інсульту, гіпертензії, систолічного артеріального тиску, куріння, NESB і носійства генотипу АРОЕε4. Отже, наша друга гіпотеза про те, що застосування метформіну пов'язане з більш низьким ризиком деменції, підтверджується.

Пацієнти з групи ЦД-безМФ мали в три рази вищий ризик розвитку деменції порівняно з групою немаєЦД (HR 3,03 [95% ДІ 1,17–7,88]; $P = 0,023$). Частота випадків деменції між групами ЦД+МФ і немаєЦД була подібною (HR 1,74 [95% ДІ 0,52–5,90]; P не було вірогідним).

Для виключення учасників, які отримували інсулін, аналізи були проведені повторно ($n = 11$). У групі ЦД-безМФ порівняно з ЦД+МФ зберігалось більш швидке зниження показника глобальної когнітивної функції ($\beta = -0,214$ [95% ДІ від $-0,41$ до $-0,02$]; $P = 0,034$) і виконавчої функції ($\beta = -0,427$; SE 0,143 [95% ДІ від $-0,71$ до $-0,15$]; $P = 0,003$). Показники глобального зниження когнітивних і виконавчої функцій залишалися порівнянними між групами ЦД+МФ і немаєЦД. Регресійний аналіз Кокса в групі ЦД+МФ продовжував демонструвати вірогідно нижчий ризик виникнення деменції порівняно з групою ЦД-безМФ (HR 0,186 [95% ДІ 0,041–0,84]), тоді як ризик розвитку деменції не відрізнявся між групами ЦД+МФ і немаєЦД.

Обговорення

У даному дослідженні продемонстровано, що використання метформіну понад 6 років у літніх людей із ЦД асоціювалося з меншою частотою і вираженістю зниження глобальної когнітивної функції та виконавчої функції і знижувало ризик деменції порівняно з літніми людьми із ЦД, які не отримують метформін. Важливо відзначити, що в пацієнтів із ЦД, які отримували метформін, частота і ступінь зниження когнітивних функцій і частота випадків деменції не відрізнялися від таких у пацієнтів без ЦД, незважаючи на більш високий тягар факторів ризику серцево-судинних захворювань і деменції в пацієнтів із ЦД. Деталізація потенційного впливу більш тривалого терміну захворювання на ЦД, більш серйозного дефіциту інсуліну або більш складного контролю ЦД 2-го типу з дефіцитом інсуліну не змінила результатів, отриманих у даному дослідженні. Не було встановлено зв'язку між прийомом метформіну і зміною обсягу мозку, у тому числі за більш короткий період (2 роки).

Це дослідження доповнює вже наявні в літературі дані про те, що метформін може мати нейропротекторну дію. Більшість епідеміологічних досліджень осіб із ЦД показали, що використання метформіну було пов'язано з більш низьким ризиком деменції [14, 16] і покращанням когнітивних функцій [18]. У людей віком понад 65 років з уперше діагностованим ЦД, яким був призначений метформін, частота випадків деменції через 5 років була нижче на 35 % порівняно з пацієнтами, які приймали препарати сульфонілсечовини [14]. Одне дослідження, у якому повідомлялося про більш високі показники частоти ХА при прийомі метформіну, здається помилковим, оскільки в ньому використовувалася перекресний аналіз і не враховувалася очевидна систематична помилка виживання, тому що пацієнти, які отримували метформін, жили довше й були старшими [40].

Крім того, у низці великих рандомізованих контрольованих досліджень метформіну [41–43] вивчали когнітивні функції *pos-hoc* і *postcomplete*. Ці дослідження мають обмеження через відсутність базових оцінок, використання базових когнітивних тестів (таких як MiniMental State Examination) або щодо молодого віку учасників.

У недавньому метааналізі були вивчені найкращі доступні дані про використання метформіну і розвиток деменції [19]. Використання метформіну асоціювалося з меншою частотою когнітивних порушень (ВШ 0,55 [95% ДІ 0,38–0,78]), а також зниженням частоти деменції (OR 0,76 [95% ДІ 0,39–0,88]) [19].

У двох недавніх пілотних рандомізованих контрольованих дослідженнях априорі вивчався вплив метформіну на когнітивні функції. У пілотному дослідженні за участю 80 осіб з легкими когнітивними порушеннями за типом амнезії застосування метформіну асоціювалося з покращанням спогадів через 12 місяців [20]. Більш вірогідне покращання було відзначено в пацієнтів з більш високими вихідними рівнями інсуліну і HbA1c і без генотипу АРОЕε4 [20]. У другому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 100

пацієнтів із ЦД або переддіабетом і когнітивними порушеннями учасники отримували донепезил і метформін або акарбозу (глюкозознижуючий препарат, який секвеструє глюкозу в кишечнику). Покращання когнітивних функцій було встановлено тільки у випадках застосування комбінації метформіну й донепезилу [21].

Метформін, рекомендований у всьому світі як препарат першої лінії для лікування ЦД 2-го типу, є активатором АМРК, що пригнічує вироблення глюкози в печінці, збільшує інсулін-опосередковане поглинання глюкози й знижує окислення жирних кислот [44]. Метформін зменшує вміст кінцевих продуктів глікування [45], які сприяють дегенерації тканин і мікросудинним ускладненням гіперглікемії в нервовій системі, у нирках і судинах. Доклінічні й клінічні дослідження показали, що метформін чинить нейропротекторну дію на структуру й функції мозку. Метформін покращував виживання нейронів за рахунок активації рапаміцинового шляху у свавців у головному мозку з пригніченням фосфорилювання тау і церебрального запалення [46]. На доклінічних моделях встановлено, що фосфорилювання тау асоціюється з інсулінорезистентністю і ЦД 2-го типу і з резистентністю до кліренсу й когнітивним зниженням [47]. У дослідженні на клітинних моделях метформін запобігав нейрональній інсулінорезистентності, що має характеристики ХА [48]. У гризунів метформін зменшував вираженість розвитку гістопатологічних змін, характерних для ХА [49], покращував функцію пам'яті і виживання нейронів, а також зменшував нейрозапалення [50].

Проведене нами дослідження є одним з небагатьох обсервацій ЦД, які включають генотип АРОЕ як коваріату. Генотип АРОЕε4 у досить вираженому ступені асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХА, тому в наш аналіз ми включили його як коваріату. Однак з'являються нові докази того, що генотип АРОЕε4 може порушувати нейрональний сигналінг інсуліну в мишей [51]. Постмортальні дослідження на людях показали, що інсулінорезистентність нейронів при ХА не асоціюється з дефектами сигнального шляху інсуліну [52]. Подальші дослідження на мишах припустили захоплення рецептора інсуліну ендосомами [53]. Отже, контролюючи генотип АРОЕε4 в нашому дослідженні, ми могли недооцінити взаємозв'язок ступеня когнітивного зниження і прийому метформіну. Очікуються подальші дослідження цієї важливої генетичної схильності і ефектів метформіну.

Сильні сторони даного дослідження включають детальну оцінку когнітивних функцій з використанням набору нейропсихологічних тестів, повторених чотири рази протягом 6-річного періоду спостереження, великий розмір когорти, виконання МРТ головного мозку з конкретною об'ємною оцінкою ділянок мозку у великій підгрупі, обстеження суб'єктів, які проживають у спільноті, і визначення випадків деменції на підставі прийнятих міжнародних критеріїв.

Висновки

Отже, використання метформіну в літніх людей із ЦД 2-го типу асоціювалося з уповільненням зниження глобальної когнітивної функції і зниженням ризику

розвитку деменції. Необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження, щоб визначити, чи може метформін надавати захисну дію відносно деменції або зниження когнітивних функцій як у людей із ЦД, так і в літніх людей без ЦД, враховуючи добрий профіль безпеки метформіну при його тривалому застосуванні.

Список літератури

1. *Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia, 2015. Accessed 14 April 2020. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>*
2. *Biessels G.J., Whitmer R.A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. Diabetologia. 2020. 63. 3-9.*
3. *Samaras K., Sachdev P.S. Diabetes and the elderly brain: sweet memories? Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2012. 3. 189-196.*
4. *Luchsinger J.A. Type 2 diabetes, related conditions, in relation and dementia: an opportunity for prevention? J. Alzheimers Dis. 2010. 20. 723-736.*
5. *Li W., Huang E. An update on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia. J. Alzheimers Dis. 2016. 53. 393-402.*
6. *Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L., Evans D.A., Bennett D.A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Arch. Neurol. 2004. 61. 661-666.*
7. *Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. Neurology. 1999. 53. 1937-1942.*
8. *Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M. et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. Diabetes Care. 2016. 39. 300-307.*
9. *Batty G.D., Shipley M.J., Kvaavik E. et al. Biomarker assessment of tobacco smoking exposure and risk of dementia death: pooling of individual participant data from 14 cohort studies. J. Epidemiol. Community Health. 2018. 72. 513-515.*
10. *Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. Obes. Rev. 2011. 12. e426-e437.*
11. *Gilsanz P., Mayeda E.R., Glymour M.M. et al. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. Neurology. 2017. 89. 1886-1893.*
12. *Gaspar J.M., Baptista F.I., Macedo M.P., Ambrosio A.F. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. ACS Chem. Neurosci. 2016. 7. 131-142.*
13. *Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. Curr. Alzheimer Res. 2007. 4. 147-152.*
14. *Orkaby A.R., Cho K., Cormack J., Gagnon D.R., Driver J.A. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged 65 years with diabetes. Neurology. 2017. 89. 1877-1885.*
15. *Wium-Andersen I.K., Osler M., Jorgensen M.B., Rungby J., Wium-Andersen M.K.K. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. Eur. J. Endocrinol. 2019. 181. 499-507.*
16. *Hsu C.C., Wahlqvist M.L., Lee M.S., Tsai H.N. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. J. Alzheimers Dis. 2011. 24. 485-493.*
17. *Cheng C., Lin C.H., Tsai Y.W., Tsai C.J., Chou P.H., Lan T.H. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2014. 69. 1299-1305.*

18. Herath P.M., Cherbuin N., Eramudugolla R., Anstey K.J. The effect of diabetes medication on cognitive function: evidence from the PATH Through Life Study. *BioMed Res. Int.* 2016. 2016. 7208429.
19. Campbell J.M., Stephenson M.D., de Courten B., Chapman I., Bellman S.M., Aromataris E. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2018. 65. 1225-1236.
20. Luchsinger J.A., Perez T., Chang H. et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J. Alzheimers Dis.* 2016. 51. 501-514.
21. Lin Y., Wang K., Ma C. et al. Evaluation of metformin on cognitive improvement in patients with non-dementia vascular cognitive impairment and abnormal glucose metabolism [published correction appears in *Front. Aging Neurosci.* 2018. 10. 322]. *Front. Aging Neurosci.* 2018. 10. 227.
22. Sachdev P.S., Brodaty H., Reppermund S. et al.; Memory and Ageing Study Team. The Sydney Memory and Ageing Study (MAS): methodology and baseline medical and neuropsychiatric characteristics of an elderly epidemiological nondemented cohort of Australians aged 70-90 years. *Int. Psychogeriatr.* 2010. 22. 1248-1264.
23. Samaras K., Lugers H.L., Kochan N.A. et al. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study. *Age (Dordr.)*. 2014. 36. 977-993.
24. Samaras K., Makkar S.R., Crawford J.D. et al. Effects of statins on memory, cognition, and brain volume in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 74. 2554-2568.
25. Rey A. *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris, Presses Universitaires de France, 1964.
26. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale — Version III (WMS-III)*. San Antonio, Psychological Corporation, Harcourt Brace & Co, 1997.
27. Benton A., Sivan A.B., Spreen O. *Der Benton Test Manual*. Bern, Huber, 1996.
28. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale — Version III (WAIS-III)*. San Antonio, Psychological Corporation, Harcourt Brace & Co, 1997.
29. Reitan R.M., Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, AZ, Neuropsychology Press, 1985.
30. Spreen O., Benton A.L. *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual of Instructions (NCCEA)*. Victoria, University of Victoria, 1969.
31. Kaplan E. *The Boston Naming Test*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
32. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale — Revised: Manual*. New York, Psychological Corporation, 1981.
33. Benton A. Problems of test construction in the field of aphasia. *Cortex*. 1967. 3. 32-58.
34. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 1994.
35. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
36. Fortin J.-P., Cullen N., Sheline Y.I. et al. Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *Neuroimage*. 2018. 167. 104-120.
37. Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D. et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002. 15. 273-289.
38. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry — the methods. *Neuroimage*. 2000. 11. 805-821.
39. Scallan R.I., Schott J.M., Stevens J.M., Rossor M.N., Fox N.C. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. 99. 4703-4707.
40. Imfeld P., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. 60. 916-921.
41. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. et al.; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011. 10. 969-977.
42. Luchsinger J.A., Ma Y., Christophi C.A. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Metformin, lifestyle intervention, and cognition in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2017. 40. 958-965.
43. Lehtisalo J., Lindstrom J., Ngandu T. et al.; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Diabetes, glycaemia, and cognition—a secondary analysis of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016. 32. 102-110.
44. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371. 1547-1548.
45. Ishibashi Y., Matsui T., Takeuchi M., Yamagishi S. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Horm. Metab. Res.* 2012. 44. 891-895.
46. Kickstein E., Krauss S., Thornhill P. et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. 107. 21830-21835.
47. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's Disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19. 3306.
48. Gupta A., Bisht B., Dey C.S. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology*. 2011. 60. 910-920.
49. Li J., Deng J., Sheng W., Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012. 101. 564-574.
50. Oliveira W.H., Nunes A.K., Franca M.E. et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Res.* 2016. 1644. 149-160.
51. Chan E.S., Shetty M.S., Sajikumar S., Chen C., Soong T.W., Wong B.-S. ApoE4 expression accelerates hippocampus-dependent cognitive deficits by enhancing Aβ impairment of insulin signaling in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci. Rep.* 2016. 6. 26119.
52. Chan E.S., Chen C., Soong T.W., Wong B.-S. Differential binding of human APOE isoforms to insulin receptor is associated with aberrant insulin signaling in AD brain samples. *Neuromolecular Med.* 2018. 20. 124-132.
53. Zhao N., Liu C.-C., Van Ingelgom A.J. et al. Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes. *Neuron*. 2017. 96. 115-129.

Друкується в скороченні.

Оригінал статті доступний в
Diabetes Care. 2020 Nov. 43(11). 2691-2701.
<https://doi.org/10.2337/dc20-0892>
 UA-GLUC-PUB-112020-061 ■

Katherine Samaras¹⁻³, Steve Makkar⁴, John D. Crawford⁴, Nicole A. Kochan⁴, Wei Wen⁴, Brian Draper^{4,5}, Julian N. Trollor^{4,6}, Henry Brodaty^{4,5} and Perminder S. Sachdev^{4,7}

¹ Diabetes and Metabolism Division, Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, New South Wales, Australia

² Department of Endocrinology, St Vincent's Hospital, Darlinghurst, New South Wales, Australia

³ St Vincent's Clinical School, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁴ Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁵ Dementia Centre for Research Collaboration, School of Psychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁶ Department of Developmental Disability Neuropsychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁷ Neuropsychiatric Institute, The Prince of Wales Hospital, Randwick, New South Wales, Australia

Применение метформина ассоциируется с замедлением ухудшения когнитивных функций и снижением частоты случаев деменции у пожилых людей с сахарным диабетом 2-го типа: Сиднейское исследование памяти и старения

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет (СД) 2-го типа характеризуется ускоренным снижением когнитивных функций и повышенным риском деменции. Существуют противоположные точки зрения относительно того, ассоциируется ли применение метформина (МФ) с повышением или со снижением частоты развития деменции. **Целью** данного исследования было определить связь использования метформина с развившейся деменцией и снижением когнитивных функций в течение 6 лет у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с теми, кто не принимал метформин, и с теми, у кого не было сахарного диабета. **Материалы и методы.** Проспективное обсервационное исследование было проведено с участием 1037 пожилых людей в возрасте 70–90 лет, не страдающих деменцией до включения в исследование (Сиднейское исследование памяти и старения). Критерии исключения: деменция, серьезное неврологическое или психическое заболевание или прогрессирующее злокачественное новообразование. Когнитивные функции оценивались путем проведения нейропсихологического тестирования каждые 2 года; в серии тестов оценивали исполнительную функцию, память, внимание/скорость, речь и зрительно-пространственную функцию, определяя глобальную когнитивную функцию. Случаи деменции были

установлены мультидисциплинарной комиссией. Общий объем головного мозга, гиппокампа и парагиппокампа измеряли с помощью МРТ исходно и через 2 года (n = 526). Данные анализированы с помощью линейного смешанного моделирования, включая ковариаты возраста, пола, образования, ИМТ, заболеваний сердца, гипертензии, инсульта, курения и носительства аполипопротеина Eε4. **Результаты.** Из общего числа участников исследования (n = 1037) 123 страдали сахарным диабетом; 67 человек получали метформин (СД+МФ) и имели сходные демографические характеристики с теми, кто не принимал метформин (СД-безМФ), и с участниками исследования, у которых не было СД (нетСД). В группе СД+МФ было достоверно более медленное снижение глобальной когнитивной функции и исполнительной функции по сравнению с группой СД-безМФ. Частота случаев деменции была достоверно выше в группе СД-безМФ по сравнению с группой СД+МФ (отношение шансов 5,29 [95% ДИ 1,17–23,88]; P = 0,05). **Выводы.** У пожилых людей с СД, получающих метформин, наблюдается более медленное снижение когнитивных функций и более низкий риск деменции. Крупные рандомизированные исследования у людей с СД и без него позволяют определить, можно ли связать эти результаты с применением метформина.

Katherine Samaras¹⁻³, Steve Makkar⁴, John D. Crawford⁴, Nicole A. Kochan⁴, Wei Wen⁴, Brian Draper^{4,5}, Julian N. Trollor^{4,6}, Henry Brodaty^{4,5} and Perminder S. Sachdev^{4,7}

¹ Diabetes and Metabolism Division, Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, New South Wales, Australia

² Department of Endocrinology, St Vincent's Hospital, Darlinghurst, New South Wales, Australia

³ St Vincent's Clinical School, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁴ Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁵ Dementia Centre for Research Collaboration, School of Psychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁶ Department of Developmental Disability Neuropsychiatry, University of New South Wales Sydney, New South Wales, Australia

⁷ Neuropsychiatric Institute, The Prince of Wales Hospital, Randwick, New South Wales, Australia

Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: the Sydney Memory and Ageing Study

Abstract. Objective. Type 2 diabetes mellitus (DM) is characterized by accelerated cognitive decline and higher dementia risk. Controversy exists regarding the impact of metformin, which is associated with both increased and decreased dementia rates. The objective of this study was to determine the association of metformin use with incident dementia and cognitive decline over 6 years in participants with diabetes compared to those not receiving metformin and those without diabetes. **Research design and methods.** A prospective observational study was conducted of n = 1,037 community-dwelling older participants without dementia aged 70–90 years at baseline (the Sydney Memory and Ageing Study). Exclusion criteria were dementia, major neurological or psychiatric disease, or progressive malignancy. Neuropsychological testing measured cognitive function every 2 years; a battery of tests measured executive function, memory, attention/speed, language, and visuospatial function individually. These were used to determine the measure of global cognition. Incident dementia was ascer-

ained by a multidisciplinary panel. Total brain, hippocampal, and parahippocampal volumes were measured by magnetic resonance imaging at baseline and 2 years (n = 526). Data were analyzed by linear mixed modeling, including the covariates of age, sex, education, body mass index, heart disease, hypertension, stroke, smoking, and apolipoprotein Eε4 carriage. **Results.** Of n = 1,037, 123 had diabetes; 67 received metformin (DM+MF) and were demographically similar to those who did not (DM-noMF) and participants without diabetes (no-DM). DM+MF had significantly slower global cognition and executive function decline compared with DM-noMF. Incident dementia was significantly higher in DM-noMF compared with DM+MF (odds ratio 5.29 [95% confidence interval 1.17–23.88]; P = 0.05). **Conclusions.** Older people with diabetes receiving metformin have slower cognitive decline and lower dementia risk. Large randomized studies in people with and without diabetes will determine whether these associations can be attributed to metformin.

UDC 618.3.616.391

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219009>

O. O. Korytko

Danylo Halitsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Implications of vitamin D deficiency during pregnancy and lactation

Abstract. *Vitamin D has been a hot topic in the medical world for the last decade. The classical and non-classical pathways of this hormone affect calcium metabolism, the immune system, cell proliferation and differentiation, infection. Vitamin D insufficiency and deficiency among pregnant women is frequent in many populations over the world. Research indicates that the adequate vitamin D level in pregnancy is optimal for maternal, fetal, and child health. Vitamin D deficiency is prevalent in Ukraine. There are few data from Ukraine about the prevalence of hypovitaminosis D in pregnancy and in the newborn. Adverse health outcomes during pregnancy are preeclampsia, gestational diabetes mellitus, and caesarean section. Consequences in newborns are low birth weight, neonatal rickets, risk of neonatal hypocalcemia, asthma, and/or type 1 diabetes mellitus. Vitamin D deficiency during pregnancy is the origin of a host of future perils for a child, especially it affects the neurodevelopment and immune system. Some of this damage caused by maternal vitamin D deficiency gets evident after 3–5 years. Therefore, the prevention of vitamin D deficiency among pregnant women is essential. The currently recommended supplementation amount of vitamin D is not sufficient to maintain a value of 25(OH)D above 30 ng/ml during pregnancy. Studies are underway to establish the recommended daily doses of vitamin D in pregnant women. Clearly, further investigation is required to study the effects of vitamin D, vitamin D supplementation for improvement in human health generally and mothers and children specifically. This review discusses vitamin D metabolism, dietary requirements and recommendations, and implications of vitamin D deficiency during pregnancy and lactation.*

Keywords: *vitamin D; pregnancy; child health; review*

Vitamin D deficiency is a preventable health problem. Concerns about vitamin D have resurfaced in medical and scientific literature owing to its multiple effects on human health. We are beginning to learn that it plays a much wider role in health and disease prevention. The classical and non-classical pathways of this hormone affect calcium metabolism, the immune system, cell proliferation and differentiation, infection [1]. The question scientists have been working on for almost a decade is why and how vitamin D is affecting conception, pregnancy, and the health of the newborn [2]. Also, the media has been taking increasing interest, and public expectations have been raised regarding the enhanced roles for vitamin D in pregnancy. It is an unrecognized epidemic common among children, adults and pregnant women throughout the world, across ethnicity and season [2].

There are increasing studies worldwide reporting poor vitamin D status, including those in tropical countries. The prevalence of vitamin D deficiency has been reported to range from 15 to 80 % [3, 4]. It is now recognized that

everyone is at risk for vitamin D deficiency. Skin color and modern practices of cosmetic dermatology (suntan lotions and creams, etc.) have significantly rendered the sun redundant. Modern day cosmetology and our urbanization have eclipsed the sunlight and it is impossible to fulfill daily intake via diet as a large amount of vitamin D needs to be consumed. Vitamin D deficiency is prevalent in Ukraine. There are few data from Ukraine about the prevalence of hypovitaminosis D in pregnancy and in the newborn [5]. The increasing prevalence of disorders linked to vitamin D deficiency is reflected in the several hundred children with rickets treated each year. However, these children represent a small proportion of the individuals with a suboptimal vitamin D status in the population.

Low dietary calcium intake and 25(OH)D concentrations were associated with deleterious effects on bone mineral homeostasis. In the last 3 years, an increasing amount of researches suggests that some of the damage caused by vitamin D deficiency occurs while the fetus is developing. Much

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

Коритко Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: volendocr@gmail.com

For correspondence: Korytko Oлександр, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halitsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: volendocr@gmail.com

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

of that damage may be permanent, that is, it cannot be fully reversed by taking vitamin D after birth. Vitamin D is a misnomer. It is structurally similar to estrogen, testosterone, progesterone, and all the steroid hormones. Because of its steroid structure and function, vitamin D plays an important role in priming cells for other hormones to do their action [6].

Vitamin D itself is devoid of any biological activity, but enzymatic conversion to $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] generates the hormonal form with diverse biological activities [7]. The active form of vitamin D ($1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 , $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$) has well-established effects on bone metabolism and mineral homeostasis. However, recently it has become clear that $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ has potent anti-proliferative and immunomodulatory actions that are not immediately linked to its role as a skeletal regulator [8]. The actions of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ are mediated through specific, high affinity binding to the vitamin D receptor (VDR), which is present in multiple tissues.

Important changes occur in the maternal concentration of vitamin D and in calcium metabolism to provide the calcium needed for fetal bone mineral accretion during pregnancy. Calcium is transported from the mother to the fetus through the placenta. Approximately 25–30 g of calcium is transferred to the fetal skeleton by the end of pregnancy, most of which is transferred during the last trimester. The requirement for vitamin D in maintaining normal calcium metabolism throughout pregnancy and lactation in mothers, fetuses, and newborn infants is still controversial. It is clear, however, that vitamin D requirements are increased in mothers during pregnancy and lactation. Established as the placenta at the end of the first trimester, villous tissues secrete multiple hormones that maintain pregnancy and regulate placental physiology [9]. The synthesis, metabolism, and function of vitamin D compounds during pregnancy are complex. Data suggest that $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aids implantation and maintains normal pregnancy, supports fetal growth through the delivery of calcium, controls secretion of multiple placental hormones, and limits the production of proinflammatory cytokines.

Obesity is also associated with significant increases in the odds of maternal and neonatal vitamin D deficiency [10]. Certain medications like steroids, antiepileptic medications, cholesterol-lowering drugs, and some diuretics reduce the absorption of vitamin D from the intestines. It is difficult to make recommendations for health practitioners to follow when they give advice about supplementation particularly during pregnancy. It is clear from inferences gained from the research to date that pregnant women who are both obese and vitamin D deficient should not only be concerned about their own health but that of their offspring and that having sufficient vitamin D will improve their long-term health outlook. Interventions in this area, once more clearly understood, will improve intergenerational health and prenatal conditions, which are of vital importance, and surely this will involve further research, preconceptual care, and a population-wide public health intervention such as universal supplementation of vitamin D during pregnancy.

New research suggests that women who take high doses of vitamin D during pregnancy have a greatly reduced risk of complications, including gestational diabetes, preterm birth, and infection [11]. This recommendation may be controversial because very high doses of vitamin D have been long believed to cause birth defects.

Various human studies are done so far involving pharmacological doses of vitamin D during pregnancy. A study in human subjects involved the administration of 100,000 IU vitamin D per day (2.5 mg/day) throughout pregnancy to hypoparathyroid women to maintain serum calcium with no fatal outcome. Hypoparathyroid patients have completed many pregnancies while receiving ergocalciferol, it is unlikely that material vitamin D, $25(\text{OH})\text{D}$, or $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ *per se* are teratogens [12].

Most prenatal vitamins have around 400 IU of vitamin D, and most health groups are recommended for taking no more than 2,000 IU of the vitamin in supplement form daily. Eventually, as circulating $25(\text{OH})\text{D}$ increases to toxic concentrations, the classic situation of hypercalciuria, hypercalcemia, and, finally, extraskelatal calcification becomes evident. Hypercalciuria due to excessive vitamin D intake is always accompanied by circulating $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations > 100 ng/ml [13]. Maternal vitamin D concentration at term, gestational diabetes, adverse effects, and low birth weight were not reported in any trial or reported only by one study [13].

To attain circulating $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations that exceed 100 ng/ml, a daily vitamin D intake well in excess of 10,000 IU/d (250 $\mu\text{g}/\text{d}$) for several months would be required. However, hypervitaminosis D has never occurred when physiologic amounts of vitamin D are ingested. In addition, no case of hypervitaminosis D from sun exposure has ever been reported. This is supported by the recent finding from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial examining the effects of a single annual megadose of vitamin D_3 (500,000 IU, equivalent to approximately 1,370 IU/d) on fall and fracture outcomes in community-dwelling elderly women with a history of fall or fracture [14].

Adequate vitamin D intake is essential for maternal and fetal health during pregnancy, and prevention of adverse outcomes. Recent work emphasizes the importance of non-classical roles of vitamin D in pregnancy and the placenta. Vitamin D deficiency during pregnancy is associated with the non-classical actions of this hormone, being linked with preeclampsia, insulin resistance, gestational diabetes mellitus, bacterial vaginosis, and an increased risk for caesarean section delivery [15]. Women who have vitamin D deficiency do not usually feel any different but in some may have muscle weakness and weakened bones. Pregnancy does not exacerbate hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism in people with pre-existing vitamin D deficiency.

A new study finds that women who develop severe preeclampsia tend to have lower blood levels of vitamin D than healthy pregnant women raising the possibility that the vitamin plays a role in the complication. Preeclampsia rates elevate during the winter months when sunlight-dependent $25(\text{OH})\text{D}$ productions are reduced. Vitamin D supplementation reduces preeclampsia risk, compared to unsupplemented controls [16]. Two clinical trials support the potential role of vitamin D in the prevention of preeclampsia, although neither of these treated with vitamin D supplements alone. In an uncontrolled trial, supplementation with a multivitamin/mineral supplement and halibut liver oil (containing 900 IU/d vitamin D) provided at the 20th week of gestation reduced the odds of preeclampsia by 32% (95% CI, 11–47%) [17]. Vitamin D supplementation in early pregnancy should be explored for preventing preeclampsia and promoting neonatal well-being.

Vitamin D is known to influence insulin secretion. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regulates insulin secretion by pancreatic β -cells and thereby affects circulating glucose levels [18]. As expected, a low concentration of $25(\text{OH})\text{D}$ is a risk factor for insulin resistance, glucose intolerance, and features of metabolic syndrome in normoglycemic subjects. Vitamin D deficiency during early pregnancy significantly increases the risk for gestational diabetes in later pregnancy [19].

Vitamin D may influence the course of infectious diseases during pregnancy. Low $25(\text{OH})\text{D}$ levels correlate with increased bacterial vaginosis in the first trimester. Bacterial vaginosis is more prevalent in black women, who typically have lower serum $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations and have a six-fold higher chance of vitamin D deficiency compared with white women. Vitamin D exerts an impact on the immune system, cytokines, and antibacterial peptides that are likely to regulate the bacterial flora. Nutritional vitamin D status has very recently been linked to the human innate immune system and its ability to contain *Mycobacterium tuberculosis* [20].

VDR and $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ normally increase skeletal muscle function. Conversely, vitamin D deficiency results in proximal muscle weakness and decreased lower extremity muscle function, perhaps contributing to the risk for caesarean section. The Cochrane Library issued a review of vitamin D supplementation during pregnancy and identified 7 relevant studies. The Cochrane review concluded that there is not enough evidence to evaluate the requirements and effects of vitamin D supplementation during pregnancy. Data from three trials involving 463 women show a trend for women who receive vitamin D supplementation during pregnancy to less frequently have a baby with a birth weight below 2,500 grams than those women receiving no treatment or placebo, although the statistical significance was borderline [15, 21].

Because the poor vitamin D stores of the mother may impair vitamin D state in the infant, it is important to know whether rickets can be prevented in breast-fed infants by supplementation of the mother [22]. The Canadian Paediatric Society recommended 2,000 IU of vitamin D_3 for pregnant and lactating mothers with periodic blood tests to check levels of $25(\text{OH})\text{D}$ and calcium [23]. The American Academy of Pediatrics recommendations focus on supplementing the infant and make no specific recommendations about universally supplementing breastfeeding mothers. A sufficient supply of vitamin D to the breast-fed infant is achieved only by increasing the maternal supplementation up to 2,000 IU/day. As such a dose is far higher than the daily dietary allowance recommended for lactating mothers its safety over prolonged periods is not known and should be examined. Other suggests of vitamin D supplementation of 400 IU/day to breast-fed infants is the most secure way of preventing rickets in infants [24].

Adequate maternal vitamin D levels are also important for fetal and child health. Fetal vitamin D concentrations are mainly dependent on maternal concentration, and maternal deficiency may lead to adverse outcomes in offspring. Vitamin D deficiency in mothers has significantly increased the risk of infantile rickets due to inadequate maternal — fetal transfer of 25 -hydroxyvitamin D [25]. Recent retrospective studies found a significant and previously undetected association of maternal vitamin D deficiency with

rickets-associated infant heart failure and with acute lower respiratory tract infection [26], a serious complication often associated with sepsis without clinical signs of rickets.

Vitamin D supplementation in pregnancy has previously been associated with a reduced risk of wheezing and type 1 diabetes [27]. A few studies have observed that maternal vitamin D concentrations are related to offspring birth weight and growth during the postnatal years. Lower maternal vitamin D status was associated with lower bone mineral concentration and impaired glucose homeostasis in newborn infants [28]. Maternal vitamin D deficiency also has been associated with cranio-tabes [29], a softening of skull bones that is one of the earliest signs of vitamin D deficiency, in a case study with neonatal seizures of a hypocalcemic infant and with impaired skeletal development *in utero*. Interestingly, vitamin D deficiency during pregnancy is also associated with risks of health problems later in childhood, including improper bone development at 9 years of age, asthma, dental cavities, schizophrenia, and type 1 diabetes mellitus [30]. The concept that maternal nutritional status influences the risk of chronic disorders in the offspring has attracted interest over the past 2 decades.

The Cochrane review has recently pointed out that the topic of maternal vitamin D requirements during pregnancy has been poorly studied. The reality is that the actual vitamin D requirement during pregnancy is not known. For that matter, the requirement for the general population is not known either. There is no dietary recommended intake for vitamin D. What is known today is that for a pregnant woman, the adequate intake for vitamin D is 200 IU per day. However, this recommended level, which was largely arbitrarily set, seems to be less helpful to improve the nutritional vitamin D status of pregnant women. National Osteoporosis Foundation recommends 400–800 IU of vitamin D for pregnant women. A recent systematic review concluded that antenatal vitamin D supplementation is effective in improving the vitamin D status of Asian and white women, improves growth in the first year of life in South Asian babies, and therefore may contribute to reducing the incidence of rickets in this latter group, without evidence of harm [31]. Current NICE guidance states clearly that pregnant women are informed, at their first antenatal booking, of the importance of adequate vitamin D during pregnancy and after, to maintain their own and their baby's health. These women are advised to take 10 micrograms per day in the form of a multivitamin supplement. It is crucial to ensure that at-risk women are aware of this need. Current U.S. guidelines call for pregnant women to get 400–600 IU. However, research in recent years has been challenging those ideas on what is enough and what is too much. For now, though, 600 IU in prenatal vitamins remain the recommended daily intake for pregnant women. However, getting $25(\text{OH})\text{D}$ levels consistently above 30 ng/ml may require at least 1,500–2,000 IU/day of vitamin D. If a mother is vitamin D deficient, breast milk is not a good source of vitamin D, so infants need to be given vitamin D supplementation until they are weaned. Also, women are encouraged to continue to take vitamin D supplements after pregnancy to help protect against health problems such as osteoporosis. It was recently shown that maternal supplementation of vitamin D at

a dose of 2,100 IU/day was needed, when administered during the period of lactation, in order to observe an increase in serum levels of 25(OH)D in the breast-fed infants compared to those observed in children given 400 IU/day.

Conclusions

Vitamin D has emerged as something of a wonder supplement, according to the claims of dozens of studies published in the past few years. The current lack of evidence of benefit for women at lower risk of vitamin D deficiency points to the need for further research into vitamin D supplementation in pregnant women with clinical neonatal and infant end-points. There is a similar gap in the knowledge base for optimal dosing, as there is little empirical robust evidence to support 600–800 IU/day. Further research is required, particularly to establish the dose needed to supplement pregnant women with pre-existing deficiency and the optimal gestation at which vitamin D supplementation should be started. Recommendations should be made on informing women of the importance of maintaining adequate vitamin D stores in pregnancy, particularly for those at greatest risk of vitamin D deficiency. Future studies are essential to determine the true vitamin D requirement during pregnancy not only for maternal skeletal preservation and fetal skeletal formation, but also for fetal “imprinting” that may affect neurodevelopment, immune function, and chronic disease susceptibility soon after birth as well as later in life.

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

References

- Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Keppel M.H. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr. Connect.* 2019. 8 (2). R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews.* 2016. 96. 365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017. 18. 153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
- Muscogiuri G., Altieri B., Annweiler C., Balercia G., Pal H.B., Boucher B.J. et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Archives of Toxicology.* 2017. 91. 97-107. doi: 10.1007/s00204-016-1804-x.
- Carlson C.R. Jr, Uriu-Adams J.Y., Chambers C.D., Yevtushok L., Zymak-Zakutnya N., Chan P.H. et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Ukrainian Women: Effects of Alcohol Consumption on Vitamin D Status. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017. 36 (1). 44-56. doi: 10.1080/07315724.2016.1174091.
- Wagner C.L., Hollis B.W. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Frontiers in Endocrinology.* 2018. 9. 500. doi: 10.3389/fendo.2018.00500.
- Keane J.T., Elangovan H., Stokes R.A., Gunton J.E. Vitamin D and the liver — correlation or cause? *Nutrients.* 2018. 10. 496. doi: 10.3390/nu10040496.
- Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2014. 2. 76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
- Shin J.S., Choi M.Y., Longtine M.S., Nelson D.M. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 2010. 31. 1027-34. doi: 10.1016/j.placenta.2010.08.015.
- McAree T. Obesity and Vitamin D Deficiency — Current Concepts on their Impact on Pregnancy. *Eur. Endocrinol.* 2013. 9 (2). 125-127. doi: 10.17925/EE.2013.09.02.125.
- Curtis E.M., Moon R.J., Harvey N.C., Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *Br. Med. Bull.* 2018. 126 (1). 57-77. doi: 10.1093/bmb/ldy010.
- Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javaid K., Cooper P., Moon R. et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol. Assess.* 2014. 18 (45). 1-190. doi: 10.3310/hta18450.
- De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. (1). CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
- Kaushal M., Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013. 17 (1). 76-82. doi: 10.4103/2230-8210.107862.
- Palacios C., Kostjuk L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. 7 (7). CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
- Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A. Jr, Espinola J.A., Stuebe A.M. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95 (11). 5105-9. doi: 10.1210/jc.2010-0996.
- Bodnar L.M., Simhan H.N., Catov J.M. et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2014. 25 (2). 207-14. doi: 10.1097/EDE.0000000000000039.
- Ojo O., Weldon S.M., Thompson T., Vargo E.J. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. 16 (10). 1716. doi: 10.3390/ijerph16101716.
- Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M., Mozaffari-Khosravi H., Salami M.-A., Hadinedoushan H., Mozayan M.R. The Efficacy and Safety of a High Dose of Vitamin D in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran. J. Med. Sci.* 2012. 37. 159-165. PMID: 23115447; PMCID: PMC3470091.
- Powell A.M., Shary J.R., Loudon C., Ramakrishnan V., Eckard A.R., Wagner C.L. Association of Bacterial Vaginosis with Vitamin D in Pregnancy: Secondary Analysis from the Kellogg Pregnancy Study. *AJP Rep.* 2019. 9 (3). e226-e234. doi: 10.1055/s-0039-1693163.
- Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr. Child Health.* 2007. 12. 583-98. doi: 10.1093/pch/12.7.583.
- Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia.* 1999. 42. 51-4. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
- Scholl T.O., Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: Association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum. Dev.* 2009. 85. 231-4. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x.
- Mannion C.A., Gray-Donald K., Koski K.G. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ.* 2006. 174. 1273-7. doi: 10.1503/cmaj.1041388.

25. Weiss S.T., Litonjua A.A. Childhood asthma is a fat-soluble vitamin deficiency disease. *Clin. Exp. Allergy*. 2008. 38. 385-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02920.x.
26. Wagner C.L., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008. 122. 1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
27. Harinarayan C.V., Ramalakshmi T., Prasad U.V., Sudhakar D., Srinivasarao P.V., Sarma K.V. et al. High prevalence of low dietary calcium, high phytate consumption, and vitamin D deficiency in healthy south Indians. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. 85. 1062-7. doi: 10.1093/ajcn/85.4.1062.
28. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
29. McCarty C.A. Sunlight exposure assessment: Can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. 87. 1097-1101. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1097S.
30. Curtis E.M., Moon R.J., Harvey N.C., Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *Br. Med. Bull.* 2018. 126 (1). 57-77. doi: 10.1093/bmb/ldy010.
31. Dvornik A., Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. *Nutrients*. 2018. 10 (7). 867. doi: 10.3390/nu10070867.

Received 30.07.2020

Revised 23.09.2020

Accepted 06.10.2020 ■

Information about author

Korytko Oleksandr, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: volendocr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

Коритко О.О.

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

Наслідки дефіциту вітаміну D під час вагітності та лактації

Резюме. Вітамін D залишається актуальною темою серед медичної громадськості протягом останніх 10 років. Класичні та неklasичні ефекти цього гормону впливають на метаболізм кальцію, імунну систему, проліферацію та диференціацію клітин, інфекцію. Недостатність і дефіцит вітаміну D серед вагітних жінок спостерігаються в багатьох країнах світу. Дослідження показують, що адекватний рівень вітаміну D під час вагітності є оптимальним для здоров'я матері, плода та дитини. В Україні поширений дефіцит вітаміну D, у той же час існує небагато даних про поширеність гіповітамінозу D під час вагітності та в новонароджених. Неприятливими наслідками дефіциту вітаміну D для здоров'я під час вагітності є гестоз, гестаційний цукровий діабет та кесарів розтин. Негативними наслідками для новонароджених є низька маса тіла при народженні, рахіт новонароджених, ризик гіпокальціємії новонароджених, астми та/або цукрового діабету 1-го типу.

Дефіцит вітаміну D під час вагітності також розглядається як фактор ризику виникнення в подальшому порушень фізичного розвитку та імунної системи. Ці ураження, зумовлені недостатністю вітаміну D у матері, стають очевидними через декілька років. Тому профілактика дефіциту вітаміну D серед вагітних має важливе значення. Наразі рекомендована доза додаткового призначення вітаміну D недостатня для підтримки рівня 25(OH)D понад 30 нг/мл під час вагітності. Тривають дослідження з метою встановлення рекомендованих добових доз вітаміну D у вагітних. Очевидно, що необхідне подальше дослідження впливу вітаміну D, додаткового його призначення для поліпшення здоров'я людей в цілому, а також матерів та дітей. В огляді обговорюється метаболізм вітаміну D, добова потреба та рекомендації стосовно профілактики негативних наслідків дефіциту вітаміну D під час вагітності та лактації.

Ключові слова: вітамін D; вагітність; здоров'я дитини; огляд

Коритко А.А.

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

Последствия дефицита витамина D во время беременности и лактации

Резюме. Витамин D остается актуальной темой среди медицинской общественности в течение последних 10 лет. Классические и неклассические эффекты этого гормона влияют на метаболизм кальция, иммунную систему, пролиферацию и дифференциацию клеток, инфекцию. Недостаточность и дефицит витамина D среди беременных женщин наблюдаются во многих странах мира. Исследования показывают, что адекватный уровень витамина D во время беременности является оптимальным для здоровья матери, плода и ребенка. В Украине распространен дефицит витамина D, в то же время существует недостаточно данных о распространенности гиповитаминоза D во время беременности и у новорожденных. Неблагоприятными последствиями дефицита витамина D для здоровья во время беременности являются гестоз, гестационный сахарный диабет и кесарево сечение. К негативным последствиям для новорожденных относят низкую массу тела при рождении, рахит новорожденных, риск гипокальциемии новорожденных, астмы и/или сахарного диабета 1-го типа. Дефицит витамина D во время беременности также рассма-

тривается как фактор риска возникновения в дальнейшем нарушений физического развития и иммунной системы. Эти поражения, обусловленные недостаточностью витамина D у матери, становятся очевидными спустя несколько лет. Поэтому профилактика дефицита витамина D среди беременных имеет важное значение. Сейчас рекомендуемая доза дополнительного назначения витамина D недостаточна для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл во время беременности. Продолжаются исследования с целью установления рекомендованных суточных доз витамина D у беременных. Очевидно, что необходимо дальнейшее исследование влияния витамина D, дополнительного его назначения для улучшения здоровья людей в целом, а также матерей и детей. В обзоре обсуждается метаболизм витамина D, суточная потребность и рекомендации по профилактике негативных последствий дефицита витамина D во время беременности и лактации.

Ключевые слова: витамин D; беременность; здоровье новорожденных; обзор

УДК 616.441-002

Каминский А.В.

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

Особенности применения стандартизированных препаратов лапчатки белой в лечении тиреоидной патологии

Резюме. Статья посвящена коррекции патологии щитовидной железы. В настоящее время для этих целей в арсенале врачей имеется ряд препаратов с доказанной эффективностью, например гормоны щитовидной железы, тиреостатики, препараты йода и селена, также иногда применяется хирургическое лечение и/или радиоактивный йод. Однако иногда необходимы дополнительные средства для комплексного достижения поставленных перед врачом задач. И в таких случаях перспективным методом профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы является фитотерапия, оказывающая влияние на нормализацию структуры и функции щитовидной железы. В статье показаны преимущества лапчатки белой.

Ключевые слова: щитовидная железа; йододефицит; фитотерапия; лапчатка белая

Патология щитовидной железы (ЩЖ) является распространенной проблемой среди населения всех стран, возникающей вследствие генетической предрасположенности и/или действия негативных факторов внешней среды, к которым можно отнести природный дефицит микроэлементов (йода, селена и т.д.), витаминов (витамина D и A, др.), воздействия всеобщей химизации, ионизирующего излучения, гойтрогенов (рис. 1). Несмотря на значительный прогресс в научном понимании физиологических и патологических процессов, молекулярно-генетических механизмов развития тиреоидных заболеваний, нехирургический лечебный арсенал на сегодняшний день очень скромный — гормоны ЩЖ, глюкокортикоиды, препараты йода и селена, тиреостатики. Они используются на протяжении многих десятилетий, в ряде случаев очень успешно, но, тем не менее, часто врачи не удовлетворены этим ограниченным набором лекарственных средств и хотели бы иметь больше возможностей влиять на эти процессы. Изучение многовекового опыта применения растительных средств показывает, что еще в эру, когда не было стандартизированных фитопрепаратов, врачам удавалось влиять на многие заболевания, в том числе на заболевания ЩЖ. С этой целью в народной медицине использовали лапчатку белую.

Сегодня использование отваров или измельченных растений уже ушло в прошлое, уступив место высокотехнологичному извлечению биологически активных ингредиентов или созданию стандартизированных экстрактов растений. Такой переход расширяет спектр терапевтических средств с учетом отбора тех препаратов, которые показали свою эффективность в клинических исследованиях и последующей врачебной практике. Именно к таким стандартизированным и с доказанной клинической эффективностью фитопрепаратам относится Альба — экстракт корня лапчатки белой.

Вся территория Украины, как и Европы, с доисторических времен имеет природный дефицит йода, селена и ряда других микронутриентов, возникший вследствие вымывания осадками солей с более возвышенных мест в реки и моря. Без этих важных компонентов ЩЖ не может синтезировать адекватное количество тиреоидных гормонов, функционирование тиреоцитов нарушается, меняется их форма с кубической на трапециевидную. Йодный дефицит меняет соотношение активных левовращающих форм тироксина и трийодтиронина на биологически неактивные правовращающие, что является основой развития как субклинического гипотиреоза, так и опухолевых забо-

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

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

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

леваний ЩЖ, которые называют узловым зобом. Нехватка селена, витамина-гормона D, железа вызывает дисфункцию иммунной системы и способствует активации генетически детерминированной аутоиммунной патологии, например аутоиммунного тиреоидита или тиреотоксикоза, частота которых всегда выше в дефицитных регионах. Зная эти закономерности, можно влиять на профилактику этих заболеваний и на саму патологию, которая уже развилась у пациентов, для блокирования ее прогрессирования.

Ранее Международный комитет по борьбе с йодным дефицитом (в настоящее время — Глобальная йодная сеть — Iodine Global Network, IGN) составил пирамиду йодного дефицита, в основании которой расположено то, чего много — легкий йодный дефицит. Обратите внимание, что легкий йодный дефицит вызывает узловую зоб (УЗ) и снижение интеллекта, а умеренный дефицит приводит к развитию гипотиреоза, прежде всего субклинического. Таким образом, важно понимать, что узловую зоб — это результат и проявление йодного дефицита, как и гипертиреоз, субклинический гипотиреоз и др. (рис. 2).

Фолликулярный рак ЩЖ — это классический пример йододефицитного процесса. В регионах с достаточным потреблением йода эта форма рака не встречается. И наоборот, в регионах с йодным дефицитом много не только случаев узлового зоба, но и мастопатий, рака молочных желез, яичников, матки и рака желудка. Ежедневное применение препаратов йода эффективно уменьшает эти риски для здоровья. Когда вы находите пациентов с субклиническим гипотиреозом, вы прежде всего должны понимать, что, скорее всего, эти пациенты также имеют дефицит йода, что требует его восполнения.

Стандартным подходом ВОЗ и ЮНИСЕФ, национальных тиреоидных ассоциаций в Европе и США, Австралии по профилактике йододефицитной патологии у детей, подростков, беременных и кормящих женщин, у зрелых и пожилых людей является применение препаратов йода в физиологических количествах (для лиц в возрасте от 12 лет — 150 мкг/день/в среднем на год)

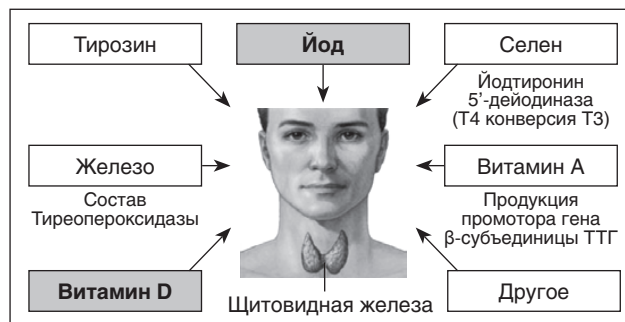


Рисунок 1. Влияние дефицита микронутриентов и витаминов на щитовидную железу

в виде химически простых форм, которые непосредственно усваивает ЩЖ — йодидов и йодатов. Никакие другие формы йода ЩЖ не способна использовать. Поскольку в структуру ферментов-конвертаз входит селен, при его нехватке происходит более слабая трансформация на периферии малоактивного тироксина в активный трийодтиронин. Также селен способствует нейтрализации активных форм кислорода, образующихся при синтезе тиреоидных гормонов. Таким образом, идеальной является ситуация, когда одновременно происходит восполнение не только йода, но и селена. Поэтому препарат Йосен (йод 150 мкг в виде калия йодата; селен 75 мкг) является наиболее подходящим комбинированным средством профилактики и лечения йододефицитных состояний.

В настоящее время у нас имеется ограниченный арсенал средств с доказанной эффективностью для лечения тиреоидной патологии, например гормоны щитовидной железы, тиреостатики, препараты йода и селена, иногда используем хирургическое лечение и/или радиоактивный йод. Мы очень часто сталкиваемся с ситуацией, когда не достигаем тех целей, к которым стремимся, испытываем неудовлетворенность в профилактике болезней, остановке прогрессирования заболеваний, часто не можем вылечить наших пациентов. Поэтому вынуждены искать какие-то дополнительные методы лечения.



Рисунок 2. Пирамида йодного дефицита и его влияние на развитие различных нарушений

Таблиця 1. Возможности применения растительного препарата Альба®

Патология	Результат применения
Диффузный зоб	Заметная динамика уменьшения размеров ЩЖ
Узловой зоб	Постепенное уменьшение размеров узловых образований, заметная динамика уменьшения суммарного объема ЩЖ
Аутоиммунный тиреоидит	Уменьшение потребности в дополнительной дозе гормонов, сохранение гормонпродуцирующей функции на существующем уровне, стабилизация (отсрочка) дальнейшего прогрессирования разрушения клеток ЩЖ. Препятствует появлению узловых образований на фоне ХАТ
Гипотиреоз	Нормализация функциональной активности (уменьшение применяемой дозы гормонов) и восстановление структуры ЩЖ. Более эффективное влияние на уменьшение размеров железы (в комплексе с препаратами L-тироксина), ускорение компенсации гипотиреоза, профилактика появления узловых образований
Гипертиреоз	Заметная динамика уменьшения размеров ЩЖ при комбинации с тиреостатиками, более быстрая компенсация гипертиреоза (по сравнению с монотерапией тиреостатиками), уменьшение дозы тиреостатиков, ускоренная динамика снижения АТ-рТТГ

В данном аспекте перспективным методом профилактики и лечения заболеваний ЩЖ является фитотерапия с использованием растений, которые оказывают влияние на нормализацию структуры и функции ЩЖ.

Одним из таких известных растений является лапчатка белая (лат. *Potentilla alba*). Биологически активными составляющими экстракта лапчатки белой являются такие компоненты, как флавоноиды (регулирующие проницаемость и эластичность стенок кровеносных сосудов, нейтрализующие свободные радикалы), фенолкарбоновые кислоты (обладают антимуtagenными и мочегонными свойствами) и сапонины (гликозиды, оказывающие кардиотоническое, нейротропное, гиполипидемическое, адаптогенное и седативное действие).

В то же время лапчатка белая содержит природно сбалансированную, умеренную комбинацию микроэлементов (йода, селена, цинка, магния и др.), что обеспечивает комплексное воздействие на ЩЖ. Лечебной активностью обладает только корень растения, а надземная часть лапчатки белой не обладает тиреотропной активностью. Еще в советские и постсоветские времена лапчатка белая активно изучалась учеными и была показана ее лечебная активность при патологиях ЩЖ, в том числе гипотиреозе, а в последнее время — гипертиреозе [1–4].

На основе лапчатки белой активно выпускаются различные диетические добавки. Среди них стоит особо отметить стандартизированный фитопрепарат на основе корня лапчатки белой Альба®, успевший хорошо себя зарекомендовать.

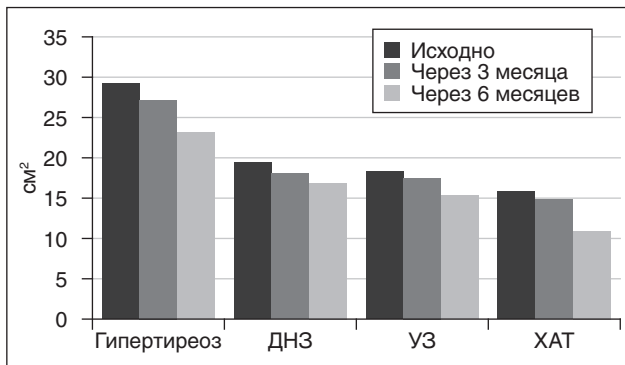


Рисунок 3. Динамика объема щитовидной железы при применении растительного препарата Альба®

За последние десять лет данный фитопрепарат прошел разные стадии клинических исследований по эффективности его применения. Альба® включает в свой состав значительное количество (300 мг) экстракта корня лапчатки белой в одной капсуле, больше, чем другие, похожие диетические добавки, без примесей экстрактов или частей других растений и не содержит надземных частей основного растения. Проверенная клинически схема приема рекомендует по 1 капсуле 2 раза в сутки за 15 минут до еды, обычно утром и вечером, на протяжении 6 месяцев.

В отношении препарата Альба® в Украине накоплена значительная доказательная база. Препарат был апробирован в ряде независимых клинических исследований в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» [5], Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины [6], ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» [7]. Полученные результаты показали, что клиническое применение растительного препарата Альба® в длительном режиме (3–6 месяцев) является безопасным, позволяет у большей части больных с тиреоидной патологией (диффузным нетоксическим зобом, гипертиреозом, гипотиреозом, аутоиммунным тиреоидитом) добиться уменьшения объема ЩЖ, нормализовать ее функциональное состояние (рис. 3). Дополнительно отмечено сокращение сроков достижения целевых уровней тиреотропного гормона (ТТГ) примерно на 20 %, а также продолжительности лечения гипертиреозов во всех группах исследования.

Сделаны выводы, что Альба®, являясь природным источником йода и селена, биофлавоноидов, эффективна как в профилактике патологии ЩЖ, так и при лечении больных с гипертиреозом различной этиологии, узловым и многоузловым зобом, диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ), хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ). Возможно, успешное применение данного препарата в лечении большого спектра заболеваний ЩЖ связано не только с наличием в лапчатке белой селена, йода и других микроэлементов, но и иных биологически активных веществ (алкалоидов и т.п.). Основным патофизиологическим объяснением такой эффективности воздействия ком-

плекса биофлавоноидов и микроэлементов является стабилизация мембран тиреоцитов, что показано в экспериментальном исследовании на тканях.

Эти данные независимых исследований были подтверждены также в Национальном многоцентровом клиническом исследовании на непривычно большой для Украины выборке больных — 1107 человек [8]. Применение фитопрепарата Альба® способствовало улучшению функционального состояния ЩЖ, что проявилось в достоверном снижении уровня ТТГ до среднепопуляционного у пациентов с ХАТ, ДНЗ и УЗ на фоне уменьшения общего объема ЩЖ.

В заключение хочется высказать надежду на успешное завершение начатого длительного и сложного процесса развития и трансформации Альбы в оригинальный отечественный лекарственный препарат с эффективностью, доказанной в рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях. Производителем уже сделано много успешных шагов в этом направлении, в том числе — сертификация производственной площадки по GMP, что само по себе является знаковым событием для статуса диетической добавки.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Смик Г.К., Кривенко В.В. Перстач білий — ефективний засіб для лікування захворювань щитовидної залози. *Фармацевтичний журнал*. 1975. № 2. С. 58-62.

2. Архипова Э.В., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. Тиреотропные свойства *Potentilla Alba L.* *Вестник бурятского государственного университета*. 2014. № 12. С. 118-122.

3. Косман В.М., Фаустова Н.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Накопление биологически активных веществ в подземных частях лапчатки белой (*Potentilla Alba L.*) в зависимости от срока культивирования. *Химия растительного сырья*. 2013. № 2. С. 139-146.

4. Безруков О.Ф., Корзун В.Н. Опыт использования растительных препаратов для профилактики и лечения йододефицитных заболеваний. *Таврический медико-биологический вестник*. 2009. Т. 12. № 3 (47). С. 114-119.

5. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы. *Лечебное дело*. 2012. № 3-4. С. 99-104.

6. Паньків В.І. Використання фітотерапії в комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. № 2. С. 114-117.

7. Киселева И.А., Теплая Е.В., Каминский А.В. Применение растительного препарата Альба в лечении больных с патологией щитовидной железы. *Лікарська справа*. 2012. № 8. С. 116-119.

8. Паньків В.І., Гурьянов В.Г., Петровская Л.Р. Динамика размеров щитовидной железы у больных диффузным и узловым зобом, аутоиммунным тиреоидитом на фоне монотерапии препаратом Альба® в различных регионах Украины. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13. № 8. С. 526-535.

Получено/Received 05.10.2020

Рецензировано/Revised 21.10.2020

Принято в печать/Accepted 02.11.2020 ■

Information about author

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

Камінський О.В.

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

Особенности застосування стандартизованих препаратів перстачу білого в лікуванні тиреоїдної патології

Резюме. Стаття присвячена корекції патології щитоподібної залози. У даний час для цих цілей в арсеналі лікарів є низка препаратів із доведеною ефективністю, наприклад гормони щитоподібної залози, тиреостатики, препарати йоду і селену, також іноді застосовується хірургічне лікування і/або радіоактивний йод. Однак іноді необхідні додаткові засоби для комплексного досягнення поставлених перед лі-

карем завдань. І в таких випадках перспективним методом профілактики й лікування захворювань щитоподібної залози є фітотерапія, що впливає на нормалізацію структури і функції щитоподібної залози. У статті показані переваги перстачу білого.

Ключові слова: щитоподібна залоза; йододефіцит; фітотерапія; перстач білий

A. V. Kaminskyi

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

Features of the use of standardized preparations of *Potentilla alba* in the treatment of thyroid pathology

Abstract. The article deals with the management of thyroid diseases. Currently, for these purposes there is a number of drugs with proven effectiveness in the arsenal of doctors, for example, thyroid hormones, thyrostatics, iodine and selenium preparations, and sometimes surgical treatment and/or radioactive iodine are also used. However, sometimes additional measures are needed to achieve comprehensively the

tasks assigned to the doctor. And in such cases, a promising method for the prevention and treatment of thyroid diseases is phytotherapy, which influences the normalization of the structure and function of the thyroid gland. The article shows the benefits of *Potentilla alba*.

Keywords: thyroid gland; iodine deficiency; phytotherapy; *Potentilla alba*

Менеджмент пацієнтів із цукровим діабетом і супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки

21 жовтня 2020 року відбулася друга сесія фахової онлайн-школи «Коморбідний ендокринологічний пацієнт (КЕП) — діагностика та лікування». У рамках школи була подана доповідь кандидата медичних наук, провідного наукового співробітника відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» Яніни Андріївни Саєнко на тему «Менеджмент пацієнтів із цукровим діабетом і супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки».

Спікер акцентувала увагу на поширеності цукрового діабету й пов'язаних з ним факторів ризику в Україні: 9,1 % населення України мають цукровий діабет, із них 90–95 % — це пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу. Серед пацієнтів, які мають цукровий діабет, 57,3 % мають надлишкову вагу, 21,7 % уже мають ожиріння, 14,4 % ведуть малорухливий спосіб життя.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це не настільки рідкісне захворювання, як вважається, тому що більшість лікарів воліють не звертати уваги на нього, замість того щоб коригувати. Але НАЖХП часто зустрічається у хворих з метаболічним синдромом, цукровим діабетом, ожирінням, серцево-судинними захворюваннями. На сьогодні справжня поширеність НАЖХП невідома, проте, за оцінками останніх досліджень, поширеність НАЖХП і стеатогепатиту серед загального населення може досягати 20–24 % і 3 % відповідно.

Основні фактори ризику стеатогепатозу і фіброзу печінки при НАЖХП (Vugre K.D. J. of Hepatology. 2015. Vol. 62. S47-S64):

- вік понад 50 років;
- цукровий діабет 2-го типу;
- ожиріння;
- підвищення рівня феритину;
- інсулінорезистентність;
- поліморфізм гена, що містить пататиноподібний домен фосфоліпази 3.

Поєднання цукрового діабету 2-го типу і НАЖХП збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань на 53 %, цирозу й гепатоцелюлярної карциноми — у 2–2,5 раза.

Серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу частота кардіо- і цереброваскулярних захворювань, ураження периферичних судин, а також нефро- і ретинопатії значно вище при поєднанні з НАЖХП.

Лабораторні показники, необхідні для визначення НАЖХП:

- підвищення активності АЛТ і АСТ не більше ніж у 4–5 разів, індекс АСТ/АЛТ не більше ніж 1, частіше підвищена активність АЛТ;
- підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) й глутамілтранспептидази зазвичай не більше ніж до 2 норм;
- підвищення прямого білірубину;
- підвищення феритину (зустрічається у 20–50 % хворих);
- підвищення трансферину (зустрічається в 5–10 % хворих);
- гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія;
- гіперглікемія (порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет 2-го типу);
- гіпоальбумінемія, тромбоцитопенія, збільшення тромбінового часу.

Ефективність адеметіоніну (Гептрал®) у пацієнтів з НАЖХП

У дослідженні Liao Boming (2011), у якому вивчалась ефективність адеметіоніну в лікуванні НАЖХП, взяли участь 62 пацієнти з НАЖХП. Пацієнти були розподілені на 2 рівні групи: 1-ша група (основна, 31 пацієнт) отримували адеметіонін перорально по 500 мг 2 рази на добу 8 тижнів, 2-га група (контрольна, 31 пацієнт) отримувала перорально вітамін С 200 мг 3 рази на добу 8 тижнів.

Параметри для оцінки ефективності лікування були такі:

- рівень ліпідів крові, тригліцеридів, загального холестерину;
- рівень АЛТ і АСТ.

Критеріями ефективності були зниження загально-го холестерину $\geq 20\%$, зниження тригліцеридів $\geq 30\%$, нормалізація рівня АЛТ і АСТ.

Адеметіонін у дозі 1000 мг/добу сприяв вірогідному зниженню показників ліпідного профілю крові пацієнтів з НАЖХП, показники трансаміназ знизились у 2 рази в основній групі, отримано статистично значуще зниження тригліцеридів в основній групі.

Отже, адеметіонін вірогідно сприяв нормалізації ліпідного профілю й рівня трансаміназ у пацієнтів з НАЖХП. Загальний рівень ефективності за оголошеними критеріями становив 90,3 % в основній групі та 32,2 % у контрольній групі ($p < 0,05$) (Boming L. Observation of efficacy of ademetonine for treating non-alcoholic fatty liver disease. Chinese Hepatol. 2011. 16(4). 350-1).

Атерогенна дисліпідемія у фокусі зниження серцево-судинного ризику: оптимізація контролю ліпідів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Рекомендації з оцінки серцево-судинного ризику

Особи з високим і дуже високим ризиком можуть бути виявлені на підставі наявності наступних критеріїв, і вони потребують у першу чергу консультації щодо всіх факторів ризику:

- серцево-судинного захворювання;
- цукрового діабету;
- помірного або тяжкого захворювання нирок;
- дуже високого рівня індивідуальних факторів ризику;

- сімейної гіперхолестеринемії;
- високого SCORE-ризик.

Фактори, що модифікують SCORE-ризик:

- соціальна депривація — це першопричина багатьох серцево-судинних захворювань;
- ожиріння й центральне ожиріння за даними вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) та окружності талії відповідно;
- гіподинамія;
- психосоціальний стрес, включно з життєво важливим виснаженням;
- сімейний анамнез передчасного серцево-судинного захворювання (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років);
- аутоімунні та інші запальні захворювання;
- основні психічні розлади;
- лікування ВІЛ-інфекції;
- фібриляція передсердь;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- хронічне захворювання нирок;

— синдром обструктивного апное уві сні.

За даними дослідження Ghandehari et al. (2008), у різних популяціях пацієнтів досягнення ліпідних цілей відрізняється й загалом становить: за показником досягнення нормальних значень всіх ліпідів — 30 %, холестерину й ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) — 61 % (табл. 1).

Але, незважаючи на досягнення цільових показників ліпопротеїдів низької щільності, підвищений рівень тригліцеридів збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій. За даними PROVE IT-TIMI 22 *post-hoc* аналізу, ризик серцево-судинних подій збільшується на 27 % при рівні тригліцеридів більше ніж 2,3 ммоль/л (Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Impact of triglycerides levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 51. 724-30).

Рівні тригліцеридів та інтерпретація результатів:

- нормальний рівень тригліцеридів < 1,7 ммоль/л;
- гранично високий рівень тригліцеридів 1,7–2,3 ммоль/л;
- високий рівень тригліцеридів 2,3–5,6 ммоль/л;
- дуже високий рівень тригліцеридів > 5,6 ммоль/л.

Рівень тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л значно підвищує серцево-судинний ризик. Натомість низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій на 64 % (TNT *post-hoc* analysis). За даними ACCORD Lipid аналізу, високий рівень тригліцеридів і низький рівень ЛПВЩ підвищують серцево-судинний ризик у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на 71 %, незважаючи на досягнутий цільовий рівень ліпопротеїдів низької щільності.

Атерогенна дисліпідемія сприяє розвитку макро- і мікросудинних ускладнень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями й цукровим діабетом 2-го типу або метаболічним синдромом (метааналіз 21 дослідження статинів порівняно з контролем із включенням 64 744 пацієнтів, які отримували статини). Терапія статинами у таких пацієнтів лише у 22 % випадків знижує ризик великих серцево-судинних подій, обумовлений підвищеним рівнем тригліцеридів і низьким рівнем ЛПВЩ, тож 78 % пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу або метаболічним синдромом залишаються в зоні високого кардіоваскулярного ризику.

При призначенні медикаментозної корекції дисліпідемії важливо розуміти цільові рівні ліпідних показників у різних груп пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 1. Досягнення ліпідних цілей у різних популяціях пацієнтів при застосуванні статинів, % (Ghandehari H., Kamal-Bahl S., Wong N.D. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. Am. Heart J. 2008. 156. 112-119)

Категорія пацієнтів	Досягнення ліпідних цілей	
	Усі ліпіди	Холестерин, ЛПНЩ
Усі пацієнти	30	61
Пацієнти без супутніх захворювань	72	85
Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями	19	50
Пацієнти із цукровим діабетом	17	40
Пацієнти з метаболічним синдромом	15	60

При комбінованій терапії статинами й фенофібратом відзначається більш виражене зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня ЛПВЩ порівняно із застосуванням кожного з них у монотерапії.

У дослідженні FIELD, у якому взяли участь 9795 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, вивчалась ефективність фенофібрату в зниженні ризику розвитку нефатального інфаркту міокарда. Критерієм ефективності було настання чи ненастання коронарної події (смерть від ішемічної хвороби серця або нефатальний інфаркт міокарда). Застосування фенофібрату асоціювалося з відносним вірогідним зниженням на 24 % ризику розвитку нефатального інфаркту міокарда в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, зниженням частоти проведення коронарної ревазуляризації на 21 % (The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrates therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005. 366. 1849-61).

Дослідження ACCORD Lipid за участю 5518 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу без хронічної хвороби нирок, які отримували симвастатин і фенофібрат або плацебо, вивчало, чи може комбінована терапія статинами і фібратом, порівняно з монотерапією статинами зменшити ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які мають високий ризик серцево-судинних захворювань. Середній термін спостереження становив 4,7 року. Встановлено, що додавання фенофібрату до терапії статинами зменшувало на 36 % серцево-судинну смертність і на 44 % — частоту нефатальної і фатальної серцевої недостатності (ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R. 3rd, Leiter L.A., Linz P., Friedewald W.T., Buse J.B., Gerstein H.C., Probstfield J., Grimm R.H., Ismail-Beigi F., Bigger J.T., Goff D.C. Jr, Cushman W.C., Simons Morton D.G., Byington R.P. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362(17). 1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282).

Важливим зауваженням щодо призначення терапії з корегування ліпідного профілю є те, що за необхідності зміни рівня ЛПВЩ і тригліцеридів подвійна терапія (статин плюс фібрат) є кращою, ніж збільшення дози статину.

У настанові ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias вказано, що застосування комбінації фенофібрату зі статинами може розглядатися в пацієнтів групи високого ризику з рівнем тригліцеридів > 2,3 ммоль/л, незважаючи на терапію статинами, і з

метою терапії змішаної дисліпідемії. Також можна розглядати застосування фібратів при зниженні ЛПВЩ.

В Україні фенофібрат представлений оригінальним препаратом Трайкор® (145 мг фенофібрату). Препарат показаний пацієнтам з підвищеним рівнем тригліцеридів і зниженим рівнем ЛПВЩ, які приймають терапію статинами. Саме в цієї цільової групи пацієнтів фенофібрат у комбінації із статином ефективно знижує рівень тригліцеридів і підвищує рівень ЛПВЩ, забезпечуючи додаткове зниження ризику серцево-судинних подій. Режим прийому Трайкору зручний: 1 таблетка на добу незалежно від прийому їжі.

Оптимізація лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією: контроль артеріального тиску

Вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на серцево-судинну захворюваність і смертність вищий, ніж будь-якого іншого фактора ризику, включаючи традиційні чинники, такі як ожиріння й дисліпідемія. Підвищення артеріального тиску (АТ) на кожні 20/10 мм рт.ст. подвоює ризик розвитку фатальних коронарних подій в осіб віком 40–90 років. Рекомендований цільовий рівень АТ при лікуванні АГ у пацієнтів із цукровим діабетом становить: систолічного — ≤ 130 мм рт.ст., діастолічного — < 80 мм рт.ст.

Ініціація терапії для зниження артеріального тиску обов’язково передбачає рекомендацію щодо зміни способу життя й призначення медикаментозної терапії:

— при високому нормальному АТ (130–139/85–89 мм рт.ст.): медикаментозна терапія в пацієнтів з дуже високим ризиком із серцево-судинними захворюваннями (медикаментозна терапія в пацієнтів з низьким, помірним ризиком без серцево-судинних захворювань призначається за відсутності контролю АТ після періоду 3–6 місяців модифікації способу життя);

— АГ 1-го ступеня (АТ 140–159/90–99 мм рт.ст.): медикаментозна терапія в пацієнтів з високим і дуже високим ризиком із серцево-судинними захворюваннями (медикаментозна терапія в пацієнтів з низьким, помірним ризиком без серцево-судинних захворювань призначається за відсутності контролю АТ після 3–6 місяців модифікації способу життя);

— АГ 2-го ступеня (АТ 160–179/100–109 мм рт.ст.): негайна медикаментозна терапія в всіх пацієнтів (мета — досягнення контролю АТ протягом 3 місяців);

— АГ 3-го ступеня (АТ ≥ 180/110 мм рт.ст.): негайна медикаментозна терапія в усіх пацієнтів (мета — досягнення контролю АТ протягом 3 місяців).

Таблиця 2. Цільові рівні ліпідних показників (2019 ESC/EAS), ммоль/л

Цільові рівні	Пацієнти з високим ризиком (наприклад, пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу)	Пацієнти з високим ризиком (наприклад, пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу й серцево-судинним ризиком)
Загальний холестерин	< 4,0	< 4,0
ЛПНЩ	< 1,8	< 1,4
ЛПВЩ	Чоловіки: > 1,0 Жінки: < 1,3 і > 1,0	Чоловіки: > 1,0 Жінки: < 1,3 і > 1,0
Тригліцериди	< 1,7	< 1,7
У пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів і низьким рівнем ЛПНЩ, незважаючи на прийом статинів, до терапії слід додавати фібрати		

Таблиця 3. Вплив моксонідину на симпатичну нервову систему, метаболізм і органи-мішені в пацієнтів з АГ

Органи, системи, стани	Ефекти моксонідину
Серце й судини	Кардіо- і васкулопротекція
Катехоламіни	Зниження рівня катехоламінів крові
Нирки	Зниження екскреції альбуміну із сечею — захист нирок
Метаболічний синдром	Зменшення інсулінорезистентності в пацієнтів з АГ та інсулінорезистентністю, зниження рівня лептину в плазмі крові й зменшення маси тіла, покращання ліпідних параметрів

Відомо, що один з механізмів розвитку АГ і серцево-судинних ускладнень, а також підтримання високого АТ — це підвищена активність симпатичної нервової системи. Фактори, що впливають на гіперактивність симпатичної нервової системи й підтримку високого рівня АТ, — це ожиріння, куріння, спадковість, стрес, гіподинамія, висококалорійна дієта, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність тощо.

Лікування пацієнтів з гіперактивністю центральної нервової системи має відбуватися з обов'язковим застосуванням препаратів центральної дії. Одним з таких препаратів є Фізіотенс® (діюча речовина — моксонідин). Препарат стимулює імідазолінові рецептори I₁ у стовбурових структурах мозку й зменшує симпатичну активність. Фізіотенс® зменшує активність симпатичної нервової системи, ефективно знижує артеріальний тиск у комбінованій терапії АГ (табл. 3).

Покроковий алгоритм терапії АГ, пов'язаної із ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²), з метою досягнення контролю АТ та уникнення несприятливих метаболічних наслідків (Carnagarin R., Matthews V., Gregory C., Schlaich M.P. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity. Expert Opin. Pharmacother. 2018 May. 19(7). 643-651. doi: 10.1080/14656566.2018.1458092. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29600880):

1. Зниження ваги й модифікація способу життя.
2. За відсутності ефекту — почати терапію інгібіторами АПФ або блокаторами ренін-ангіотензинової системи в разі непереносимості інгібіторів АПФ.
3. Додати дигідропіридинові антагоністи кальцію або агоністи імідазолінових рецепторів I₁ (Фізіотенс®).
4. Додати агоністи імідазолінових рецепторів I₁ (Фізіотенс®) або дигідропіридинові антагоністи кальцію.
5. Додати тіазидний діуретик.
6. Розглянути антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, α-блокатор або β-блокатор з вазодилатуючими властивостями.

Фізіотенс® збільшує індекс чутливості тканин до інсуліну на 21 % у пацієнтів з АГ, ожирінням та інсулінорезистентністю через 8 тижнів застосування моксонідину. Препарат ефективно знижує артеріальний тиск у комбінованій терапії АГ (при доповненні звичайної схеми моксонідином 0,4 мг/добу знижує на 23 мм рт.ст. систолічний АТ (САТ) і на 12,9 мм рт.ст. — діастолічний АТ (ДАТ)).

Клінічний приклад

Пацієнт Ю. (61 рік, чоловік, не палить) на плановому прийомі.

Анамnestичні дані: цукровий діабет протягом 8 років, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, діабетична ретинопатія, хронічна хвороба нирок І ст., НАЖХП з внутрішньопечінковим холестаазом.

Скарги на підвищення артеріального тиску, рівня глюкози крові.

При огляді — ІМТ 33 кг/м², САТ/ДАТ 160/95 мм рт.ст., периферичний пульс у нормі, набряки нижніх кінцівок відсутні.

Лабораторні показники: вміст глюкози натще 9,6 ммоль/л, HbA1c 8,8 %, загальний холестерин 6,9 ммоль/л, тригліцериди 8,67 ммоль/л, ЛПНЩ 4,9 ммоль/л, ЛПВЩ 1,0 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації 88 мл/хв/1,73 м², АСТ 118 Од, АЛТ 94 Од, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП) 100 Од/л, ЛФ 168 Од/л.

Приймає постійно: аторвастатин 10 мг на добу, метформін 500 мг двічі на добу, еналаприл 10 мг на добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг.

Хворий веде активний спосіб життя й переймається тим, що доводиться приймати багато ліків.

Рекомендовано:

- збільшення дози метформіну до 1000 мг 2 р/д;
- додано ліраглутид 1,8 мг 1 р/д;
- збільшення дози аторвастатину до 20 мг на добу;
- додано **Трайкор® 145 мг 1 р/д**;
- додано периндоприл/індапамід 10/2,5 мг 1 р/д;
- додано **Фізіотенс® 0,2 мг 2 р/д**;
- призначено **Гептрал® 500 мг 2 р/д** внутрішньом'язово протягом 14 діб, після цього — Гептрал® 500 мг 2 р/д 2 місяці *per os*.

Лабораторні й інструментальні показники через 3 місяці:

- вміст глюкози натще 6,2 ммоль/л;
- HbA1c 7,2 %;
- САТ/ДАТ 127/74 мм рт.ст.;
- загальний холестерин 3,9 ммоль/л;
- тригліцериди — 1,67 ммоль/л;
- ЛПНЩ 2,7 ммоль/л;
- ЛПВЩ 1,2 ммоль/л;
- швидкість клубочкової фільтрації 90 мл/хв/1,73 м²;
- АСТ 34 Од;
- АЛТ 31 Од;
- ГГТП 57 Од/л;
- ЛФ 89 Од/л.

Підготувала к.м.н. **Т.В. Глусова** ■



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень печінкових ферментів, знижує симптоми втоми, уповільнює прогресування хронічного гепатиту^{*1-4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Рестраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки № UA/6993/01/02 дієсно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції UA/6993/02/02 дієсно до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або сприяють гомоцистеїнуриї та/або гіпергомоцистеїмії (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з преципітною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова те-

рапія. Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого через порушення цілісності алюмінієвої обгортки, рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції: діє, у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг, від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ; ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. *Curr. Therap. Res.* 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *J. Gastroenterol.* 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). *Contemporary Gastroenterology.* 2013; 73: 60-68.



АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D₃ для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та аутоімунною патологією щитоподібної залози

ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ



Вітамін D₃
на основі наноміцел



по 1 дозі (500 МО)
на добу

Лінійка масляних
капсул вітаміну D₃



по 1-2 капсули
на добу



ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:
по 1000 – 2000 МО
щоденно курсами

ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:

від 4000 МО в залежності від ступеня дефіциту вітаміну D₃ з переходом на профілактичну дозу

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 від 18.05.2016 до 18.05.2021.
Олідетрим є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками «Польфарма».
Права на використання торгових марок належать «Польфарма». З інформацією про препарати ви можете ознайомитися в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів ви можете звернутися до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, факс: (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів ви можете до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com

УДК 616.71-007.15:616.441-008.63

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219010>

Паньків В.І.

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

Дефіцит вітаміну D та аутоімунні захворювання щитоподібної залози: взаємозв'язок і шляхи корекції (огляд літератури й клінічні випадки)

Резюме. Результати проведених різними авторами численних досліджень вказують на наявність взаємозв'язків між вітаміном D і аутоімунними тиреоїдними захворюваннями. Більшість авторів вказують на асоціацію між нижчим рівнем вітаміну D і підвищеним ризиком розвитку захворювання і/або вищими титрами антитіл. Після виникнення аутоімунного тиреоїдного захворювання існуючий дефіцит вітаміну D створює порочне коло, сприяючи посиленню дефіциту. У реальній клінічній практиці важливо здійснювати корекцію дефіциту/недостатності вітаміну D у людей з аутоімунною тиреоїдною патологією. Підхід полягає у досягненні рівня 25(OH)D у межах еталонних діапазонів, запропонованих міжнародними рекомендаціями. Дефіцит вітаміну D є складовою частиною патогенезу аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Оскільки призначення вітаміну D зменшує титри антитиреоїдних антитіл у хворих з аутоімунною патологією щитоподібної залози, препарати вітаміну D рекомендуються у складі терапії цих захворювань, особливо на тлі дефіциту вітаміну D. Як при хворобі Грейвса, так і при аутоімунному тиреоїдиті із субклінічним гіпотиреозом початкова доза холекальциферолу становить 4000 МО на добу упродовж трьох місяців з подальшим контролем вмісту 25(OH)D у сироватці крові. При досягненні рівня вітаміну D 30–50 нг/мл рекомендується продовжити прийом холекальциферолу в добовій дозі 2000 МО протягом трьох місяців. Бажано проводити такі курси принаймні двічі на рік. Оскільки на сьогодні доведено позитивний вплив оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові як у дітей, так і в дорослих, доцільно підтримувати його для здорової популяції в межах 30–50 нг/мл згідно з методичними рекомендаціями для країн Центральної Європи. Наведені два випадки з реальної клінічної практики, у яких досягнутий позитивний ефект після додаткового призначення холекальциферолу пацієнтам з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

Ключові слова: хвороба Грейвса; аутоімунний тиреоїдит; дефіцит вітаміну D; холекальциферол

Останніми роками спостерігається лавиноподібне зростання кількості публікацій у медичній науковій літературі, присвячених потенційному значенню порушень обміну вітаміну D у різноманітній патології й оцінці ефектів лікування препаратами вітаміну D. З моменту відкриття вітаміну у 20-х роках ХХ ст. доведена його роль у підтриманні гомеостазу кальцію і фосфору й ремоделюванні кісткової тканини. У да-

ний час вітамін D належить до групи секостероїдних прогормонів. Двома основними формами вітаміну D є вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол) [1–3]. Дефіцит вітаміну D є загальною і достатньо поширеною проблемою, що має виражені клінічні наслідки [4]. Традиційна характеристика вітаміну D як гормону — регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними,

© «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.

що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну [5–7]. Відкриття рецепторів до гормонально-активних форм вітаміну D і їх синтезу в нетрадиційних для цього вітаміну клітинах різних органів і тканин передбачає більш широкий спектр його фізіологічного ефекту [8].

Розглядаються два механізми впливу вітаміну D на фізіологічні процеси: на рівні геному й негеномні ефекти. На рівні геному метаболіти вітаміну D проявляють фізіологічний ефект шляхом, близьким до дії стероїдних гормонів [9–11]. Другий механізм дії вітаміну D виявляється через вплив на мембрану клітини. Було продемонстровано, що холекальциферол прямо або опосередковано регулює синтез ліпідів, білків, гормонів, рецепторних білків. Установлено, що вітамін D бере участь у проліферації й диференціації клітин багатьох органів і тканин, у процесах модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [12–14].

Враховуючи цей факт, препарати вітаміну D широко застосовують для профілактики й лікування не тільки порушень мінерального обміну. Так, отримані позитивні ефекти від лікування холекальциферолом і його активними метаболітами імунодефіцитних станів, анемії, цукрового діабету (ЦД), різних патологічних станів печінки, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, туберкульозу, злоякісних пухлин молочних залоз і кишечника тощо. Розширення уявлення про роль вітаміну D стало результатом відкриття рецепторних білків у клітинах органів і тканин, незалучених до мінерального обміну й обміну вітаміну, а також можливості синтезу активних метаболітів вітаміну D цими клітинами [15].

Згідно з класичними уявленнями, основні фізіологічні функції вітаміну D полягають у посиленні абсорбції кальцію і фосфору в кишечнику, посиленні реабсорбції кальцію в дистальних ниркових каналцях, прискоренні мінералізації кістки й індукції синтезу ліганду рецептора ядерного фактора κB (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), що стимулює диференціювання преостеокластів в остеокласти. Ефективна дія вітаміну D переважно пов'язана з його з'єднанням у цитоплазмі клітини зі специфічним рецептором — VDR (vitamin D receptor) [16–19].

Компоненти метаболізму вітаміну D і VDR поєднуються, утворюючи ендокринну систему вітаміну D. Її функції полягають у генеруванні біологічних реакцій у більше ніж 40 тканинах-мішенях шляхом регуляції VDR-транскрипції генів (геномний механізм) і швидких позагеномних реакцій, здійснюваних у процесі взаємодії з VDR, які локалізуються на поверхні низки клітин. Значущість цієї ендокринної системи для здоров'я людини підтвердилася в багатьох епідеміологічних дослідженнях [20].

Автоімунні захворювання — одна з основних причин інвалідності й смерті в промислово розвинутих країнах після онкологічних і серцево-судинних захворювань. Етіологія і патогенез більшості автоімунних

розладів залишаються нез'ясованими. На патогенез автоімунної патології впливає велика кількість чинників, до яких віднедавна відносять і порушення обміну вітаміну D. Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D має важливе значення для модуляції імунних відповідей при різних запальних та автоімунних захворюваннях [21, 22].

Щитоподібна залоза (ЩЗ) — найбільший за розмірами ендокринний орган, одна з невід'ємних частин нейроімуноендокринної системи, інтегруюче значення якої проявляється на всіх етапах життя людини, починаючи з найбільш ранніх стадій ембріогенезу. Підвищення інтересу до проблеми тиреоїдної патології останніми роками пояснюється її зростаючою поширеністю серед населення України, високою частотою спричинюваною нею тимчасовою і стійкою неприцездатності, що визначає соціальну значущість цих захворювань. У результаті прогресу теоретичної і практичної тиреоїдології уявлення про сутність захворювань ЩЗ зазнали істотних змін [13, 23–25]. Збільшення частоти патології ЩЗ зумовлене впливом несприятливих факторів довкілля, погіршенням загальної екологічної обстановки на тлі зниження імунологічного захисту організму. Радіаційний удар унаслідок Чорнобильської катастрофи вражав насамперед ЩЗ, що зумовлено масивним викидом радіоізотопів йоду. Накопичення останніх саме в ЩЗ визначає їх органотропність як можливих і реальних патогенетичних чинників тиреоїдної патології в найближчі й віддалені терміни після опромінення. Як відомо, захворювання ЩЗ посідають одне з перших місць у структурі ендокринопатій, при цьому автоімунна тиреоїдна патологія трапляється частіше за інші автоімунні захворювання. Поширеність автоімунної тиреоїдної патології, включно з автоімунним тиреоїдитом (АІТ), хворобою Грейвса (ХГ), післяпологовим тиреоїдитом, оцінюється в 5 % у загальній популяції [26].

В одному з метааналізів було оцінено взаємозв'язок між рівнями вітаміну D й автоімунними захворюваннями ЩЗ. Були відібрані роботи, у яких оцінювали зв'язок між рівнями вітаміну D та автоімунними тиреоїдними захворюваннями, у базах даних PubMed, Embase, CENTRAL і China National Knowledge Infrastructure. Порівняно з групою контролю в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ відзначалися нижчі рівні й більш частий дефіцит 25(OH)D. Крім того, аналіз підгруп показав, що ХГ і АІТ частіше траплялися в пацієнтів з низьким рівнем і дефіцитом 25(OH)D. Тому можна припустити, що недостатність 25(OH)D пов'язана з розвитком автоімунних тиреоїдних захворювань [27–29].

У дослідженні [15] було оцінено статус вітаміну D шляхом визначення рівня 25(OH)D у пацієнтів з АІТ у стані еутиреозу. Серед них дефіцит вітаміну D (< 30 нг/мл) відзначався у 85,3 % осіб. Пацієнтам з АІТ на тлі дефіциту вітаміну D призначали холекальциферол перорально в дозі 1200–4000 МО щоденно впродовж чотирьох місяців. Результати дослідження показали наявність значущої оберненої кореляції між рівнями 25(OH)D і титром антитіл до тиреоїдної

пероксидази (ТПО). Крім того, рівні антитіл до ТПО були вірогідно вищі серед хворих на АІТ з дефіцитом вітаміну D порівняно з пацієнтами з нормальним вмістом вітаміну D у сироватці крові. Додаткове призначення холекальциферолу сприяло зниженню на 20,3 % рівня антитіл до ТПО.

В іншому дослідженні [21] було визначено рівень 25(ОН)D у 75 хворих на АІТ з явним і субклінічним гіпотиреозом. Рівень 25(ОН)D у сироватці крові був вірогідно нижчим при субклінічному ($16,7 \pm 1,3$ нг/мл) і явному гіпотиреозі ($13,3 \pm 1,2$ нг/мл) порівняно з контрольною групою ($22,3 \pm 1,4$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівень антитіл до ТПО був вірогідно вищим у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Уміст 25(ОН)D у крові перебував у позитивній кореляції з об'ємом ЩЗ і в оберненій — з рівнем антитіл до ТПО. Ці дані свідчать про потенційну роль вітаміну D у розвитку й прогресуванні гіпотиреозу.

Два механізми дають можливість пояснити низькі рівні вітаміну D у хворих на АІТ з гіпотиреозом: по-перше, низькі рівні вітаміну D можуть бути спричинені зниженою абсорбцією вітаміну D з кишечника, по-друге, організм належним чином не активує вітамін D [30, 31].

Під час подальших досліджень [21, 32] було встановлено взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та автоімунною патологією ЩЗ. В одномоментному дослідженні обстежено 119 осіб: 62 хворі з автоімунною тиреоїдною патологією (ХГ та АІТ), 32 хворі без автоімунної тиреоїдної патології (дифузний вузловий нетоксичний зоб) і 25 здорових осіб. Підтвердженням автоімунної патології ЩЗ була наявність ХГ або АІТ з підвищеними титрами антитіл до ТПО і/або до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ). Дефіцит вітаміну D встановлено у 82,9 % пацієнтів із захворюваннями ЩЗ різного генезу. Водночас серед осіб контрольної групи цей показник становив 64 %. При цьому серед хворих з автоімунною патологією ЩЗ частота дефіциту вітаміну D сягала 88,7 %. Встановлено також безпосередній зв'язок між рівнями ТТГ і забезпеченням організму вітаміном D. Так, рівень ТТГ при АІТ становив 7,8 мМО/л за умови дефіциту вітаміну D (< 20 нг/мл) і 3,4 мМО/л — за умови адекватного забезпечення вітаміном D. У хворих із ХГ відповідні показники ТТГ становили 0,07 мМО/л при вмісті вітаміну D < 20 нг/мл і 2,9 мМО/л — при вмісті вітаміну D > 20 нг/мл. У пацієнтів без автоімунної тиреоїдної патології не спостерігали залежність між рівнями ТТГ і вмістом вітаміну D у крові. При цьому не встановлено кореляції між рівнем вільного тироксину (vT_4) і забезпеченням організму вітаміном D у всіх обстежених.

Отримані результати щодо ролі вітаміну D у патогенезі автоімунних захворювань ЩЗ указують на доцільність проведення скринінгу вмісту вітаміну D у крові пацієнтів з такою патологією.

Взаємозв'язок між ЦД 2-го типу й автоімунною патологією ЩЗ залишається предметом дискусій. В окремих публікаціях указано на відсутність прямих асоціацій між ними [33–35], однак в інших дослідженнях встановлено збільшення частоти автоімунних ти-

реоїдних розладів у хворих на ЦД 2-го типу [36, 37]. В українському дослідженні [32] вивчали взаємозв'язок між ЦД 2-го типу й автоімунною патологією ЩЗ на тлі дефіциту вітаміну D. Спостереженням було охоплено 67 хворих на ЦД 2-го типу і 60 осіб контрольної групи (без порушень вуглеводного обміну). Середня тривалість ЦД 2-го типу становила $8,2 \pm 1,4$ року, рівень глікованого гемоглобіну — $7,3 \pm 0,7$ %. Пацієнти із ЦД 2-го типу мали вірогідно більшу масу тіла, менший вміст вітаміну D у крові й вищий титр антитіл до ТПО порівняно з контрольною групою. Частота тиреоїдних автоімунних розладів була вдвічі більшою в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Частота дефіциту вітаміну D була вірогідно більшою серед хворих на ЦД 2-го типу (88,1 %) порівняно з контрольною групою. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показників віку, статі, індексу маси тіла показав, що наявність ЦД 2-го типу (відносний ризик (ВР) 2,69; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,24–5,35) і рівень вітаміну D (ВР 1,44; 95% ДІ 1,02–1,69) вірогідно асоційовані з наявністю автоімунних процесів у ЩЗ.

Результати інтерпретації даних аналізу в клінічних термінах показують, що зниження рівня вітаміну D на одну одиницю в осіб із ЦД 2-го типу асоціюється зі збільшенням майже на 25 % частоти виникнення автоімунних процесів у ЩЗ. Тому можна припустити наявність взаємозв'язку між вмістом вітаміну D у крові й виникненням автоімунних процесів у ЩЗ на тлі ЦД 2-го типу. Отримані авторами результати підтверджують такі припущення. По-перше, асоціація між автоімунними процесами в ЩЗ і ЦД 2-го типу встановлена на підставі даних про те, що в осіб із ЦД 2-го типу істотно зростає ризик виникнення автоімунних тиреоїдних розладів порівняно зі здоровими особами. По-друге, рівні вітаміну D вірогідно асоційовані з наявністю антитиреоїдних антитіл в осіб із ЦД 2-го типу, але не з показниками контрольної групи. По-третє, встановлено, що нижчий рівень вітаміну D у крові пов'язаний зі збільшенням частоти виявлення антитіл до ТПО у хворих на ЦД 2-го типу [38–40].

Низький рівень вітаміну D, можливо, є первинним феноменом, залученим до патогенезу хвороби. З іншого боку, він може бути наслідком такої патології. Низький вміст вітаміну D у крові при інших автоімунних хворобах можна пояснити мальабсорбцією (наприклад, при розсіяному склерозі) або відсутністю інсоляції через ураження шкіри (наприклад, при дерматоміозиті). Однак хворі з підвищеною функцією ЩЗ у більшості випадків не страждають від захворювань шкіри чи мальабсорбції. Можливим поясненням низького вмісту вітаміну D у крові може бути прискорений кістковий метаболізм при гіпертиреозі, що призводить до підвищеного рівня кальцію і має негативний зворотний зв'язок із вмістом паратгормону й синтезом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Тому потрібні подальші дослідження для встановлення первинної ролі дефіциту вітаміну D у патогенезі автоімунних захворювань ЩЗ, однак результати досліджень вказують, що низький рівень вітаміну D може впливати на клінічний перебіг ХГ [41–45].

Ще в одному дослідженні [46] було вивчено ефективність додаткового призначення холекальциферолу з метою нормалізації рівня 25(OH)D у сироватці крові й зниження титру антитіл до ТПО у хворих на АІТ. Холекальциферол у дозі 4000 МО/добу отримували 26 пацієнтів. Обстеження проводили на початку й наприкінці 12-тижневого лікування. Позитивним результатом лікування вважали зниження титру антитіл до ТПО принаймні на 25 %. У всіх пацієнтів відзначався дефіцит вітаміну D (вміст 25(OH)D у сироватці крові < 20 нг/мл), а рівень антитіл до ТПО перевищував 102 МО/мл. При цьому найвищі титри антитіл до ТПО спостерігали в пацієнтів з більш низькими показниками 25(OH)D. На тлі терапії впродовж трьох місяців не спостерігалось жодних несприятливих ефектів і відмови хворих від лікування. Після лікування зафіксовано вірогідну різницю в титрах антитіл до ТПО у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Частка змін медіани титру антитіл до ТПО становила -48,1 % у групі лікування і -11,2 % — у контрольній групі ($p = 0,032$). Загалом зменшення титру антитіл до ТПО на 25 % і більше досягнуто в 73,1 % пацієнтів основної групи і 23,1 % пацієнтів контрольної групи ($p = 0,025$). Призначення препарату вітаміну D привело до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові. Це одне з перших досліджень, що демонструє ефективність призначення вітаміну D у терапевтичних дозах хворим на АІТ з вірогідним зниженням титру антитіл до ТПО.

На сучасному фармацевтичному ринку України наявна достатня кількість препаратів вітаміну D₃, серед яких Аквадетрим® («Польфарма») — унікальна форма випуску вітаміну D₃ на основі наноміцел — препарат європейської якості з багаторічним досвідом застосування.

Оскільки вітамін D — жиророзчинний вітамін, його біодоступність великою мірою визначається ефективністю процесів емульгації та засвоєння жирів у тонкому кишечнику, що відбувається під впливом жовчних кислот. Фармакологічні й фізико-хімічні дослідження продемонстрували, що абсорбція вітаміну D у кишечнику найкраще відбувається при вживанні його у формі міцелярного розчину [47].

З фізичної точки зору, міцели — колоїдні наночастини діаметром 10–1000 нм, що утворюють дрібнодисперсну суміш в об'ємі розчинника. Наноміцели вітаміну D — це наночастинки з жирним вмістом (вітаміном D) і гідрофільною оболонкою, що дозволяє їм рівномірно розподілятися у водному розчині. Саме шляхом утворення міцел відбувається процес солюбілізації вітаміну D (тобто його переходу з жиророзчинної у водорозчинну форму) [48]. У нормі міцели вітаміну D утворюються під впливом природних емульгаторів — жовчних кислот. Отже, порушення процесу емульгації жирів призводить до погіршення процесу засвоєння вітаміну D. До патологій, які сприяють погіршенню засвоюваності вітаміну D, належать холестаза, стеатогепатит, мальабсорбція, муковісцидоз тощо. Крім того, похилий вік, дієта та прийом лікарських препаратів (наприклад, антацидів, гіполіпідемічних препаратів)

також можуть погіршувати утворення жовчних кислот і, як наслідок, міцелювання й засвоєння вітаміну D.

Тому вибір форми вітаміну D₃ залежить від стану шлунково-кишкового тракту [49].

Для пацієнтів без патології шлунково-кишкового тракту, з нормальною секрецією жовчі й адекватним процесом міцелювання жирів препаратом вибору є масляний розчин вітаміну D₃, альтернативою — водний розчин вітаміну D₃.

Для пацієнтів з порушенням травлення, зниженою здатністю до міцелювання жирів і засвоєння вітаміну D₃ (при холестази, стеатогепатиті, панкреатиті, муковісцидозі, мальабсорбції), а також для пацієнтів похилого віку, осіб, які споживають недостатньо жирів або приймають ліки, що порушують засвоєння вітаміну D₃ (антациди, гіполіпідемічні препарати тощо), препаратом вибору є водний розчин наноміцел вітаміну D₃.

Аквадетрим® (Polpharma) — унікальна форма випуску вітаміну D₃ на основі наноміцел, створена за допомогою емульгатора Кремофор (Stemophor® EL). Кремофор — поліетоксильована форма касторового масла, здатна солюбілізувати (тобто переводити в міцелярну форму) жиророзчинні вітаміни А, D, Е та К. Завдяки своїй унікальній структурі Аквадетрим® містить готову для засвоєння в кишечнику форму вітаміну D₃, що не потребує участі жовчних кислот. На відміну від інших форм вітаміну D₃ застосування Аквадетриму® не потребує одночасного вживання жирної їжі.

Міцельований (водорозчинний) розчин вітаміну D₃ Аквадетрим® характеризується доброю засвоюваністю вітаміну D у всіх вікових групах пацієнтів (дітей, дорослих людей, осіб похилого віку) з мінімальною залежністю від харчування, прийому лікарських препаратів, стану печінки й біосинтезу жовчних кислот.

Аквадетрим® — водорозчинна форма вітаміну D₃ для перорального застосування (1 мл розчину містить холекальциферолу 15 000 МО, тобто 1 крапля — 500 МО). Ця форма препарату може застосовуватись у дорослих і дітей починаючи з другого тижня життя. Перевагами Аквадетриму® є швидке всмоктування водного розчину в травному тракті, швидкий початок (на 5–7-й день) і тривале збереження (до 3 міс.) клінічного ефекту вітаміну D₃, а також очевидна зручність застосування цієї форми в дітей.

Окрім водорозчинної форми, існує ціла лінійка жиророзчинних форм вітаміну D від «Польфарма».

Олідетрим® — м'які желатинові капсули вітаміну D₃, які на сьогодні доступні в дозуванні 1000, 2000, 4000 МО. Крім того, нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився новий препарат — **Олідетрим кідс** (флакон об'ємом 10 мл, що містить 61 дозу продукту, де 1 крапля містить 600 МО холекальциферолу), який може застосовуватись у дітей віком від 0 до 6 років.

Згідно з інструкцією для застосування профілактична доза вітаміну D₃ становить 1000–2000 МО (2–4 краплі Аквадетриму® або 1 капсула Олідетриму® 1000–2000 мг) на добу щоденно, терапевтична доза — від 4000 МО на добу (1 капсула Олідетриму® 4000 мг) залежно від ступеня дефіциту вітаміну D₃ (передбачає подальший перехід на профілактичну дозу).

Висока якість, європейське визнання й великий досвід застосування препаратів Аквадетрим® і Олідетрим® роблять їх препаратами вибору в лікуванні та профілактиці дефіциту вітаміну D₃.

Нижче наведені два випадки з реальної клінічної практики, у яких досягнутий позитивний ефект після додаткового призначення холекальциферолу (препарат Олідетрим®) пацієнтам з автоімунними захворюваннями ЩЗ.

Клінічний випадок 1

Хвора С., 42 років, звернулася з приводу схуднення, надмірної пітливості, частого серцебиття, швидкої втомлюваності. Вважає себе хворою упродовж декількох тижнів, початок хвороби пов'язує з перенесеним стресом. У родині є випадки автоімунних захворювань щитоподібної залози по материнській лінії. Об'єктивний стан: маса тіла 52 кг, зріст 165 см. Щитоподібна залоза дифузно збільшена до II ст., еластичної консистенції. Артеріальний тиск (АТ) 140/80 мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) 116/хв. Очні симптоми відсутні. Емоційна лабільність. Ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози: об'єм правої частки 11,9 см³, об'єм лівої частки 10,6 см³, ехоструктура неоднорідна. Аналіз крові: ТТГ < 0,005 мМО/л, вТ₄ 3,19 нг/дл (норма до 1,7 нг/дл), вільний трийодтиронін (вТ₃) 9,2 пг/мл (норма до 4,4 пг/мл), антитіла до рецептора ТТГ 9,7 МО/л (норма до 1,75 МО/л). Діагноз: хвороба Грейвса, уперше виявлена, стан декомпенсації. Призначено лікування: тіамазол 30 мг/добу, бісопролол 5 мг, симптоматичні засоби. Повторний огляд через 4 тижні: АТ 135/80 мм рт.ст., ЧСС 92/хв, ТТГ < 0,005 мМО/л, вТ₄ 1,78 нг/дл, вТ₃ 4,7 пг/мл, 25(ОН)D 17,2 нг/мл. Хворій зменшено дозу тіамазолу до 20 мг/добу. Враховуючи виявлений дефіцит вітаміну D, до лікування додали холекальциферол (Олідетрим®) у дозі 4000 МО/добу упродовж трьох місяців. Повторний огляд через 3 місяці після призначеного лікування: хвора відзначає значне покращання загального стану. АТ 130/80 мм рт.ст., ЧСС 80/хв. ТТГ 0,026 мМО/л, вТ₄ 1,14 нг/дл, вТ₃ 3,47 пг/мл, 25(ОН)D 29,4 нг/мл, антитіла до рецептора ТТГ 4,9 МО/мл. Хворій зменшено дозу тіамазолу до 10 мг/добу, рекомендовано продовжити прийом холекальциферолу в добовій дозі 2000 МО.

Як бачимо, додаткове призначення холекальциферолу в добовій дозі 4000 МО на тлі тиреостатичної терапії сприяло досягненню нормалізації вмісту вТ₄ і вТ₃ і зниженню активності автоімунного процесу — основної патогенетичної ланки ХГ (зниження титру антитіл до рецептора ТТГ на 50,5 %). Нещодавно опубліковано результати дослідження, проведеного в Південній Кореї за участю 143 пацієнтів з рецидивом ХГ [50]. Авторами встановлено, що після відміни тиреостатичних препаратів низькі рівні вітаміну D (< 14,23 нг/мл) були пов'язані з більш високим ризиком розвитку рецидиву ХГ. У той же час вміст вітаміну D у межах референсних значень (30–50 нг/мл) розглядався як протективний чинник стосовно рецидиву ХГ. Отже, досягнення нормального рівня вітаміну D у сироватці крові слід вважа-

ти незалежним фактором для прогнозування розвитку рецидиву ХГ після відміни анти tireoїдних препаратів [51, 52].

Клінічний випадок 2

Хвора М., 47 років, звернулася з приводу швидкої втомлюваності, сухості шкіри, сонливості, головокружіння. Вважає себе хворою упродовж декількох тижнів, початок хвороби пов'язує з перенесеним 3 місяці тому COVID-19. Об'єктивний стан: маса тіла 69 кг, зріст 165 см. Щитоподібна залоза не збільшена. АТ 135/75 мм рт.ст., ЧСС 64/хв. УЗД щитоподібної залози: об'єм правої частки 4,8 см³, об'єм лівої частки 3,9 см³, ехоструктура неоднорідна. Аналіз крові: ТТГ 6,9 мМО/л, вТ₄ 0,94 нг/дл (норма від 0,93), антитіла до тиреоїдної пероксидази 549,3 МО/мл (норма до 34,0 МО/мл), 25(ОН)D 16,4 нг/мл. Виставлено діагноз: автоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз. Призначено лікування: корекція способу життя (фізична активність, гіпокалорійне харчування), холекальциферол (Олідетрим®) у добовій дозі 4000 МО. Повторний огляд через 3 місяці: АТ 125/80 мм рт.ст., ЧСС 72/хв, ТТГ 4,7 мМО/л, вТ₄ 1,01 нг/дл, 25(ОН)D 27,6 нг/мл, антитіла до ТПО 311,5 МО/мл. Хворій рекомендовано зменшити дозу холекальциферолу до 2000 МО/добу упродовж трьох місяців.

Даний клінічний приклад демонструє важливість всебічного обстеження пацієнта з метою вибору патогенетично обґрунтованої фармакотерапії, а також для мінімізації можливого розвитку побічних ефектів на тлі лікування. Додаткове призначення холекальциферолу створює можливість зниження титру антитіл до ТПО (на 56,7 %) і істотного зниження рівня ТТГ без використання замісної терапії левотироксином.

Висновки

Гіповітаміноз D набуває розмірів пандемії і потребує більш пильної уваги медичної громадськості до цієї проблеми.

Результати проведених різними авторами численних досліджень вказують на наявність взаємозв'язків між вітаміном D і автоімунними тиреоїдними захворюваннями. Більшість авторів вказують на асоціацію між нижчим рівнем вітаміну D і підвищеним ризиком розвитку захворювання та/або вищими титрами антитіл. Після виникнення автоімунного тиреоїдного захворювання існуючий дефіцит вітаміну D створює порочне коло, сприяючи посиленню дефіциту. У реальній клінічній практиці важливо здійснювати корекцію дефіциту/недостатності вітаміну D у людей з автоімунною тиреоїдною патологією. Підхід полягає в досягненні рівня 25(ОН)D у межах еталонних діапазонів, запропонованих міжнародними рекомендаціями.

Дефіцит вітаміну D належить до складової частини патогенезу автоімунних захворювань щитоподібної залози. Потребує подальших досліджень встановлення молекулярних механізмів для з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між рівнем вітаміну D і цією патологією. Оскільки призначення вітаміну D зменшує титри анти tireoїдних антитіл у хворих з автоімунною

патологією ЩЗ, препарати вітаміну D рекомендуються як складова частина лікування цих захворювань, особливо на тлі дефіциту вітаміну D.

Як при хворобі Грейвса, так і при автоімунному тиреоїдиті із субклінічним гіпотиреозом початкова доза холекальциферолу становить 4000 МО на добу упродовж трьох місяців з подальшим контролем вмісту 25(ОН)D у сироватці крові. При досягненні рівня вітаміну D 30–50 нг/мл рекомендується продовжити прийом холекальциферолу в добовій дозі 2000 МО протягом трьох місяців. Бажано проводити такі курси принаймні двічі на рік.

Оскільки на сьогодні доведено позитивний вплив оптимального рівня 25(ОН)D у сироватці крові як дітей, так і дорослих, доцільно підтримувати його для здорової популяції в межах 30–50 нг/мл згідно з Методичними рекомендаціями для країн Центральної Європи [20]. Роль дефіциту й недостатності вітаміну D у порушеннях регуляції багатьох систем організму людини й розвитку різних патологічних станів обґрунтовує достатність ширшого використання методів корекції статусу вітаміну D. Попри необхідність проведення масштабних рандомізованих клінічних випробувань для визначення схем використання препаратів вітаміну D уже зараз не викликає сумніву той факт, що нормалізація рівня 25(ОН)D у сироватці крові потрібна на всіх вікових етапах онтогенезу.

Виробництво препаратів Polpharma схвалено Американським федеральним управлінням з нагляду за якістю і безпекою лікарських препаратів (FDA). Препарати виробляються на сучасному підприємстві на устаткуванні, що відповідає вимогам Належної виробничої практики (GMP).

Список літератури

- Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. 1430(1). 44–79. doi: 10.1111/nyas.13968.
- Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013. 5. 2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94. 26–34. doi: 10.1210/jc.2008-1454.
- Muscogiuri G., Mitri J., Mathieu C., Badenhop K., Tamer G., Orio F. et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 171. R101–R110. doi: 10.1530/EJE-14-0158.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357. 266–281. doi: 10.1056/NEJMr070553.
- Mele C., Caputo M., Bisceglia A., Sam M.T., Zavattaro M., Aimaretti G. et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients.* 2020. 12(5). 1444. doi: 10.3390/nu12051444.
- Nettore I.C., Albano L., Ungaro P., Colao A., Macchia P.E. Sunshine vitamin and thyroid. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. 18(3). 347–354. doi: 10.1007/s11154-017-9406-3.
- Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(9). 1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
- D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015. 14(5). 363–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.008.
- Muscogiuri G., Tirabassi G., Bizzaro G., Orio F., Paschou S.A., Vryonidou A. et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015. 69(3). 291–6. doi: 10.1038/ejcn.2014.265.
- Vieira I.H., Rodrigues D., Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients.* 2020. 12(9). 2791. doi: 10.3390/nu12092791.
- Štefanič M., Tokić S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur. J. Nutr.* 2020 Apr. 59(3). 859–872. doi: 10.1007/s00394-019-01991-w.
- Gallo D., Mortara L., Gariboldi M.B., Cattaneo S.A.M., Rossetti S., Gentile L. et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(4). 413–429. doi: 10.1007/s40618-019-01123-5.
- Гончарова О.А., Архипкина Т.Л., Бондаренко В.А., Любимова Л.П. Обеспеченность витамином D и особенности иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в постменопаузальном периоде. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2020. 1(69). 51–56. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-51> (in Russian)
- Паньків І.В. Частота автоімунного тиреоїдиту в жінок на тлі гіповітамінозу вітаміну D. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. 13. 336–9. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023.
- Kmieć P., Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2015. 123. 386–393. doi: 10.1055/s-0035-1554714.
- McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012. 42. 252–265. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
- Klecha A.J., Barreiro Arcos M.L., Frick L., Genaro A.M., Cremaschi G. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2008. 15. 68–75. doi: 10.1159/000135626.
- González-Amaro R., Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2016. 52. 30–38. doi: 10.1007/s12020-015-0759-7.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013. 64(4). 319–327.
- Pankiv V.I., Yuzvenko T.Y.U., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46–51. Doi 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
- Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun. Rev.* 2015. 14. 174–180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- Wang J., Lv S., Chen G., Gao C., He J., Zhong H., Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015. 7. 2485–2498. doi: 10.3390/nu7042485.

24. Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011. 21. 891-896. doi: 10.1089/thy.2009.0200.
25. Mackawy A.M., Al-Ayed B.M., Al-Rashidi B.M. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int. J. Health Sci*. 2013. 7. 267-275. doi: 10.12816/0006054.
26. Unal A.D., Tarcin O., Parildar H., Cigerli O., Eroglu H., Demirag N.G. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2014. 39. 493-497. doi: 10.5114/ceji.2014.47735.
27. Ke W., Sun T., Zhang Y., He L., Wu Q., Liu J., Zha B. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr. J*. 2017. 64. 581-587. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0547.
28. Shin D.Y., Kim K.J., Kim D., Hwang S., Lee E.J. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med. J*. 2014. 55. 476-481. doi: 10.3349/yymj.2014.55.2.476.
29. Wang X., Zynat J., Guo Y., Osiman R., Tuhuti A., Zhao H. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *Int. J. Endocrinol*. 2015. doi: 10.1155/2015/285290.
30. ElRawi H.A., Ghanem N.S., ElSayed N.M., Ali H.M., Rashed L.A., Mansour M.M. Study of Vitamin D Level and Vitamin D Receptor Polymorphism in Hypothyroid Egyptian Patients. *J. Thyroid Res*. 2019. doi: 10.1155/2019/3583250.
31. Kim C.Y., Lee Y.J., Choi J.H., Lee S.Y., Lee H.Y., Jeong D.H., Choi Y.J. The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Korean J. Fam. Med*. 2019. 40. 323-328. doi: 10.4082/kjfm.18.0075.
32. Kaminsky O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304_8336_2018_23_442_451.
33. Choi Y.M., Kim W.G., Kim T.Y., Bae S.J., Kim H.K., Jang E.K. et al. Low levels of serum vitamin D₃ are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*. 2014. 24. 655-661. doi: 10.1089/thy.2013.0460.
34. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones*. 2016. 15. 385-393. doi: 10.14310/horm.2002.1681.
35. Muscogiuri G., Mari D., Prolo S., Fatti L.M., Cantone M.C., Garagnani P. 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. 13. 850. doi: 10.3390/ijerph13090850.
36. Kim M., Song E., Oh H.S., Park S., Kwon H., Jeon M.J. et al. Vitamin D deficiency affects thyroid autoimmunity and dysfunction in iodine-replete area: Korea national health and nutrition examination survey. *Endocrine*. 2017. 58. 332-339. doi: 10.1007/s12020-017-1425-z.
37. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and normal vitamin D Status. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2017. 125. 229-233. doi: 10.1055/s-0042-123038.
38. Mirhosseini N., Brunel L., Muscogiuri G., Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program. *Endocrine*. 2017. 58. 563-573. doi: 10.1007/s12020-017-1450-y.
39. Chahardoli R., Saboor-Yaraghi A.A., Amouzegar A., Khalili D., Vakili A.Z., Azizi F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T₃, T₄, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, Randomized clinical trial. *Horm. Metab. Res*. 2019. 51. 296-301. doi: 10.1055/a-0856-1044.
40. Yasmeh J., Farpour F., Rizzo V., Kheradnam S., Sachmechi I. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr. Pract*. 2016. 22. 809-813. doi: 10.4158/EP15934.OR.
41. Gao X.R., Yu Y.G. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int. J. Endocrinol*. 2018. 2018. 2846943. doi: 10.1155/2018/2846943.
42. Wang X., Cheng W., Ma Y., Zhu J. Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: A meta-analysis. *Sci. Rep*. 2017. 7. doi: 10.1038/srep41540.
43. Wiersinga W.M. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol. Metab*. 2016. 31. 213-222. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213.
44. Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N., Miyashita K., Takahara M., Sakamoto F. et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine*. 2013. 43. 230-232. doi: 10.1007/s12020-012-9789-6.
45. Planck T., Shahida B., Malm J., Manjer J. Vitamin D in Graves' Disease: Levels, Correlation with Laboratory and Clinical Parameters, and Genetics. *Eur. Thyroid J*. 2018. 7. 27-33. doi: 10.1159/000484521.
46. 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*. 22 Dec. 2018 [cited 4 Nov. 2020]. 25(4). 377-81. <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>.
47. Lenormand Y., Rautureau M., Mary J.Y., Rambaud J.C. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the "in situ" perfusion method. *Biol. Gastroenterol. (Paris)*. 1975. 8(3). 207-21. (in French). PMID: 174753.
48. Norrdin R.W., de Barros C.S., Queille M.L., Carré M., Miravet L. Acute effects of Solanum malacoxylon on bone formation rates in growing rats. *Calcif. Tissue Int*. 1979. 28(3). 239-43. doi: 10.1007/BF02441242.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015. 14(1). 38-47. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1261>.
50. Zhang H., Liang L., Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves' Disease. *Endocr. Pract*. 2015. 21. 258-263. doi: 10.4158/EP14191.OR.
51. Xu M.Y., Cao B., Yin J., Wang D.F., Chen K.L., Lu Q.B. Vitamin D and Graves' disease: A meta-analysis update. *Nutrients*. 2015. 7. 3813-3827. doi: 10.3390/nu7053813.
52. Cho Y.Y., Chung Y.J. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci. Rep*. 2020. 10. 16. doi: 10.1038/s41598-019-55107-9.

Отримано/Received 09.11.2020

Рецензовано/Revised 23.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2020 ■

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; <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

Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания щитовидной железы: взаимосвязь и пути коррекции (обзор литературы и клинические случаи)

Резюме. Результаты проведенных различными авторами многочисленных исследований указывают на наличие взаимосвязи между витамином D и аутоиммунными тиреоидными заболеваниями. Большинство авторов указывают на ассоциацию между низким уровнем витамина D и повышенным риском развития заболевания и/или высокими титрами антител. После возникновения аутоиммунного тиреоидного заболевания существующий дефицит витамина D создает порочный круг, способствуя усилению дефицита. В реальной клинической практике важно осуществлять коррекцию дефицита/недостаточности витамина D у людей с аутоиммунной тиреоидной патологией. Подход заключается в достижении уровня 25(OH)D в пределах эталонных диапазонов, предложенных международными рекомендациями. Дефицит витамина D является составной частью патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Поскольку назначение витамина D уменьшает титры анти-тиреоидных антител у больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы, препараты витамина D рекомендуются в составе терапии этих заболеваний, особенно на фоне

дефицита витамина D. Как при болезни Грейвса, так и при аутоиммунном тиреоидите с субклиническим гипотиреозом начальная доза холекальциферола составляет 4000 МЕ в сутки в течение трех месяцев с последующим контролем содержания 25(OH)D в сыворотке крови. При достижении уровня витамина D 30–50 нг/мл рекомендуется продолжить прием холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в течение трех месяцев. Желательно проводить такие курсы два раза в год. Поскольку на сегодня доказано положительное влияние оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови как у детей, так и у взрослых, целесообразно поддерживать его для здоровой популяции в пределах 30–50 нг/мл в соответствии с методическими рекомендациями для стран Центральной Европы. Приведены два случая из реальной клинической практики, в которых достигнут положительный эффект после дополнительного назначения холекальциферола пациентам с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Ключевые слова: болезнь Грейвса; аутоиммунный тиреоидит; дефицит витамина D; холекальциферол

V.I. Pankiv

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

Vitamin D deficiency and autoimmune thyroid disease: relationship and correction (literature review and clinical cases)

Abstract. Numerous studies by various authors indicate an association between vitamin D and autoimmune thyroid diseases. Most authors point to a correlation between lower vitamin D levels and an increased risk of developing the disease and/or higher antibody titers. After the onset of autoimmune thyroid disease, the existing vitamin D deficiency creates a vicious circle, exacerbating the deficiency. In real clinical practice, it is important to correct vitamin D deficiency/insufficiency in persons with autoimmune thyroid diseases. The approach is to achieve a level of 25(OH)D within the reference ranges proposed by international guidelines. Vitamin D deficiency is an integral part of the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. Because vitamin D administration reduces anti-thyroid antibody titers in patients with autoimmune thyroid diseases, vitamin D supplements are recommended for the treatment of these diseases, especially in vitamin D deficiency. Both in Graves'

disease and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism, the initial dose of cholecalciferol is 4,000 IU per day for three months, followed by control of the content of 25(OH)D in the serum. When the level of vitamin D reaches 30–50 ng/ml, it is recommended to continue taking cholecalciferol in a daily dose of 2,000 IU for three months. It is desirable to conduct such courses at least twice a year. As the positive effect of the optimal level of 25(OH)D in the serum of both children and adults has been proven to date, it is advisable to maintain it for a healthy population in the range of 30–50 ng/ml in accordance with the guidelines for Central European countries. There are two cases from real clinical practice, in which a positive effect was achieved after additional administration of cholecalciferol to patients with autoimmune thyroid diseases.

Keywords: Graves' disease; autoimmune thyroiditis; vitamin D deficiency; cholecalciferol

Особливості вродженого та адаптивного імунітету в патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Шляхи імунокорекції (частина 1)

Резюме. Наведений огляд присвячений ролі вродженого та адаптивного, локального та системного імунітету, клітинних та гуморальних чинників в патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ). Розглянуті значення лімфоїдної інфільтрації щитоподібної залози (ЩЗ), цитокінів та аутоантитіл, роль тиреоїдних гормонів як модуляторів імунної відповіді, мікроелементів та порушення регуляції апоптозу у розвитку АЗЩЗ. Показано, що хвороба Грейвса (ХГ) та тиреоїдит Хашимото (ТХ) тісно пов'язані патофізіологічно і мають подібні імуноопосередковані механізми — продукцію аутоантитіл до антигенів ЩЗ і лімфоцитарну інфільтрацію ЩЗ. Втрата імунної толерантності до аутоантигенів ЩЗ тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну та рецептора тиреотропного гормону є основою розвитку АЗЩЗ. Наголошується на ролі цитокінів, які продукуються як клітинами імунної системи, так і безпосередньо фолікулярними клітинами ЩЗ. Значний вплив на прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами та регуляторними T-клітинами. Збільшення кількості Th17-лімфоцитів може відігравати важливу роль у патогенезі ТХ, тоді як знижений вміст Treg може бути значно пов'язаний із розвитком ХГ. Недостатність Treg, яка порушує імунологічну толерантність і викликає аномальну продукцію цитокінів, може спричинити ініціацію апоптозу, який відіграє певну роль у патогенезі ХГ та ТХ. Індукція апоптозу при ТХ призводить до руйнування тироцитів, тоді як апоптоз при ХГ призводить до пошкодження тиреоїдних інфільтруючих лімфоцитів.

Ключові слова: аутоімунні захворювання щитоподібної залози; NK-клітини; поліморфноядерні нейтрофіли; оксидативний стрес; Th17-, Treg-, Breg-лімфоцити; цитокіни; апоптоз; анти-тиреоїдні антитіла; імуно-модуляторні ефекти; огляд

Вступ

Імунна система представлена клітинними та гуморальними чинниками, функція яких полягає в розпізнанні чужорідних агентів (мікроорганізми, трансформовані клітини тощо) та в елімінації їх з внутрішнього середовища організму. Захист організму складається з послідовно задіяних у боротьбі з чужорідними агентами двома різними лініями, які створюють єдиний функціональний комплекс: 1) — елементи вродженого (неспецифічного) імунітету, 2) компоненти набутого (адаптивного) імунітету. До клітинних чинників вродженого

імунітету відносяться NK-клітини (natural killer cells), тканинні макрофаги (МФ), поліморфноядерні нейтрофіли (polymorphonuclear neutrophils, PMN), мастоцити тощо. До гуморальних — природні антитіла та комплемент. Клітини вродженого імунітету беруть участь у ранній відповіді проти чужорідних патогенів. Порівняно із клітинами специфічного імунітету (T- і B-лімфоцитами) вони мають ту перевагу, що не потребують тривалої активації. Без попередньої сенсibiliзації NK-клітини доповнюють дію T-кілерів, знищуючи недоступні для них клітини-мішені зі зменшеною або

відсутньою експресією молекул головного комплексу гістосумісності (main histocompatibility complex, МНС) [1]. Здатність продукувати широкий спектр цитокінів (IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ , TNF- α тощо) дає змогу NK-клітинам, PMN проявляти імунорегуляторні властивості, модифікувати адаптивний імунітет та здійснювати нагляд за імунологічним гомеостазом [2-3].

Активні форми кисню (ROS – reactive oxygen species) утворюються в результаті мітохондріального дихання та клітинного метаболізму. У малих кількостях, що вважаються фізіологічними, ROS задіяні в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, протівірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул, міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо. PMN як потужні продуценти ROS в момент «респіраторного вибуху» у фізіологічних умовах виконують захисну функцію від чужорідних агентів (мікроорганізмів), однак при активації можуть пошкоджувати інші клітини та брати участь в оксидативному стресі організму.

Клітини імунної системи, на які покладені ключові функції щодо здійснення адаптивного імунітету, відносяться до Т-лімфоцитів, які є основою клітинної ланки специфічної імунної відповіді та В-лімфоцитів, які відповідають за гуморальну ланку, тобто виробляють антитіла. Т-клітини розпізнають чужорідні мішені тільки після того, як антигени будуть представлені антигенпрезентуючими клітинами (APC), зокрема дендритними клітинами (DCs), в поєднанні із власною молекулою МНС. Серед Т-клітин розрізняють ряд субпопуляцій, зокрема, CD4+Т-хелпери (Th), CD8+Т-супресори/кілери (Tc). CD4+Т-клітини гетерогенні і функціонально поділяються на Th1, Th2, Th17 і регуляторні Т-клітини (Treg). Tc розпізнають тільки антигени, які поєднані з молекулами МНС I класу, у той час як Th розпізнають тільки антигени, розташовані на поверхні клітин у поєднанні з молекулами МНС II класу. Ця різниця у презентації антигену відображає різні ролі зазначених двох субпопуляцій Т-клітин. Група Th виконує регуляцію адаптивного імунітету за допомогою цитокінів – складової гуморального імунітету, активує В-лімфоцити, а також регулює активацію МФ для ефективнішого знищення мікроорганізмів. Tc (CD8+) відповідають за руйнування модифікованих власних клітин організму через виділення цитотоксичних чинників при безпосередньому контакті з клітиною-мішенню [1].

Роль локального імунітету в етіології та патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози. Участь клітин вродженого та адаптивного імунітету в інфільтрації щитоподібної залози та порушенні регуляції апоптозу

Існує тісний взаємозв'язок між імунною та нейро-ендокринною системами, який обумовлює багато особливостей патогенезу автоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ). Цей взаємозв'язок ре-

лізується через функціональну активність тиреоцитів і імуніцитів, через синтезовані ними гормони і цитокіни, через рецептори до тиреотропного гормону (рТТГ) та трийодтироніну на імуніцитах і рецептори до цитокінів на тиреоцитах [4].

У здоровому організмі існують гістогематичні (між кров'ю і тканиною чи рідиною) спеціалізовані бар'єри (гематоенцефалічний, гематотестикулярний тощо), які виключають можливість контакту тканинних антигенів з імунокомпетентними лімфоцитами. До частково ізолюючих забар'єрних органів відноситься тканина щитоподібної залози (ЩЗ) та ока (гематотиреоїдний та гематоофтальмічний бар'єри). Порушення захисної функції гістогематичного бар'єру, його цілісності призводить до можливого проникнення у кров антигенів власного організму та вироблення автоантитіл. У цій ситуації нормальні антигени стають автоантигенами. Відбувається відміна імунологічної толерантності, сенсibiliзація Т-ліфоцитів та утворення автоантитіл. АЗЩЗ розвиваються, коли у кров потрапляють автоантигени ЩЗ.

АЗЩЗ – це багатофакторні захворювання, спричинені складним взаємозв'язком генетичних, гормональних та екологічних впливів, що провокують на декількох рівнях розвиток невідповідних імунних реакцій проти ЩЗ, та ініціюванням автоімунної реакції. Гени схильності до АЗЩЗ класифікуються або як тиреоїдної специфічності (тиреоглобулін, рТТГ), або як імуномодулюючі (FOXP3, CD25, CD40, CTLA-4, HLA) з HLA-DR3, що несе високий ризик захворювання. Гени сприйнятливості до АЗЩЗ – FOXP3 і CD25 відіграють вирішальну роль у створенні периферичної толерантності, в той час як CD40, CTLA-4, а також гени HLA є ключовими для активації Т-лімфоцитів і презентації антигену ЩЗ. Поліморфізм цих імуномодулюючих генів в значній мірі сприяє схильності до хвороби Грейвса (ХГ), тиреоїдиту Хашимото (ТХ) і, як не дивно, до інших автоімунних захворювань [5, 6].

АЗЩЗ є найбільш поширеним органоспецифічним автоімунним розладом. АЗЩЗ містять два основні клінічні прояви: ХГ (дифузний токсичний зоб, Базедова хвороба, гіпертиреоз) і ТХ (автоімунний тиреоїдит (АІТ), хронічний лімфоцитарний тиреоїдит, зоб Хашимото), клінічними ознаками яких є тиреотоксикоз та гіпотиреоз відповідно [6, 7]. Найпоширеніший позатиреоїдний прояв ХГ – офтальмопатія (орбітопатія) Грейвса (ОГ) – складний процес захворювання, який, як передбачається, виникає внаслідок автоімунітету, що розвивається в ЩЗ та м'яких тканинах орбіти.

Експериментальні та імуногістохімічні дослідження показали, що за АЗЩЗ в складі імунних інфільтратів ЩЗ виявляють клітини як вродженої, так і адаптивної імунної системи: NK-клітини, PMN, DCs, МФ, Th1 і В лімфоцити, CD4+-, CD8+-, Treg-субпопуляції Т лімфоцитів та ін. [1,7-12]. Обговорюється активація інтра-тиреоїдних мастоцитів, які також мають рецептори до трийодтироніну (Т₃) і ТТГ [13]. Показано значну роль взаємодії тромбоцитів та лейкоцитів у запаленні при АЗЩЗ [14].

На початковому етапі автоімунних захворювань (АІЗ) значну роль можуть виконувати компоненти вродженого імунітету – НК-клітини, PMN, nTreg тощо [9, 14-16]. Властивості та функції клітин вродженого імунітету формують місцеве тканинне мікросередовище, унікальні клітинні взаємодії та різні етапи хвороби. В умовах автоімунного процесу активність НК-клітин може бути спрямована проти клітин власного організму, хоча НК-клітинам властива як індукторна, так і регулююча активність [12]. При виникненні АІЗ НК-клітини відіграють певну роль у розширенні та активації антигенспецифічної імунної відповіді, таким чином з'єднуючи вроджений та адаптивний імунітет [1]. НК-клітини можуть безпосередньо брати участь в АІЗ через свою потенційну автореактивність або через їх взаємодію з DCs, МФ, Т-лімфоцитами (CD8+), тим самим викликаючи надмірне запалення або сприяючи адаптивній автоімунній відповіді. Вважають, що НК-клітини можуть бути причетні до виникнення, підтримання або прогресування АІЗ [2, 9, 15]. Клітини вродженої імунної системи (НК-клітини, PMN тощо) озброєні цитолітичним механізмом і продукують цитокіни, які дозволяють цим клітинам модифікувати адаптивні реакції імунної системи на чужорідні антигени, а також на автоантигени. PMN взаємодіють з DCs, які активують НК-клітини, а також з В- і Т-клітинами [3].

Після ініціювання імунної відповіді на автоантигени тиреоїд-специфічні Т-лімфоцити мігрують до ЩЗ і через продукцію IFN- γ індукують тиреоцитарну експресію молекул МНС класу II. Це призводить до подальшого розширення запальної реакції, накопичення активованих CD4+ та CD8+Т клітин, НК-клітин, В-клітин, плазматичних клітин та МФ у ЩЗ, що, в свою чергу, призводить до їх руйнування. Розвиток АЗЩЗ є наслідком порушення регуляторної та супресорної функцій Т-клітин, НК-клітин, активації В-клітин, або від зміни їх кількості [14, 17-19]. За АЗЩЗ DCs за допомогою генерації інтерлейкінів IL-12, IL-15 та IL-18 стимулюють проліферацію НК-клітин, їх цитотоксичну активність [14, 17]. До того ж, НК-клітини, PMN за допомогою різновидів рецептора Fc γ RIII (CD16+) приєднують антитіла і можуть здійснювати антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Регуляторами оптимального зв'язування константної частини імуноглобуліну G (IgG) з рецепторами Fc γ RIII є олігосахариди (N-глікани) в складі IgG. N-глікозилювання Fc-фрагмента IgG придушує ADCC. А видалення N-глікана (фукози) з вуглеводного компонента антитіла значно збільшує ADCC. Вплив глікозилювання Fc на ADCC критично залежить від типу рекрутованих ефекторних клітин. Низький рівень фукози посилює ADCC мононуклеарних клітин, а високофукозилюване антитіло посилює ADCC PMN. За АЗЩЗ виявлено інтенсифікацію ADCC НК-клітин, яка бере участь у руйнуванні тканини ЩЗ. Механізм значного підвищення ADCC у хворих на ТХ пов'язаний з видаленими сіаловими кислотами (SA)

з IgG N – гліканів, які, як і інші вуглеводні компоненти IgG N–гліканів, в нормі регулюють її надмірну активність [20]. За АЗЩЗ активація афукозилюваних Fc γ RIIIa (CD16) IgG (ТРОAb), цитокінів та апоптотичних сигналів IL-1 α та каспази-2, експресія лігандів НК-клітин на тироцитах, пов'язаних з генетичними варіантами rs1521 та rs3094228з, позитивно асоціює з активаторними CD335-CD314⁺CD158b⁺ субпопуляціями НК-клітин та ADCC НК-клітин, спрямованою проти клітин ЩЗ [21].

Оксидативний стрес, опосередкований активними формами кисню – ROS, є важливим чинником патогенезу АІЗ і в тому числі АЗЩЗ. При запальних захворюваннях PMN мають велику здатність пошкоджувати клітини тканин шляхом їх неадекватної активації («респіраторного вибуху») та вивільнення токсичних продуктів – ROS, протеаз та інших молекул, а також за участю нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps – NET), які, зазвичай, служать для знешкодження мікроорганізмів. Під час утворення NET відбувається дегрануляція продуктів гранул PMN (мієлопероксидази, протеази, дефензинів тощо), які прикріплені до сітки ядерної чи мітохондріальної ДНК, що вивільняється, та здійснення цитотоксичної дії PMN. Крім того, активовані PMN можуть секретувати широкий спектр цитокінів і хемокінів, які можуть регулювати практично кожен елемент імунної системи. За АІЗ (зокрема васкуліти) в результаті вивільнення з PMN ферментів гранул і ROS, зміни властивостей компонентів їх плазматичної мембрани в результаті активації або апоптозу, а також через вивільнення NET можуть виникати неоепітопи (антигенні детермінанти) PMN. Ці неоепітопи мають потенціал для порушення імунної толерантності і до генерації анти-нейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA), спрямованих проти протеїнази 3 або мієлопероксидази, які є автоантигенами PMN [22]. У пацієнтів з ЦД 1-го типу автоімунне ушкодження β -клітин асоціювало зі збільшенням рівня ензиматичної активності PMN та утворення NET. За АІЗ (ТХ, розсіяний склероз, вітіліго) ROS були залучені не тільки до ініціювання автоімунної відповіді, але й до її посилення та розповсюдження нових епітопів [23]. У хворих на ХГ продукція комплемент- і/або Fc γ R-опосередкованого ROS PMN було збільшено, коли клітини пацієнта порівнювали з контрольними [24]. У пацієнтів, що страждають на ХГ, виникає оксидативний стрес, який може збільшити у них клінічні прояви тиреоїдасоційованої автоімунної офтальмопатії [25]. Втім, механізм виникнення та розвитку автоімунного ушкодження тиреоїдних клітин та участі в ньому клітин вродженого імунітету за АЗЩЗ остаточно ще не з'ясовано.

Клітинні та гуморальні механізми класично розглядаються окремо в патогенезі АЗЩЗ. Але останні дослідження показують тісний взаємозв'язок між цими двома імунними шляхами. У хворих на АЗЩЗ в результаті порушення імунологічної толерантності, автореактивні лімфоцити (CD4+ і CD8+Т-

лімфоцити, В-лімфоцити) за участю адгезивних молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44) інфільтрують паренхіму ЩЗ, де розпізнають антигени ЩЗ: тиреоглобулін, ТПО, симпортер натрій йодиду (NIS) та рецептор тиреотропіну (рТТГ). Тиреоїдні антигени презентуються DCs, МФ і В-лімфоцитами як CD4⁺лімфоцитам, що дозрівають, так і CD8⁺лімфоцитам. Надалі цитокіни і сигнальні молекули, які продукують Th2, викликають надмірну стимуляцію В- та плазматичних клітин, в результаті чого починається продукція специфічних імуноглобулінів проти різних компонентів тироцитів. Причому, активний синтез антитіл В-клітини здійснюють у ЩЗ. При ХГ та хронічному АІТ В-лімфоцити виробляють антитіла, специфічні для клінічних проявів гіпертиреозу [7,19].

У патогенезі ХГ основне значення надається утворенню стимулюючих антитіл до рТТГ. Циркуючі антитіла, які зв'язують та активують рецептор, тим самим, хронічно стимулюють синтез та секрецію гормонів ЩЗ, викликаючи гіпертиреоз, а також гіперплазію ЩЗ і призводять до дифузного зоба. Крім того, ці антитіла стимулюють функцію ЩЗ, ймовірно, як ко-стимулюючі молекули і мають прогностичне значення. У розвитку ТХ роль В-клітин не така значна, як при ХГ, однак вони також виробляють автоантитіла до тиреоглобуліну та ТПО, які є автоантигенами ЩЗ. Для ТХ характерне руйнування імунними клітинами тироцитів, втім, автоантитіла також беруть участь у його патогенезі [26].

При офтальмопатії, пов'язаній з ЩЗ (ОГ), роль адаптивного імунітету твердо встановлена і є дуже схожою або ідентичною процесам, що відбуваються в ЩЗ при ХГ. Сучасні дослідження показали, що при ОГ лімфоцити та CD34⁺ фіб्रोцити, що походять з моноцитів кісткового мозку, надходять із кровообігу і інфільтрують м'які тканини орбіти ока. CD34⁺ фіб्रोцити експресують і представляють автоантигени, що нагадують ті, що знаходяться в ЩЗ, однак рівень рТТГ, тиреоглобуліну та інших антигенів ЩЗ є низьким. Фіброцити представляють антигени антиген-специфічним Т-клітинам, які, в свою чергу, стимулюють В-клітини до вироблення IgG1. Ці фіброцити диференціюються у фібробласти CD34⁺, які в свою чергу можуть диференціюватися далі у міофібробласти та адипоцити, залежно від сигналів, що вони отримують. Фібробласти CD34⁺ активують резидентні CD34⁺ фібробласти, які генерують багато прозапальних та протизапальних факторів, включаючи цитокіни. Серед них – IL-1 β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 та IL-16, TNF-α, хемокіни (RANTES), ліганди CXCL12 та CD40 (CD40L, CD154), TGF-β, які можуть локально діяти практично на всі клітини м'яких тканин орбіти при ОГ. Усі інфільтруючі та резидентні типи клітин мають рецептор до інсуліноподібного фактора росту I (IGF-IR). IGF-I регулює функцію як вродженого, так і адаптивного імунітету і експресується імунними клітинами (CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітини, В-клітини, моноцити, NK-клітини) та стромальними клітинами кісткового мозку. Більше того, IGF-I стимулює В- і Т-клітини, NK-клітини та PMN [27].

ХГ і ТХ – два розлади, які тісно пов'язані патофізіологічно, хоча і не функціонально, про що свідчить родинна асоціація ХГ і той факт, що ХГ іноді може перерости у ТХ і навпаки. Патогенез ТХ і ХГ розвивається багато в чому за схожими імунологічними механізмами, зокрема, супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією ЩЗ і продукцією широкого спектра цитокінів. Разом з тим клінічні прояви даних патологій свідчать про реалізацію специфічних механізмів автореактивних процесів. Відмінності в експресії фенотипу ТХ та ХГ зумовлюються різним типом імунної відповіді, що спостерігається при цих двох протилежних клінічних захворюваннях ЩЗ. Клінічний прояв автоімунного фенотипу у напрямку до ХГ або ТХ значною мірою залежить від балансу імунної відповіді, індукованої Th1 або Th2, APC та цитокінового профілю, який домінує в цей момент у паренхімі ЩЗ. Разом з тим, той факт, що ці два функціонально протилежні стани можуть розвиватися у одній людини в різні періоди, говорить про те, що баланс Th1 / Th2 і пов'язаний з цим цитокіновий профіль є динамічним процесом, який розвивається під впливом зовнішніх факторів, що діють у місцевому середовищі ЩЗ [19].

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) поєднується з ураженням тиреоїдних клітин і в залежності від типу автоантигена може супроводжуватися розвитком або первинного гіпотиреозу, якщо автоантигеном служать ТПО, тиреоглобулін та інші компоненти тиреоїдної тканини, або гіпертиреозу, якщо, автоантигеном виступає рТТГ (транзиторний Хашитоксикоз). У результаті спочатку може виникнути зоб, а згодом гіпотиреоз. У ЩЗ хворих на ТХ хронічно проникають запальні клітини, до яких входять переважно В- та Т-клітини. При знищенні достатньої кількості фолікулярних клітин може розвинути тиреоїдит [11].

Вважалося, що АІТ має перебіг переважно по Th1-типу імунної відповіді з переважанням продукції цитокінів Th1-профілю, які опосередковують цитотоксичний вплив імунокомпетентних клітин (CD8⁺ і МФ) на тиреоцити і в подальшому гіпофункцію ЩЗ. Тоді як ХГ властиво посилення в патогенезі ролі Th2-імунної відповіді, що призводить до вироблення автоантитіл до рецепторів ТТГ і збільшенню продукції залозою тиреоїдних гормонів. Однак однозначної поляризації імунної відповіді по Th1 вектору (в тому числі IL-2) або Th2 (опосередкованої продукцією IL-4) при АІТ і ХГ не спостерігається. Гістологічні дослідження та імуногістохімічні реакції показали, що ТХ характеризується низькою кількістю CD4⁺Т клітин (Th) і збільшенням кількості CD8⁺Т клітин (Tc). Навпаки, ХГ характеризується збільшенням кількості CD4⁺Т клітин та CD8⁺Т клітин. При цьому, CD8⁺Т клітини мають цитотоксичні властивості лише при ТХ [10]. CD4⁺Т клітини – функціонально гетерогенні і складаються з субпопуляції Т-ефекторних клітин (Teff, Th17), відповідальної як за розвиток тиреоїдиту, так і меншої субпопуляції (10%) Treg, що експресують CD25 (IL-2Rα), які є критичними для підтримки периферичної толерантності [28]. У пацієнтів, які

страждають на ТХ, було виявлено незвично високий рівень Th17-клітин та Th-17-асоційованих прозапальних цитокінів у тканині ЩЗ. Рівні мРНК IL-17A та IFN- γ були вищими як у мононуклеарах периферичної крові, так і в тканинах ЩЗ пацієнтів з ТХ, ніж у контрольних. При цьому рівні мРНК IL-17A та IFN- γ у пацієнтів із ХГ суттєво не відрізнялися. Висока експресія білка IL-17A та IL-23p19 у хворих на ТХ була підтверджена імуногістохімією. Подібні високі рівні IL-17A та IFN- γ свідчать про змішану реакцію Th17 та Th1 при ТХ, де обидва типи клітин можуть відігравати важливу роль у процесі руйнування тироцитів за допомогою клітинної цитотоксичності [29]. Останні дослідження показали важливість ключових регуляторних Т-лімфоцитів CD4+CD25+ клітин (Treg), в яких супресорний механізм дії заснований на прямому впливі на фолікулярні клітини ЩЗ. Treg відіграють важливу роль при зниженні імунної толерантності до антигенів. Дефіцит і порушення функції цих клітин можуть бути причиною АЗЩЗ [8, 19]. У багатьох дослідженнях підтримується роль адаптивних Treg у гальмуванні антитироїдного автоімунітету. При ХГ в ЩЗ накопичуються CD8+ лімфоцити, які функціонують як Treg-клітини, не викликаючи апоптозу тироцитів. Причиною цього явища може бути дія IL-10 і трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), вивільнених з Treg. Однак механізм цього процесу ще невідомий. TGF- β може регулювати функцію Treg-клітин шляхом запобігання їх активації під час посилення розвитку автоімунітету [28, 30].

Механізм деструкції тироцитів чи інфільтрованих клітин ЩЗ може відбуватись за участю процесу запрограмованої загибелі клітин – апоптозу в ЩЗ. Індукція апоптозу здійснюється в результаті взаємодії білків-рецепторів Fas (сімейство цитокінів TNF- α) зі специфічними рецепторами-лігандами FasL (Fas/FasL). На поверхні клітин, так би мовити, імунологічно привілейованих (забар'єрних) тканин (в тому числі тироцитів), які у нормі захищені від проявів активності Teff, а також на активованих Т-лімфоцитах і NK-клітинах експресується FasL. Рецептор Fas конститутивно експресується на поверхні багатьох типів клітин – тимоцитах, лімфобластних лініях клітин, активованих Т- і В-лімфоцитах, фібробластах, гепатоцитах, міелоїдних клітинах тощо. Експресія FasL дозволяє клітинам «убивати» будь яку експресуючу Fas клітину, в тому числі активовані Т-лімфоцити. У фізіологічних умовах у клітинах ЩЗ присутні проапоптотичні ліганди загибелі та рецептори, такі як TNF- α , FasL, Fas, та пов'язаний з TNF- α апоптоз-індукуючий ліганд (TRAIL), однак вони – неактивні. Зміна експресії апоптотичних молекул на поверхні Т-лімфоцитів та фолікулярних клітин у пацієнтів з АЗЩЗ відображають їх істотну участь у патогенезі ХГ та ТХ. Ідентифікація проапоптотичних білків FasL і Fas та каспази-8 виявила їх виражену експресію в тканинах ЩЗ у хворих з ХГ та ТХ порівняно з групою з нетоксичним вузловим зобом (NTNG). У хворих на ХГ відсоток тироцитів з експресією FasL позитивно співвідносився з TRAb.

Хоча апоптоз відіграє певну роль у патогенезі ТХ та ХГ, механізми, які опосередковують ці процеси, виглядають різними. Індукція апоптозу при ТХ призводить до руйнування тироцитів, тоді як апоптоз при ХГ призводить до пошкодження тироїдних інфільтруючих лімфоцитів [31].

У пацієнтів з АЗЩЗ у відповідь на апоптоз зменшується частка внутрішньотироїдних Treg, що може сприяти недостатній регуляції автореактивних Т-клітин [8]. Активовані CD8+ та NK-клітини індукують клітинну відповідь. Шляхом цитотоксичної дії цих клітин або через продукцію ними прозапальних цитокінів може відбуватись апоптоз клітин власного організму. Цитокіни, що секретують Т-клітини, можуть безпосередньо пошкоджувати клітини ЩЗ, що призводить до функціональних порушень. У хворих на ТХ апоптоз фолікулярних клітин ЩЗ викликають цитотоксичні CD8+ Т-клітини, що в результаті призводить до руйнування залози [19, 30]. Окрім того, у хворих на ТХ стимульовані цитокінами (IFN- γ TNF та IL-1 β) APCs, особливо DCs, та Th1-клітини активують фолікулярні клітини ЩЗ, які експресують функціональний Fas-рецептор, а також Fas-ліганд (дві молекули, що беруть участь у регуляції апоптозу). Цей механізм може спричинити до самоапоптозу тироцитів. На відміну від ТХ, у хворих на ХГ Th2 стимулюють переважно гуморальну відповідь. Підвищена продукція антитіл В-клітинами збільшує концентрацію IgG та цитокінів, що продукуються клітинами Th2, тим самим інгібуючи експресію Fas/FasL. Це призводить до активації антиапоптотичної молекули Bcl-2, яка захищає тироцити від апоптозу, але збільшує апоптоз цитотоксичних лімфоцитів, які інфільтрують тканину ЩЗ. Збільшений інтратироїдний рівень IL-4 при ХГ - результат його продукції самими тироцитами як захисна реакція на імунне ушкодження і захист від апоптозу [32]. Значущим компонентом, відповідальним за апоптоз фолікулярних клітин ЩЗ при хронічному АІТ, є ADCC NK-клітин [20, 21]. В індукції запалення та пошкодження тканин при АІЗ беруть участь ROS. При ТХ накопичення ROS в тканинах ЩЗ призводить до апоптозу тироїдних клітин [23].

Показники вродженого та адаптивного імунітету у периферичній крові при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози

На ранній стадії АЗЩЗ можуть брати участь різні представники вродженого імунітету, в тому числі субпопуляції NK-клітин і NKT-клітин та PMN. Для лізису клітини-мішені NK-клітинам недостатньо лише відсутності пригнічувального сигналу, необхідна також наявність активуючого. Цитотоксична дія NK-клітин залежить від динамічної рівноваги між інгібіторними та активаторними рецепторами. До інгібіторних рецепторів NK-клітин належать: кілька типів імуноглобуліноподібних рецепторів (killer cell immunoglobulin-like receptor – KIR), що розпізнають класичні молекули

МНС класу I (HLA-A, HLA-B та HLA-C), лектино-подібні рецептори (KLR) CD94/NKG2A/B, що взаємодіють із неklasичними молекулами МНС класу I (HLA-E, HLA-G) на клітині-мішені. До активаторних рецепторів відносяться різновиди KIR, NKG2C/E, NKG2D, NCR, NKp. Рецептор NKG2D розпізнає різні ліганди (трансмембранні білки MICA, MICB та ULBP-4 тощо).

Роль НК-клітин в автоімунному процесі при АЗЩЗ остаточно не з'ясована, хоча є відомості про участь цих клітин в патогенезі інших органоспецифічних АІЗ. Так, з АЗЩЗ часто асоціює автоімунний ЦД 1-го типу, особливо у дитячій популяції. Зафіксовано збільшення поширеності автоімунних розладів ЩЗ у пацієнтів із ЦД 1-го типу і навпаки [33]. Недавні дослідження, виконані як на моделях тварин, так і у пацієнтів з ЦД 1-го типу виявили аберації у частоті та функції НК-клітин периферичній крові (ПК) та ушкодженій тканині, що свідчить про їх можливу міграцію до тканин острівців Лангерганса [16]. Хворі на ЦД 1-го типу мають підвищену частоту гаплотипів генів KIR НК-клітин, які включають активуючий ген KIR2DS3. У пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих (LADA) спостерігається значне підвищення експресії активаторних NKG2D і зниження експресії інгібіторних KIR3DL1 рецепторів НК-клітин, що може сприяти прогресуванню як LADA, так і ЦД 1-го типу [34]. У пацієнтів з розвитком LADA відсоток індукованих IFN- γ (+) НК-клітин значно вищий, ніж у здорових осіб. Більш висока частота активованих NKp46 (+) НК-клітин негативно корелює з рівнями С-пептиду плазми натще і може бути пов'язана з розвитком LADA [35].

У ПК хворих на АЗЩЗ дослідники відзначають зміни вмісту НК-клітин, PMN тощо [36]. Однак, рівень показників НК-клітин за автоімунних тиреопатій до тепер залишається неоднозначним. Одні автори повідомили про збільшення кількості чи активності НК-клітин у пацієнтів з ХГ та ТХ, інші – наводять дані про незначні зміни показників НК-клітин [36, 37] або зменшення кількості (CD16+CD56low) НК-клітин ПК. Активність НК-клітин не завжди збігається з їх кількістю у ПК. Розбіжність даних пояснюється дослідженням різних етапів автоімунного процесу (ініціація, загострення або ремісія хвороби), певним гормональним станом, а також можливим перерозподілом лімфоцитів ПК через інфільтрацію органу-мішені, впливом мікросередовища [1, 12]. Дослідження ролі різних субпопуляцій НК- і NKT-клітин на ранній стадії процесу ТХ показало, що у хворих на ТХ виявлено значно вищі відсотки CD3-CD56+, NKG2D+, NKp30+- активаторних НК- і NKT-клітин ПК, але значно нижчі відсотки NKG2A+, KIR2DL3+-інгібіторних НК- і NKT-клітин у порівнянні з рівнем здорових осіб. Крім того, у хворих на ТХ відсоток NKG2D+НК-клітин позитивно корелював з концентрацією сироваткових ТРОAb. Відсоток індукованих IFN- γ та CD107a+НК-клітин у хворих на ТХ був значно вищим, ніж у здорових осіб, що свідчить про можливість участі

активованих НК-клітин у ранньому патогенному процесі ТХ [37]. Збільшенню активності НК-клітин, зростанню автоімунності в організмі може сприяти порушення імунорегуляції. Зниження кількості та активності супресорних Treg-лімфоцитів, яке може призвести до активації НК-клітин, було показано у пацієнтів з АЗЩЗ [38, 39]. Гормональні порушення за ХГ супроводжуються змінами гуморальних та клітинних показників імунної системи [39, 40, 24, 25]. У хворих на ХГ більшість авторів свідчать про зменшення кількості і порушення функції CD3-CD56+ та CD3-CD16+НК-клітин у ПК порівняно зі здоровими особами, що може сприяти патогенезу. До того ж, у хворих на ХГ було виявлено зменшення активаторних NKG2D+, NKG2C+, NKp30+ та інгібіторних NKG2A+НК клітин і збільшення інгібіторних KIR3DL1+ НК-клітин. Більше того, кількість індукованих CD107a+ і IFN- γ -секретуючих НК-клітин у пацієнтів з ХГ була значно нижча, ніж у здорових пацієнтів. Втім, кількість NKG2A+НК-клітин негативно корелювала з рівнем TRAb у сироватці пацієнтів з ХГ [40]. У ПК хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) виявлено зниження кількості НК-клітин (CD16+, CD56+, CD16+CD56+CD3-), NKT-клітин (CD16/56+CD3+) і/або активності НК-клітин [41].

У прогресуванні або розвитку АІЗ важливу роль відіграють NET. Після утворення NET та реалізації своєї дії PMN зазнають активної клітинної загибелі, відмінної від апоптозу, нетозу (NETosis), яка залежить від накопичення ROS через активацію NADPH-оксидази. У пацієнтів із ТХ концентрація продуктів NET – нейтрофільної еластази (NE) та протеїнази 3 (PR3) у плазмі крові значно більша, ніж у здорових контрольних груп. Крім того, концентрація PR3 у плазмі крові була позитивно пов'язана з титрами антитіл до тиреоглобуліну і ТПО у сироватці крові. Процес NETosis був більш помітно індукований у PMN пацієнтів з ТХ, ніж у контрольних. Водночас вироблення IL-6 в системі індукції NETosis у пацієнтів було значно вищим, ніж у контрольних [42]. АЗЩЗ, як і ЦД 1-го типу, здебільшого, супроводжуються нейтропенією, причиною якої може бути збільшення активності серинових протеаз PMN та активізація утворення NET [36]. До того ж, у хворих на гіпертиреоз функція PMN, зокрема продукція ROS, збільшується під впливом тиреоїдних гормонів [24]. У пацієнтів, що страждають на ХГ і ОГ, виникає оксидативний стрес, коли порушується баланс між оксидантами та антиоксидантами на користь оксидантів. Рівень оксидативного стресу збільшується у пацієнтів із ОГ у порівнянні з пацієнтами з ХГ та поглиблює прогресування гіпертиреозу [25]. Пацієнти з ХГ демонструють автоімунний процес та системні запальні ускладнення. У патофізіології двох основних імунних і запальних проявів ХГ – офтальмопатії і мікседеми, беруть участь PMN, які можуть погіршити запальний процес. Продукція пероксиду водню PMN збільшувалася у пацієнтів з ХГ порівняно з контрольними. І навпаки, антиоксидантний захист (активність супероксиддисмутази і вміст відновленого глутатіону) PMN у пацієнтів істотно не відрізнялися

від здорових осіб, що може бути причиною більшого пошкодження клітин [24]. Було показано, що у хворих на токсичний зоб метаболічна активність PMN ПК напередодні радіоїодотерапії (РІТ) збільшена у порівнянні з нормою. У ранній термін після РІТ метаболічна активність PMN у хворих на токсичний зоб залишається збільшеною [41]. Існують дані, що збільшення продукції ROS активованими PMN призводить до зниження рівня та цитотоксичної активності субпопуляції CD16+CD56dim NK-клітин, пов'язане з їхньою низькою внутріклітинною антиоксидантною здатністю [43].

У всіх АЗЩЗ беруть участь обидві субпопуляції Т-хелперів (Th1 і Th2), на що вказує змішана схема вироблення цитокінів Т-клітинами, яка полягає в тому, що диференціація різних субпопуляцій CD4+Т-клітин відбувається у специфічних умовах імунних медіаторів (цитокінів, хемокинів). Дисбаланс Th1/Th2 має місце у хворих з ХГ і він може бути залучений до патогенезу захворювання. Останні дослідження клітинних механізмів, що беруть участь у патогенезі АЗЩЗ, дали підстави для відмови від традиційно спрощеного дихотомічного поділу Т-хелперів (CD4+) на тип 1 та 2 (Th1 та Th2) і зосереджують увагу на ролі нещодавно охарактеризованих субпопуляцій Т-клітин - Treg (CD4+CD25+high FoxP3+) та Th17 (CD4+IL-17+) лімфоцитів, а також В-лімфоцитів і APC, особливо DCs [44]. Treg-клітини відповідають за контроль (пригнічення) автоімунного процесу, тоді як клітини Th17 підтримують автоімунну відповідь. У пацієнтів з АЗЩЗ Treg клітини менш здатні пригнічувати проліферацію Teff. Виявлена дисфункціональність Treg клітин, можливо, пояснює їх участь в АЗЩЗ. З виникненням та прогресуванням гіпертиреозу може бути тісно пов'язано зниження функції CD4+CD25+Tregs у ПК пацієнтів. У хворих з гіпертиреозом CD4+CD25+Tregs значно менше інгібували проліферацію наївних CD4+Т-клітин і зменшували секреторну здатність цитокінів CD4+Т-клітин порівняно з показниками здорових суб'єктів, хоча значних змін у відсотках CD4+CD25+Tregs не спостерігалось [39]. Знижений вміст Treg може бути сильно залучений до ХГ, тоді як збільшення Th17 лімфоцитів може відігравати важливішу роль у патогенезі ОГ та ТХ. Співвідношення Th17/Treg було підвищено в групі АЗЩЗ та у групі ОГ. У хворих на ХГ були значно знижені відсоток клітин CD4+Foxp3+Т (Treg) та їх мРНК фактора транскрипції Foxp3, в той час, як у хворих з АЗЩЗ (особливо у групі з ТХ) відсоток CD4+IL-17+Т-клітини (Th17) та експресія мРНК фактора транскрипції ROR γ t у мононуклеарах ПК були вищими порівняно з показниками контрольної групи [38]. Порушення балансу Treg/Th17 може значно сприяти виникненню ОГ.

При ТХ до специфічної диференціації Th і Treg клітин призводять В- і Т-клітинні шляхи активації через APC та продукція цитокінів. CD4+Т-хелпери у відповідь на антигенспецифічну активацію продукують велику кількість різних цитокінів, експресія яких визначає їх профіль – Th1-, Th2-, Th17-клітини. Th17 беруть участь в імунній відповіді проти позаклітинних

патогенів і мають здатність секретувати цитокіни: IL-17, IL-17F, IL-22 та IL-21. Th17 клітини можуть характеризуватися декількома поверхневими маркерами – CCR6 (CD196), IL-23R, IL-12Rbeta2 та CD161. У дітей з нелікованим ТХ було виявлено підвищений відсоток Th17-клітин, що свідчить про можливу їх роль у ініціації та розвитку імунних та запальних процесів ЩЗ. Значний вплив на прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами та Treg, що є дуже важливим у розвитку захворювання. У пацієнтів, які страждають на ТХ, спостерігали більш високий рівень Th17+Т-клітин і низьке співвідношення Treg/Th17 [45]. Відзначалося значно вище відношення Th17/Treg у пацієнтів з ТХ порівняно зі здоровим контролем. Більше того, у пацієнтів, які страждають на ТХ, виявлено високий рівень Th17 клітин та Th-17-асоційованих прозапальних цитокінів в ПК [45, 46]. У мононуклеарах ПК пацієнтів з ТХ спостерігали підвищений рівень мікроРНК (клас критичних епігенетичних регуляторів) – miR-326, який спричиняє збільшення Th17 клітин порівняно з показниками здорових груп контролю [47].

Дослідження імунологічних феноменів, пов'язаних з розвитком АЗЩЗ (ХГ, ТХ), виявило збільшення відносної кількості Т лімфоцитів (CD3+) і абсолютного числа В лімфоцитів (CD19+) ПК, що вказує на активацію гуморальної і клітинної ланки імунітету. ХГ асоціюється зі збільшенням кількості активованих Т-лімфоцитів та наївних CD5-В-лімфоцитів у ПК, що може зумовлювати підвищення рівня вТ₄ у плазмі крові [48]. Хоча В-лімфоцити представляють переважно гуморальний імунітет, їх роль в клітинному імунітеті однаково актуальна. В-клітини не тільки беруть участь у прозапальних реакціях. Вони також відіграють певну роль у регуляції імунних реакцій. Недавні дослідження визначили специфічну субпопуляцію В-клітин як регуляторну (Vreg), яка має здатність пригнічувати імунну відповідь. Vreg сприяють підтримці периферичної толерантності та пригніченню імунної реакції на специфічні автоантигени, головним чином, продукуючи IL-10, а також трансформуючий фактор росту (TGF- β), Fas-ліганд та експресуючи TRAIL [46]. Існує дослідження, результати якого показали значне зниження Vreg лімфоцитів з експресією CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ IL10⁺ та CD19+IL10⁺ B(10) у ПК нелікованих пацієнтів із ХГ та ТХ порівняно зі здоровими контрольними групами, що може бути причиною втрати імунної толерантності та розвитку автоімунного процесу в ЩЗ [49].

Імунорегуляторна роль опозитних цитокінів у патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози

Цитокіни – білки, що регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії, визначають виживаність клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на патологічні впливи. Розрізняють профіль цитокінів: інтерлейкіни, які в свою чергу поділяються на прозапальні (IL-1, IL-2, IL-8, IL-18 та ін.) і протизапальні

(IL-4, IL-10, IL-14 та ін.); інтерферони (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) – з вираженою протівірусною дією; чинники некрозу пухлини (TNF- α , TNF- β) – цитокіни з цитотоксичною і регуляторною дією (IL-10, TGF- β); хемокини (IL-8, IL-16) – хемоатрактанти для лейкоцитів; ростові чинники і деякі інші, проапоптогенні та антиапоптогенні. Під впливом антигенного стимулу МФ CD4+ Т-клітини, що продукують цитокіни, можуть розділятися або на клітини Th1, які беруть участь у клітинній відповіді (IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β), або на субпопуляції Th2 лімфоцитів, які виділяють цитокіни, пов'язані з гуморальною відповіддю (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), і на Th17, що продукують IL-17, IL-21, IL-22. Імунні клітини Th3 (Treg) виробляють головним чином TGF- β і відіграють важливу роль у захисті від виникнення АІЗ. Визначення концентрації цитокінів в крові може дати інформацію про функціональну активність різних типів імунітетів або епітеліальних клітин, тяжкості аутоімунного запалення, перехід його на системний рівень і прогноз захворювання.

У патогенезі АЗШЗ в індуктивній та ефекторній фазі імунної відповіді та запалення ключову роль відіграють цитокіни. Цитокіни беруть участь у патогенезі АЗШЗ, функціонуючи як в імунній системі, так і безпосередньо орієнтовані на фолікулярні клітини ШЗ. І клітини запалення, і фолікулярні клітини ШЗ продукують численні цитокіни: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF- α та IFN- γ [19]. Причому, тиреоцити можуть бути джерелом опозитних цитокінів і активно взаємодіяти з інтратиреоїдними Т-лімфоцитами [32].

В даний час IFN- γ (здебільшого продукується Т-лімфоцитами, NK-клітинами, ендотеліоцитами та ін. клітинами) розглядається багатьма авторами як основний цитокін, який бере участь у патогенезі АЗШЗ. Виявлений підвищений інтратиреоїдний рівень IFN- γ запропоновано використовувати як маркер-предиктор перебігу АІТ. У хворих на ХГ достовірно підвищення рівнів IFN- γ і IL-4 дає можливість використовувати ці маркери для діагностики і прогнозу перебігу захворювання [32]. До патогенезу АІЗ (АІТ, ХГ, ОГ, ЦД 1-го типу та хвороба Аддісона) причетні СХС-хемокіновий рецептор CXCR3 та його хемокіни CXCL10, CXCL9 та CXCL11. У всіх вищезгаданих АІЗ показано високий рівень циркуляції хемокінів, особливо в ранні фази аутоімунної відповіді. Фолікулярні клітини ШЗ, ретроорбітальні клітини (фіброласти, преадипоцити, міобласти), β -клітини острівців Лангерганса, а також клітини надниркових залоз відповідають на стимуляцію IFN- γ , TNF- α , виробляючи велику кількість цих хемокінів, що, в свою чергу, стимулює звільнення Th1 хемокінів, тим самим посилюючи цикл зворотного зв'язку, ініціюючи та продовжуючи аутоімунний процес. При ХГ, а також ОГ високий рівень хемокінів пов'язаний з «активною фазою» захворювання [7, 50]. З патогенезом АЗШЗ пов'язана внутрітиреоїдна продукція IL-14 (ростовий фактор В-клітин) та IL-16 (хемокін). Фолікулярні клітини ШЗ проявляють здатність експресувати IL-14 та IL-16 мРНК і можуть бути стимульовані до експресії IL-16 за допомогою

групи цитокінів та IL-14 за ще не встановленими чинниками [51]. Важливу роль в імунній відповіді багатьох захворювань відіграє хемокін IL-8, який продукується МоН/МФ, Т клітинами, PMN, NK-клітинами та ін. IL-8 в першу чергу активує PMN та інші гранулоцитарні лейкоцити та моноцити, викликаючи їх хемотаксис у вогнище запалення. IL-8 – потужний прозапальний цитокін, пов'язаний з АЗШЗ і може підвищити ступінь інфільтрації лімфоцитів всередині ШЗ. У всіх пацієнтів з ХГ, ОГ і АІТ виявлено підвищений вміст IL-8 в сироватці крові. Рівень експресії IL-8 сильно корелює з розвитком ХГ, а частота С-алелей SNP rs2227306 значно вища у хворих на ХГ та ОГ порівняно зі здоровими контрольними групами [52]. В останні роки продемонстровано, що IL-1 β (здебільшого продукується МоН/МФ, NK-клітинами, В-лімфоцитами, PMN, DCs та ендотеліальними клітинами, фіброластами тощо) є не тільки важливим патогенетичним чинником АІТ, а й одночасно специфічним маркером для діагностики цього захворювання і засобом його патогенетичної терапії. Крім того, виявлено істотні відмінності в інтратиреоїдному вмісті мРНК IL-1 β при АІТ в порівнянні з ХГ, що може в подальшому розглядатися в якості додаткового діагностичного критерію при АІЗШЗ [53]. При ХГ IL-1 β стимулює вироблення гіалуронової кислоти в епітеліальних клітинах ШЗ та фіброластах, тим самим сприяючи розвитку зоба. При ОГ патогенна дія цитокінів (IL- β , TNF- α та IFN- γ) посилює запалення та проліферацію фіброластів, що призводить до накопичення в тканинах орбіти глікозаміногліканів. IL-2, який продукується субпопуляцією Th-1-типу, Тс-лімфоцитами, NK-клітинами, грає одну з найважливіших ролей в патогенезі АІЗШЗ, впливаючи на Th1 / Th2-клітинний баланс і на субпопуляцію Treg. Він надає прямий і опосередкований вплив на інтратиреоїдну субпопуляцію Th і на цитотоксичні клітинні реакції в тиреоїдному епітелії. У ряді досліджень виявлено позитивний сильний зв'язок між сироватковими рівнями розчинного рецептора IL-2 (sIL-2R) і IL-12, IL-18 і їх підвищенням в гіпертиреоїдну стадію ХГ, що свідчить про важливу роль Th1-відповіді в патогенезі захворювання [54]. У нелікованих хворих на ХГ та ТХ було виявлено підвищення сироваткової концентрації IL-21 (гомолог IL-2, IL-4 і IL-15), який в основному продукується активованими Т-клітинами. А у ПК пацієнтів з ТХ значно збільшився рівень IL-21(+)CD3(+)CD8(-) Т-клітин порівняно зі здоровими добровольцями. Експресія мРНК IL-21 у мононуклеарах ПК значно зростає у хворих на ХГ та ХТ і спостерігається помітне збільшення мРНК IL-21 та IL-21R у тканинах ШЗ хворих на ТХ [55]. У хворих на АІТ виявлено порушення балансу між прозапальними (TNF- α , IL-1 β , IL-6) і протизапальними цитокінами (IL-4), що призводить до пускових механізмів і розвитку гіпертрофічних процесів у ШЗ. У хворих на вузловий зоб на тлі АІТ виявлено підвищення рівня TNF- α та IL-1 β у сироватці крові порівняно з контролем та істотне зниження середнього значення апоптичної активності лімфоцитів (кількість анексин-V-презентуючих клітин), хоча середній вміст CD95+лімфоцитів у ПК відносно аналогічного пара-

метра у здорових донорів, навпаки, був збільшений, що вказує на можливе порушення програмованої загибелі лімфоцитів [56]. Для придушення імунної відповіді за АЗЩЗ Treg виділяють IL-10 та інші регуляторні цитокини (TGF- β , IFN- γ , IL-35), а також експресують на своїй поверхні рецептор CTLA-4. Основний ефект IL-10 полягає в зниженні синтезу цитокинів Th1-клітинами (тобто він володіє протилежною дією до IFN- γ) і в зниженні продукції прозапальних цитокинів макрофагами. Беручи участь в регуляції продукції антитіл до Tg, IL-10 може пригнічувати клітинно-опосередковане пошкодження ЩЗ при АІТ [46]. У пацієнтів, які страждають на ТХ, рівні мРНК IL-17A та IFN- γ у мононуклеарах ПК, так і в тканинах ЩЗ збільшувалися. При цьому рівні мРНК IL-17A та IFN- γ у пацієнтів із ХГ суттєво не відрізнялися від контрольних [29]. Надлишкова продукція Th1-, Th2-, Th17- і Treg маркерних цитокинів (IL-1 α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-22, TNF- α тощо) за дефіциту TGF- β 1 тісно асоціює з тяжкістю АІТ [57].

Продукція антитіл за аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення аутоантитіл

Незважаючи на велику кількість гіпотез імунопатогенезу АЗЩЖ, достовірно встановлено, що початковим етапом розвитку ХГ і АІТ (ТХ) є втрата імунологічної толерантності до аутоантигенів ЩЗ, а завершальним – вироблення аутоантитіл до них. Антитиреоїдні аутоантитіла спрямовані проти одного або декількох антигенів ЩЗ. Найбільш клінічно значущими антитиреоїдними аутоантитілами є антитіла до ТПО, антитіла до рТТГ та антитіла до тиреоглобуліну, хоча патофізіологічна роль антитіл до цих аутоантигенів різна. Антитіла до натріййодсимпортера (NIS) – Anti-Na⁺ / I⁻ є останнім відкриттям і їх клінічна значущість досі невідома.

Антитіла до рТТГ є клініко-лабораторним маркером ХГ і досліджуються при диференціальній діагностиці синдрому гіпертиреозу. Наявність анти-рТТГ не характерно для інших причин гіпертиреозу, таких як токсичний вузловий зоб, гранулематозний тиреоїдит або введення екзогенного левотироксину. Стимулюючі анти-рТТГ виявляються у 85-100% пацієнтів з ХГ і можуть служити його діагностичним критерієм. Концентрація рТТГ відображає активність захворювання. Також антитіла до рТТГ не є визначальними для йодіндукованого тиреотоксикозу та ТХ в гіпертиреїдну фазу. Антитіла до рТТГ – це гетерогенна група аутоантитіл, що взаємодіють з рТТГ ЩЗ і поділяються на стимулюючі та блокуючі антитіла залежно від їх впливу на рТТГ. Стимулюючі антитіла до рТТГ значно підсилюють функцію ЩЗ, що призводить до дифузного зоба і гіпертиреозу. Блокуючі антитіла до рТТГ перешкоджають дії ТТГ і призводять до атрофії ЩЗ і гіпотиреозу. У крові одного і того ж пацієнта одночасно можуть бути виявлені обидва їх варіанти. Вони є безпосередньою причиною ХГ і АІТ, який розвивається пізніше. У 15-20% пацієнтів із ХГ може виника-

ти спонтанний гіпотиреоз внаслідок хронічного тиреоїдиту – ТХ [58]. Причиною виникнення хронічного тиреоїдиту або ТХ після епізоду ХГ може бути розширення імунної відповіді до ТПО і тиреоглобуліну, які можуть посилити інфільтрацію лімфоцитів і нарешті викликати ТХ. При ХГ втрата імунної толерантності до рТТГ та генерація стимулюючих антитіл до рТТГ є центральними, специфічними для захворювання подіями у розвитку ХГ.

На відміну від процесу, що відбувається в ЩЗ при ХГ, роль рТТГ та стимулюючих антитіл до рТТГ у патогенезі ОГ значно менш чітко визначена. Докази того, що ці аутоантитіла та рТТГ беруть участь безпосередньо чи опосередковано, є значними, але в значній мірі непрямими. Стимулюючі антитіла до рТТГ можуть бути виявлені у більшості пацієнтів, у яких розвивається ОГ, однак ці антитіла також можна виявити у більшості людей з ХГ та гіпертиреозом, але у яких клінічно значущої ОГ не розвивається [27].

Фермент ТПО відіграє ключову роль в синтезі гормонів ЩЗ. ТПО бере участь в утворенні активної молекулярної форми йоду, без якої неможливий біохімічний синтез гормонів ЩЗ – T₄ і T₃. Поява в крові антитіл до даного ферменту порушує його нормальну функцію, внаслідок чого знижується вироблення відповідних гормонів [59]. Проведення комплексного аналізу аутоантитіл для диференційної діагностики між ХГ та гіпертиреозом Хашимото показало, що у групі з ХГ позитивні показники для рТТГ, антитіл до ТПО і тиреоглобуліну склали 83,67%, 75,51%, та 48,98% відповідно. У групі гіпертиреозу Хашимото позитивний показник антитіл до рТТГ склав 13,64%, а позитивний показник для решти аутоантитіл – 86,36%. Подвійний позитивний показник антитіл до ТПО і тиреоглобуліну становив 86,36% у групі гіпертиреозу Хашимото, що значно вище, ніж у групі ХГ – 48,98% [60]. Антитіла до ТПО – це найпоширеніші антитиреоїдні аутоантитіла, присутні приблизно у 90% хворих на ТХ, 75% - на ХГ та 10-20% - на вузловий зоб. Також 10-15% здорових людей можуть мати титри антитіл до ТПО високого рівня. Високий рівень сироваткових антитіл до ТПО виявляється при хронічному АІТ в активній фазі. Титр антитіл до ТПО у сироватці пацієнтів можна використовувати для оцінки активності захворювання [58].

Більшість антитіл до ТПО продукуються В-лімфоцитами, що інфільтрують ЩЗ з незначним внеском лімфатичних вузлів та кісткового мозку. Титр антитіл до ТПО значно корелює з вираженістю інфільтрації тканини ЩЗ аутореактивними лімфоцитами. Антитіла до тиреоглобуліну і антитіла до ТПО відображають дві незалежні аутоімунні відповіді до тканини ЩЗ. Поява антитіл до тиреоглобуліну може відображати первинну (вроджену) імунну відповідь, в той час як поява антитіл до ТПО може бути відображенням вторинної (набутої) імунної відповіді, свого роду її посилення. Відповідно до даної гіпотези, антитіла до Tg повинні виявлятися на початкових стадіях захворювання. Характер перебігу АЗЩЗ робить практично неможливим їх виявлення на ранніх стадіях. При ТХ середній час від початку захворювання до встановлення діагнозу становить в серед-

ньому не менше 7 років. Тому у пацієнтів з ТХ антитіла до ТПО виявляються частіше і в більш високих титрах, ніж антитіла до тиреоглобуліну [11]. Антитіла до ТПО опосередковано можуть спричинити пошкодження клітин ЩЗ шляхом ADCC [20]. Втім механізми остаточно не з'ясовано. Немає переконливих доказів, що антитіла до ТПО за участі активації комплементу сприяють руйнуванню клітин ЩЗ. Діагноз ТХ виставляється при виявленні циркулюючих антитіл до антигенів ЩЗ (переважно ТПО та тиреоглобуліну). Концентрація антитіл до ТПО і тиреоглобуліну, що мають обидва їх види, значно вищі, ніж у тих, у кого виявлено лише один тип автоантитіл [59].

Антитіла до тиреоглобуліну – імуноглобуліни, спрямовані проти попередника гормонів ЩЗ. Вони є специфічним маркером АЗЩЗ (ХГ, ТХ). При секреції гормонів тиреоглобулін у незначній кількості потрапляє в кров. З невідомих причин він може ставати автоантигеном і у відповідь організм виробляє до нього антитіла, що викликає запалення ЩЗ. Антитіла можуть блокувати тиреоглобулін, порушуючи при цьому нормальний синтез гормонів ЩЗ і викликаючи гіпотиреоз, або, навпаки, надмірно стимулювати залозу, викликаючи її гіперфункцію. За тиреотоксичної офтальмопатії автоімунна реакція є причиною змін з боку тканин ока. Антитіла до тиреоглобуліну одночасно взаємодіють з компонентами сполучної тканини ока, очних м'язів і ферментом ацетилхолінестеразою. Антитіла до тиреоглобуліну виявляють у 40-70% пацієнтів із хронічним АІТ, у 70% хворих на гіпотиреоз, у 40% – із ХГ і у невеликої кількості хворих з іншими автоімунними патологіями – перніціозною анемією, автоімунною гемолітичною анемією, системним червоним вовчаком, хворобою Шегрена, ревматоїдним артритом, міастенією, ЦД 1-го типу [7].

Висновок

АЗЩЗ є найбільш поширеним органоспецифічним автоімунним розладом. АЗЩЗ – це багатофакторні захворювання, спричинені складним взаємозв'язком генетичних, гормональних та екологічних впливів, що провокують на декількох рівнях розвиток невідповідних імунних реакцій проти ЩЗ та ініціюванням автоімунної реакції. АЗЩЗ містять два основні клінічні прояви: ХГ і ТХ (автоімунний тиреодит), клінічними ознаками яких є тиреотоксикоз та гіпотиреоз відповідно. Найпоширеніший позатиреодитний прояв ХГ – офтальмопатія Грейвса – виникає внаслідок автоімунітету, що розвивається в ЩЗ та тканинах орбіти. ХГ і ТХ розглядаються як самостійні нозологічні одиниці. Водночас, існуючі варіанти перебігу захворювань, при яких одночасно присутні ознаки як ТХ, так і ХГ, дещо послаблює чітке розмежування цих автоімунних уражень ЩЗ. Початкова стадія обох АЗЩЗ здебільшого проявляється гіпертиреозом, яка при ТХ надалі змінюється на гіпотиреоз, а при ХГ може перейти в гіпотиреоз. Можливе поєднання ХГ та ТХ або конверсія одного захворювання в інше до того моменту, коли хвороба завершиться в тому чи іншому напрямку, може викликати труднощі диференційної діагностики.

Незважаючи на різні функціональні стани – тиреотоксикоз і гіпотиреоз, ХГ та ТХ тісно пов'язані патофізіологічно і мають подібні імуноопосередковані механізми – продукцію автоантитіл до антигенів ЩЗ і лімфоцитарну інфільтрацію ЩЗ. При ХГ втрата імунної толерантності до рТТГ та генерація TSAb є центральними, специфічними подіями у розвитку ХГ. У патогенезі ОГ роль рТТГ та TSAb менш чітко визначена. Особливого значення надається IGF-IR на орбітальних фіброблестах. Антитіла до ТПО – це найпоширеніші антииреодитні автоантитіла, присутні у хворих на ТХ (приблизно у 90%) і у хворих на ХГ (у 75%). Високий рівень сироваткових антитіл до ТПО виявляється в активній фазі хронічного ТХ.

Патогенез ТХ в основному є результатом клітинно-опосередкованого імунітету, тоді як ХГ є результатом – гуморального. Однак, як і при інших автоімунних порушеннях, при АЗЩЗ клітинний та гуморальний імунні механізми впливають один на одного. Більше того, при обох захворюваннях тиреоцити самі беруть участь у внутрішньотиреодитному автоімунному процесі. У патогенезі АЗЩЗ значну роль відіграє взаємодія клітин вродженого (NK-клітини, PMN, nTreg тощо) і адаптивного (специфічного) імунітету (CD4⁺, CD8⁺ лімфоцити, Treg тощо). Ключове значення у цій взаємодії належить продукції цитокінів як клітинами імунної системи, так і безпосередньо фолікулярними клітинами ЩЗ. Клінічний прояв автоімунного фенотипу у напрямку до ХГ або ТХ значною мірою залежить від балансу імунної відповіді, індукованої Th1 або Th2, APC та цитокінового профілю, який домінує в цей момент у паренхімі ЩЗ. Сучасне уявлення про патогенез АЗЩЗ полягає у відмові від традиційно спрощеного дихотомічного поділу Т-хелперів (CD4⁺) на Th1 та Th2 і зосередження уваги на ролі Treg (CD4⁺CD25⁺high FoxP3⁺) та Th17 (CD4⁺IL-17⁺) лімфоцитів, а також В лімфоцитів і APC, особливо DCs. Значний вплив на прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами, які підтримують автоімунну відповідь, та Treg, які відповідають за контроль автоімунного процесу. Збільшення Th17 лімфоцитів може відігравати важливішу роль у патогенезі ТХ, тоді як знижений вміст Treg може бути значно залучений до ХГ. Причиною втрати імунної толерантності та розвитку автоімунного процесу в ЩЗ у нелікованих пацієнтів із ХГ та ТХ може бути значне зниження Treg лімфоцитів ПК, які пригнічують імунні реакції на специфічні автоантигени, головним чином, продукуючи IL-10, а також TGF- β , Fas-ліганд та експресуючи TRAIL. Недостатність Treg та Treg, яка порушує імунологічну толерантність і викликає аномальну продукцію цитокінів, може спричинити ініціацію апоптозу. Апоптоз відіграє певну роль у патогенезі ТХ та ХГ, хоча механізми, які опосередковують ці процеси, є різними. Індукція апоптозу за ТХ призводить до руйнування тиреоцитів, тоді як апоптоз за ХГ – до пошкодження тиреоїдних інфільтруючих лімфоцитів. До патогенезу АЗЩЗ причетний «оксидативний стрес», накопичення ROS в тканинах, що призводить до апоптозу та структурних змін автоантигенів. Значний внесок в розвиток або прогресу-

вання АЗШЗ, мають рекрутовані PMN-продуценти ROS та NET. Дослідження механізмів імунопатогенезу АЗШЗ, значення клітин вродженого і адаптивного імунітету, взаєморегуляції клітин відкриє перспективи для повнішого розуміння особливостей патофізіології АЗШЗ та розробки нових імунотерапевтичних засобів.

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

Список літератури

- Giancchetti E, Delfino DV, Fierabracci A. NK cells in autoimmune diseases: Linking innate and adaptive immune responses. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):142-154. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.018.
- Ferlazzo G, Morandi B. Cross-talks between natural killer cells and distinct subsets of dendritic cells. *Front Immunol.* 2014;5:159. doi: 10.3389/fimmu.2014.00159.
- Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D. et al. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol.* 2013;35:377-94. doi: 10.1007/s00281-013-0374-8.
- Csaba G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2014, Vol. 61, no. 3, pp. 241-260. doi: 10.1556/AMicr.61.2014.3.1.
- Marino M, Latrofa F, Menconi F. et al. Role of genetic and nongenetic factors in the etiology of graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:283-94. doi: 10.1007/s40618-014-0214-2.
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS. et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A. et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- Nakano A, Watanabe M, Iida T. et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid* 2007; 17: 25-31. doi: 10.1089/thy.2006.0231.
- Schleinitz N, Vély F, Harlé JR, Vivier E. Natural killer cells in human autoimmune diseases. *Immunology.* 2010;131(4):451-8. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03360.x.
- Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Kulik-Rechberger B, Korobowicz E. The Differences in T and B Cell Subsets in Thyroid of Children with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *World J Pediatr.* 2013;9(3):245-50. doi: 10.1007/s12519-013-0398-0.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Zhang C, Tian Z. NK cell subsets in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2017;83:22-30. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.005.
- Brown MA, Hatfield JK. Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy? *Front. Immunol.* 2012;3:147. Doi: 10.3389/fimmu.2012.00147.
- Tomeczyńska M, Saluk-Bijak J. The mutual cooperation of blood platelets and lymphocytes in the development of autoimmune thyroid diseases. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(1):17-24. doi: 10.18388/abp.2017_2321.
- Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;42:37-46. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.08.001.
- Marca V, Giancchetti E, Fierabracci A. Type 1 Diabetes and Its Multi-Factorial Pathogenesis: The Putative Role of NK Cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). pii: E794. doi: 10.3390/ijms19030794.
- Lee EK, Sunwoo JB. Natural Killer Cells and Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(2):132-137. doi: 10.3803/EnM.2019.34.2.132.
- Gallo D, Piantanida E, Gallazzi M. et al. Immunological Drivers in Graves' Disease: NK Cells as a Master Switcher. *Front. Endocrinol.* 2020;11:406. doi: 10.3389/fendo.2020.00406
- Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):150-5. doi: 10.5603/EP.2014.0021.
- Ząbczyńska M, Polak K, Kozłowska K. et al. The Contribution of IgG glycosylation to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC) in Hashimoto's thyroiditis: an in vitro model of thyroid autoimmunity. *Biomolecules.* 2020;10(2). pii: E171. doi: 10.3390/biom10020171.
- Martin TC, Ilieva KM, Visconti A. et al. Dysregulated antibody, natural killer cell and immune mediator profiles in autoimmune thyroid diseases. *Cells.* 2020;9(3):665. doi: 10.3390/cells9030665.
- Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. *Semin Immunol.* 2016;28(2):159-73. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004.
- Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D. et al. Reactive Oxygen Species in Organ-Specific Autoimmunity. *Auto Immun Highlights.* 2016;7(1):11. doi: 10.1007/s13317-016-0083-0.
- Russo-Carbolante EM, Polizzello AC, Azzolini AE. et al. Neutrophils from Brazilian patients with Graves' disease: some biochemical and functional aspects. *Cell. Biochem. Funct. - 2005. - Vol. 23, N 5. - P. 297-306.* doi: 10.1002/cbf.1164.
- Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2012;1(2):80-7. doi: 10.1159/000337976.
- Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting Edge: The Etiology of Autoimmune Thyroid Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):190-7. doi: 10.1007/s12016-010-8245-8.
- Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019;40(1):236-267. doi: 10.1210/er.2018-00066.
- Ganesh Balaji B, Bhattacharya Palash, Gopisetty Anupama, Prabhakar Bellur S. Role of Cytokines in the Pathogenesis and Suppression of Thyroid Autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):721-731. doi: 10.1089/jir.2011.0049
- Qin Q, Liu P, Liu L. et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res.* 2012 Dec;45(12):1202-8 DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500168
- Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Ciechanek R, Korobowicz E. Interactions of Lymphocytes, Thyrocytes and Fibroblasts in Hashimoto's Thyroiditis: An Immunohistochemical and Ultrastructural Study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):335-42. doi: 10.1159/000331857.
- Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2007; 17: 975-979. doi: 10.1089/thy.2007.0208.
- Bossowski A, Harasymczuk J, Moniuszko A. et al. Cytometric evaluation of intracellular IFN- and IL-4 levels in thyroid follicular cells from patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res.* 2011;23(4):13. Doi: 10.1186/1756-6614-4-13.
- Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev.* 2019;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.

34. Akesson C, Uvebrant K, Oderup C. et al. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2010;161(1):48-56. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04114.x.
35. Wang Y, Yuan W, Guo H, Jiang Y. High frequency of activated NKp46(+) natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults. *Autoimmunity.* 2015;48(4):267-73. doi: 10.3109/08916934.2014.990629.
36. Kyritsi EM, Yiakoumis X, Pangalis GA et al. High frequency of thyroid disorders in patients presenting with neutropenia to an outpatient Hematology Clinic STROBE-Compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e886. doi: 10.1097/MD.0000000000000886.
37. Guo H, Xu B, Yang X, et al. A high frequency of peripheral blood NKG2D+NK and NKT cells in euthyroid patients with new onset Hashimoto's thyroiditis – a pilot study. *Immunol Invest.* 2014;43(4):312-23. doi: 10.3109/08820139.2013.854377.
38. Li C., Yuan J, Zhu YF, et al. Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(1-2):245-252. DOI: 10.1159/00045254
39. Jiang TJ, Cao XL, Luan S. et al. Percentage and function of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with hyperthyroidism. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):2137-2144. doi: 10.3892/mmr.2017.8154.
40. Zhang Y, Lv G, Lou X. et al. NKG2A expression and impaired function of NK cells in patients with new onset of Graves' disease. *Int Immunopharmacol.* 2015;24(1):133-9. doi: 10.1016/j.intimp.2014.09.020.
41. Zakharchenko TF, Gulevaty SV, Volynets IP. Comparative analysis of the activity of cells of innate immunity in patients with benign and malignant disorders of thyroid glands after radiodine therapy. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019;15(3):210-216. (in Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172106.
42. Xiao F, Jiang Y, Wang X. et al. NETosis may play a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018 Feb 1;11(2):537-547. PMID: 31938139.
43. Harlin H, Hanson M, Christian Johansson C. et al. The CD16+CD56bright NK cell subset is resistant to reactive oxygen species produced by activated granulocytes and has higher anti-oxidative capacity than the CD16+CD56dim subset. *J Immunol.* 2007;179:4513-4519. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.451
44. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):421-9. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003.
45. Bossowski A, Moniuszko M, Idzikowska E. et al. Decreased proportions of CD4+ IL17+/CD4+ CD25+ CD127- and CD4+ IL17+/CD4+ CD25+ CD127- FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2016;49(5):320-8. doi:10.1080/08916934.2016.1183654.
46. Kristensen B, Hegedus L, Madsen HO. et al. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 2015;180:58-69. doi: 10.1111/cei.12557
47. Liu Y, Cui X, Wang S, Liu J. et al. Elevated microRNA-326 levels regulate the IL-23/IL-23R/Th17 cell axis in Hashimoto's thyroiditis by targeting a disintegrin and metalloprotease 17. *Thyroid.* 2020. doi: 10.1089/thy.2019.0552.
48. Van der Weerd K, Van Hagen PM, Schrijver B. et al. The peripheral blood compartment in patients with Graves' disease: activated T lymphocytes and increased transitional and pre-naive mature B lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(2):256-64. doi: 10.1111/cei.12183.
49. Bossowski A, Grubczak K, Singh P. et al. Analysis of B regulatory cells with phenotype CD19+CD24hiCD27+IL-10+ and CD19+IL-10+ in the peripheral blood of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol.* 2015;14(Suppl 1):40.
50. Fallahi P, Ferrari SM, Ragusa F. et al. Th1 Chemokines in Autoimmune Endocrine Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4). pii: dgz289. doi: 10.1210/clinem/dgz289.
51. Kemp EH, Ajjan RA, Metcalfe RA, Watson PF, Weetman AP. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(5):726-32. doi: 10.1111/cen.12810.
52. Gu LQ, Jia HY, Zhao YJ. et al. Association studies of Interleukin-8 gene in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Endocrine.* 2009;36(3):452-456. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-009-9240-9.
53. Sun L, Zhang X, Dai F. et al. Elevated interleukin-1β in peripheral blood mononuclear cells contributes to the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, especially of Hashimoto thyroiditis. *Endocr. Res.* 2016; 11: 1-8. doi: 10.3109/07435800.2015.1124439.
54. Rapoport B, McLachlan S.M. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:4060-1. Doi: 10.1210/jc.2014-3011.
55. Guan LJ, Wang X, Meng S. et al. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine.* 2015;72(2):160-5. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.005.
56. Sheremet MI. Apoptosis of blood lymphocytes in patients with autoimmune thyroiditis and its treatment. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(3):252-257. DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136421. (in Ukrainian)
57. Zdor VV. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(2):45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56. (in Russian)
58. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
59. Yan YR, Gao XL, Zeng J. et al. The association between thyroid autoantibodies in serum and abnormal function and structure of the thyroid. *J Int Med Res.* 2015;43(3):412-23. doi: 10.1177/0300060514562487.
60. Hu YM, Liu W, Lu GH. [Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves's disease and Hashimoto's hyperthyroidism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003 Jun 10;83(11):940-2. (in Chinese). PMID: 12899792

Отримано/Received 15.09.2020

Рецензовано/Revised 20.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.11.2020 ■

Information about authors

Zakharchenko Tamara, PhD, Department of epidemiology of endocrine diseases, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4394-8833>.

Viktor Kravchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Endocrine Disease Epidemiology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0867-2023>.

T.F. Zakharchenko, V.I. Kravchenko

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

**Peculiarities of innate and adaptive immunity
in the pathogenesis of thyroid autoimmune diseases.
Immunocorrection
(part 1)**

Abstract. The review deals with the role of innate and adaptive, local and systemic immunity, cellular and humoral factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases (AITD). The importance of lymphoid infiltration of the thyroid gland, cytokines and autoantibodies, the role of thyroid hormones as modulators of the immune response, trace elements and dysregulation of apoptosis in the development of AITD is considered. Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT) have been shown to be closely pathophysiologically related and have similar immune-mediated mechanisms, such as the production of autoantibodies to thyroid antigens and lymphocytic infiltration of the thyroid gland. Loss of immune tolerance to thyroid peroxidase, thyroglobulin and thyroid-stimulating hormone autoantigens is the basis for the development of AITD. Emphasis is placed on the role of cytokines, which are produced

by both immune system cells and thyroid follicular cells. Imbalance between Th17 lymphocytes and regulatory T cells (Treg) has a significant effect on the progression of AITD. An increase in Th17 lymphocytes may play a more important role in the pathogenesis of HT, whereas a decrease in Treg may be strongly involved in GD. Insufficiency of Treg that impairs immunological tolerance and causes abnormal cytokine production can lead to the initiation of apoptosis, which plays a role in the pathogenesis of GD and HT. Induction of apoptosis by HT leads to destruction of thyrocytes, while apoptosis in GD cause damage to thyroid infiltrating lymphocytes.

Keywords: autoimmune thyroid diseases; NK cells; polymorphonuclear neutrophils; oxidative stress; Th17, Treg, Breg lymphocytes; cytokines; apoptosis; anti-thyroid antibodies; immunomodulatory effects; review

Захарченко Т.Ф., Кравченко В.И.

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

**Особенности естественного и адаптивного иммунитета
в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.
Способы иммунокоррекции
(часть 1)**

Резюме. Представленный обзор посвящен роли естественного и адаптивного, локального и системного иммунитета, клеточных и гуморальных факторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ). Рассмотрены значение лимфоидной инфильтрации щитовидной железы (ЩЖ), цитокинов и аутоантител, роль тиреоидных гормонов как модуляторов иммунного ответа, микроэлементов и нарушения регуляции апоптоза в развитии АЗЩЖ. Показано, что болезнь Грейвса (БГ) и тиреоидит Хашимото (ТХ) тесно связаны патофизиологически и имеют подобные иммуноопосредованные механизмы — продукция аутоантител к антигенам ЩЖ и лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ. Потеря иммунной толерантности к аутоантигенам ЩЖ тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и рецептору тиреотропного гормона является основой развития АЗЩЖ. Отмечается роль цитокинов, продуцируемых как клетками иммунной системы, так и непосредственно фолликулярными клетками ЩЖ.

Значительное влияние на прогрессирование АЗЩЖ имеет дисбаланс между Th17-лимфоцитами и регуляторными Т-клетками. Увеличение количества Th17-лимфоцитов может играть важную роль в патогенезе ТХ, тогда как пониженное содержание Тreg может быть значительно связано с развитием БГ. Недостаточность Тreg, которая нарушает иммунологическую толерантность и вызывает аномальную продукцию цитокинов, может вызвать инициацию апоптоза, который играет определенную роль в патогенезе БГ и ТХ. Индукция апоптоза при ТХ приводит к разрушению тироцитов, тогда как апоптоз при БГ приводит к повреждению тиреоидных инфильтрирующих лимфоцитов.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы; НК-клетки; полиморфоядерные нейтрофилы; оксидативный стресс; Th17-, Treg-, Breg-лимфоциты; цитокины; апоптоз; антитиреоидные антитела; иммуномодуляторные эффекты; обзор

УДК 616.379-008.64:616.127-092-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219012>

Сергієнко О.О., Сергієнко В.О.

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

Діабетична кардіоміопатія: класифікація, інструментальні методи діагностики

Резюме. В огляді наведена міжнародна класифікація, детально проаналізовані сучасні інструментальні методи діагностики діабетичної кардіоміопатії. Зокрема, проведений аналіз особливостей виконання і діагностичних критеріїв ехокардіографії, традиційної доплер-ехокардіографії, тканинної доплерографії, ехокардіографії з контрастуванням контрастними агентами другого покоління, акустичної доплер-ехокардіографії, тривимірної ехокардіографії, спекл-трекінг-ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії, кардіоваскулярної магнітно-резонансної томографії, магнітно-резонансного томографічно-градієнтного ехо, фазово-контрастної магнітно-резонансної томографії, магнітно-резонансної томографії з радіоактивним фармпрепаратом, мультиспиральної комп'ютерної томографії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, G-однофотонної емісійної комп'ютерної томографії та позитронно-емісійної томографії. Діабетична кардіоміопатія виникає досить часто і тривалий час має безсимптомний характер, що потребує динамічного спостереження та прицільного обстеження з метою її ранньої діагностики. На сьогодні існує ціла низка інформативних інструментальних методів обстеження, що істотно розширюють діагностичні можливості та в конкретній ситуації дають можливість отримати адекватну картину стану серцево-судинної системи. Патогенетично діабетична кардіоміопатія — це обмінна міокардіодистрофія, пов'язана з порушенням енергозабезпечення клітин, синтезу білків, електролітного обміну, обміну мікроелементів, окисно-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові. Значна роль у її формуванні належить мікроангіопатіям і дисгормональним розладам. У хворих переважають дистрофічні зміни в міокарді, до яких приєднуються мікросудинні ураження з розвитком клінічних проявів некоронарогенної (неатеросклеротичної) ішемічної хвороби серця, виникненням інфаркту міокарда, не пов'язаного з ішемічною хворобою серця атеросклеротичного походження.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична кардіоміопатія; інструментальні методи діагностики; огляд

Хронічна діабетична хвороба серця — це складний комплекс, пов'язаний із численними механізмами (на системному, серцевому та клітинному/молекулярному рівнях), що сприяють розвитку захворювання та його наслідків. Кожне з цих патофізіологічних порушень схиляє діабетичне серце до дефектів функції міокарда, включаючи порушення релаксації лівого шлуночка (ЛШ), податливості та скоротливості. Існують три сигнали міокарда, що свідчать про захворювання серця: діастолічна та систолічна дисфункція ЛШ і зміни геометрії лівого шлуночка [1–5].

Умовно виділяють дві основні форми ураження серця при цукровому діабеті (ЦД):

- діабетичну кардіоміопатію (КМП) (некоронарогенний генез);
- ішемічну хворобу серця (ІХС) (коронарогенний генез).

Виділяють метаболічну, або метаболічно-ішемічну, стадію — власне кардіоміопатію; метаболічно-ішемічну стадію — ІХС; інфаркт міокарда (ІМ); дистрофічний коронаросклеротичний кардіосклероз; діабетичну автономну нейропатію серця (ДАНС). Остання фор-

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

Для кореспонденції: Сергієнко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676761184.

For correspondence: Alexandr Serhiyenko, MD, Professor, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; tel.: +38 (067) 676761184.

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

має значення в ланцюгах патогенезу діабетичного серця, але її більш доцільно віднести до вісцеральних (вегетативних) нейропатій. Перші дві стадії характеризуються функціональними змінами і часто діагностуються лише за допомогою інструментальних методів і біомаркерів [6–10]. При цьому перша стадія характеризується клініко-інструментальними ознаками дистрофії міокарда, друга — ішемічної хвороби серця [4].

Патогенетично діабетична КМП (кардіоміопатія в чистому вигляді) — це обмінна міокардіодистрофія, пов'язана з порушенням енергозабезпечення клітин, синтезу білків, електролітного обміну, обміну мікроелементів, окисно-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові. Значна роль у її формуванні належить мікроангіопатіям і дисгормональним розладам. У хворих переважають дистрофічні зміни в міокарді, до яких приєднуються мікросудинні ураження з розвитком клінічних проявів некоронарогенної (неатеросклеротичної) ІХС, виникненням ІМ, не пов'язаного з ІХС атеросклеротичного походження [11–15].

Вважалось, що дослідження діабетичної КМП необхідно проводити у таких напрямках: встановлення доклінічних ознак дисфункції міокарда за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) та доплерографії, оцінки вегетативного дисбалансу і ролі ДАНС та їх взаємозв'язку з тривалістю ЦД, метаболічним контролем, розвитком пізніх судинних ускладнень [4, 12–17]. Однак, оскільки ДАНС є вторинною формою у патогенетичних ланцюгах діабетичної КМП, очевидно, що кардіоваскулярні тести й інші методи дослідження вегетативного дисбалансу, що використовуються у діагностиці ДАНС, є недоцільними щодо верифікації діабетичної кардіоміопатії.

Міокардіопатія (міокардіодистрофія) при ЦД може послідовно проходити три стадії [4]:

— I стадія — порушення функції розслаблення лівого шлуночка;

— II стадія — дилатація ЛШ без ознак серцевої недостатності (СН), що компенсується механізмом Франка — Старлінга (відношення зміни ударного об'єму (УО) до зміни кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ($\Delta УО/\Delta КДО$)) і збільшенням амплітуди скорочення серця;

— III стадія — поступове прогресивне розширення ЛШ і поява серцевої недостатності [4].

В табл. 1 наведена класифікація діабетичної кардіоміопатії [18].

Інструментальні методи діагностики діабетичної кардіоміопатії Ехокардіографія

Сьогодні цей неінвазивний підхід вважається золотим стандартом діагностичного інструменту для виявлення структурних порушень серця, що забезпечує надійну ідентифікацію порушень діастолічного наповнення та гіпертрофії ЛШ, а отже, ранніх стадій діабетичної кардіоміопатії. Метод може бути корисним для аналізу прогресування захворювання та оцінки способів лікування [19]. Найвідомішим показником систолічної функції ЛШ є фракція викиду (ФВ), що може бути розрахована за даними ЕхоКГ з високою точністю та відтворюваністю. Важливо підкреслити, що показнику ФВЛШ більшість лікарів надає значення пріоритетного чинника, що визначає тяжкість клінічних проявів СН, переносимість навантажень і вираженість

Таблиця 1. Класифікація діабетичної кардіоміопатії [18]

Класифікаційні показники	Стадії діабетичної кардіоміопатії			
	I (ДДЛШ)	II (СДЛШ і дилатація)	III (СДЛШ, асоційована з АГ)	IV (включає всі ускладнення, а також ІХС)
Класифікація NYHA	Асимптоматична, NYHA 0–I	NYHA II	NYHA II–III	NYHA II–IV
Метаболічний статус	ПТГ, МС, ЦД	Хронічна гіперглікемія, ЦД	ІР; ЦД + мікроангіопатії	ЦД + мікро-, макроангіопатії
Ехокардіографічні особливості ± коронарографія	Збільшення МЛШ, ДДЛШ, зменшення тканинної швидкості, збережена ФВ	Збільшення МЛШ і потовщення стінок ЛШ; ДДЛШ і СДЛШ (ФВ < 50 %), незначна дилатація порожнини ЛШ	ДДЛШ і помірна/виражена СДЛШ, незначна дилатація порожнини ЛШ	Помірна/виражена СДЛШ, помірне/виражене розширення порожнини ЛШ, асоційована ІХС
Інші ЦД-асоційовані супутні захворювання/ускладнення			Ускладнення діабетичних мікроангіопатій, АГ	Ускладнення діабетичних макроангіопатій, включаючи ІХС
Серологічні маркери щодо контролю за глікемією, СН та ІМ (періодично)	NTproBNP, ММП-3 і остеопоетин	ММП-3 і остеопоетин	ММП-3 і остеопоетин	Рівень глікемії, ліпідний профіль, HbA _{1c} , NTproBNP, тропоніни (збільшуються при ІМ або тяжкій СН)

Примітки: ДДЛШ — діастолічна дисфункція лівого шлуночка; СДЛШ — систолічна дисфункція лівого шлуночка; АГ — артеріальна гіпертензія; ІХС — ішемічна хвороба серця; NYHA — New York Heart Association; ПТГ — порушена толерантність до глюкози; МС — метаболічний синдром; ЦД — цукровий діабет; ІР — інсулінорезистентність; МЛШ — маса лівого шлуночка; ФВ — фракція викиду; ЛШ — лівий шлуночок; СН — серцева недостатність; NTproBNP — N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду; ММП-3 — матриксна металопротеїназа-3; HbA_{1c} — глікований гемоглобін A_{1c}; ІМ — інфаркт міокарда.

компенсаторних гемодинамічних зрушень. Насправді встановлено, що ФВЛШ не є абсолютно точним показником систолічної функції ЛШ, оскільки залежить від об'єму крові, перед- і післянавантаження, частоти серцевих скорочень (ЧСС), функції клапанів [20, 21].

Традиційна доплер-ехокардіографія

Тканинна міокардіальна доплерографія для визначення деформації і швидкості деформації в режимі реального часу використовувалася до появи технології недоплерівського зображення міокарда в двовимірному режимі (2D-Speckle Tracking Echocardiography). Однак застосування тканинної міокардіальної доплерографії у клінічній практиці пов'язане з високою варіативністю, зумовленою кутовою залежністю, а також неможливістю оцінити апікальні сегменти ЛШ. Крім того, основними обмеженнями використання тканинної доплерографії є виражені клапанні регургітації, кальциноз кільця мітрального клапана, порушення ритму серця [19, 20].

При доплерографії пікова швидкість кровотоку через мітральний клапан під час раннього діастолічного наповнення відповідає хвилі Е (швидкість трансмітрального потоку в ранню діастолу), тоді як швидкість кровотоку під час скорочення передсердь відповідає хвилі А (швидкість піка пізнього діастолічного наповнення). Із отриманих даних обчислюється співвідношення Е/А. У нормі амплітуда хвилі Е вища за амплітуду хвилі А, співвідношення Е/А не є сталим значенням, змінюється залежно від вікової категорії пацієнтів та становить у віці 21–40 років приблизно 1,5 [4, 20, 21].

Скорочення Е-хвилі, що віддзеркалює швидкість піку раннього наповнення шлуночків, або підвищення А-хвилі, що відповідає наповненню шлуночків в систолу передсердь (зменшення співвідношення Е/А), а також збільшення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) є ознаками порушення релаксації і спостерігаються у пацієнтів з ЦД 1-го типу. Аналогічно, висока частота діастолічної дисфункції (ДД) продемонстрована у безсимптомних хворих на ЦД 2-го типу [22, 23]. Крім того, інші ранні порушення у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів, пов'язані з діабетичною КМП, такі як гіпертрофія ЛШ, також можуть бути виявлені за допомогою 2D-доплер-ехокардіографії [24]. 2D-доплер-ехокардіографія дозволяє виявляти діастолічну (щодо співвідношення Е/А, величини DT та часу ізовольмічного розслаблення (IVRT)) і систолічну (щодо зниження ФВ) дисфункцію, що супроводжується гіпертрофічним ремоделюванням лівого передсердя [19, 25].

2D-доплер-ехокардіографія може використовуватися для аналізу накопичення епікардіальної жирової тканини у хворих з діабетичною кардіоміопатією. Епікардіальний жир корелює з масою вісцеральної жирової клітковини і збільшується при ожирінні. Епікардіальна жирова тканина є важливою складовою регуляції серцевого гомеостазу шляхом вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів, моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1, лептину, інгібітора активатора плазміногену 1, резистину і фактора некрозу пухлини α . Проте накопичення епікардіальної жирової тканини

може бути пов'язане з ІХС, спостерігається у пацієнтів із ЦД 1-го [26] та 2-го типів [27], корелює з показниками СН, кардіальними біомаркерами (мозковим натрійуретичним пептидом, тропоніном Т і С-реактивним протеїном) [19]. Але слід враховувати деякі обмеження для 2D-доплер-ехокардіографії (табл. 2).

Тканинна доплерографія

Оскільки тканина має більшу відбивальну здатність і повільніший рух, ніж кровотік, для кількісної оцінки швидкостей через тканину міокарда при проведенні тканинної доплерографії (ТД) застосовуються фільтри, що дозволяють виключити відбивачі з високою швидкістю і низькою інтенсивністю (наприклад, ехосигнал руху еритроцитів). Таким чином, ТД, аналогічно звичайному доплеру, дозволяє проводити вимірювання руху під час серцевого циклу. У зв'язку з цим важливим є аналіз руху мітрального кільця в період діастолі: хвиля Е' (рання діастолічна швидкість) та хвиля А' (передсердний рух). Відношення пікової швидкості трансмітрального потоку в ранню діастолу до ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця при ТД (Е/Е') описано як непрямий показник діастолічної дисфункції (ДДЛШ), якщо перевищує 15. Більше того, метод дозволяє визначити радіальні, циркулярні й поздовжні скорочення м'язових волокон, що дає змогу кількісно оцінити ішемію та фіброз [28].

Тканинна доплерографія виконується з використанням імпульсної хвилі або колірною кодуванням. Тканинна доплерографія з імпульсною хвилею безпосередньо вимірює миттєву швидкість тканини в межах невеликого (1–5 мм) обсягу вибірки, тоді як ТД з колірним кодуванням дозволяє проводити одночасний огляд всього колірною блоку, але потребує постопрацювання. Обидва режими засновані на імпульсному принципі Доплера, але відрізняються один від одного залежно від розміру ділянки, з якої виконуються вимірювання швидкості, а також від того, як обчислюються та відображаються підсумкові значення. Консенсуси ехокардіографічних товариств рекомендують проведення кількісної оцінки ТД для оцінки систолічної та діастолічної дисфункції лівого і правого шлуночка (ПШ), тиску наповнення ЛШ і шлуночкової диссинхронії, а також для моніторингу лікування пацієнтів. Повідомляється, що у близько 50 % пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу за допомогою ТД діагностовано діабетичну КМП на ранніх стадіях [19].

Ехокардіографія з контрастуванням контрастними агентами другого покоління

Ця процедура базується на підвищеній відбивній здатності внутрішньовенних контрастних речовин (мікробульбашок) за рахунок диференціального відображення утримуваного газу. Таким чином, підвищується точність вимірювання розмірів і руху шлуночків. В доступній літературі не знайдено посилань на аналіз результатів проведення ЕхоКГ з контрастуванням у хворих на ЦД, однак повідомляється про верифікацію змін скоротливості та систолічної функції, а також мікроциркуляції при моделюванні ЦД 1-го типу [29].

Таблиця 2. Основні інструментальні підходи до діагностики діабетичної кардіоміопатії [19]

Методологія			Стадії діабетичної кардіоміопатії			Недоліки
			Початкова	Середньої тяжкості	Тяжка	
ЕхоКГ	Звичайний доплер	Звичайна 2D-ЕхоКГ з використанням доплер-фільтра. Мета: виявлення порушених потоків		↓ співвідношення E/A (включаючи псевдонаповнення) ↑ МЛШ ↑ DT, IVRT (ДДЛШ)	↓ ФВ (СДЛШ)	Інтер/інтрасерверна мінливість. Кутова залежність площини сканування. Наявність додаткових шумів
	ТД	Виключає рефлексори високої швидкості та низької інтенсивності для кількісної оцінки швидкостей через тканину міокарда		Співвідношення E/E' > 15 (ДДЛШ)	Швидкість деформації, глобальні/регіональні шлуночкові напруження (СДЛШ)	Утруднення диференціації пасивного та активного руху. Порушення сегментарної скоротливості може перешкоджати радіальним вимірюванням
	СТЕ	Кількісний і якісний аналіз деформації та руху тканин за допомогою спеклів	Порушення поздовжнього та/або радіального руху тканин	Порушення поздовжнього та радіального руху тканин	Порушення поздовжнього, радіального та циркулярного руху тканин	Зміна геометрії стінок і тяжкість візуалізації всіх сегментів та ендокарда
МРТ	Стадійна	Визначення порушень кровотоку через клапани	Метаболічні порушення	Швидкість і наповнення шлуночків (ДД)	↑ МЛШ	Клаустрофобія. Кардіостимулятори. Недооцінка стану діастолічної дисфункції
	Градiєнтна	Відеодисплей за допомогою радіочастотного поєднання з ЕКГ		Наповнення шлуночків (ДД)		
	МРТ з радіоактивним фармпрепаратом	Визначення деформації міокарда за допомогою радіочастотних імпульсів		↑ МЛШ та об'єму ЛШ	Регіональна скоротливість ЛШ (СДЛШ)	
МСКТ		Комп'ютерно опосередковане комбінування Rtg-зображень, реконструйованих для крос-секційної томографії			Ішемія міокарда, кальцифікація, систолічна дисфункція	Опромінення. Висока складність проведення
Ядерна візуалізація	G-ОФЕКТ	γ-радіоізотопи (з метою отримання зображень у поєднанні з ЕКГ)	Метаболічні порушення		Порушення перфузії	Висока складність проведення. Опромінення
	ПЕТ	Виявляє пари γ-випромінювань, опосередковані позитронно-випромінюючим радіонуклідом, і буде 3D-зображення для КТ-аналізу	Метаболічні порушення		Порушення перфузії	Висока складність. Опромінення. Порушення виведення радіоізотопу

Примітки: ЕхоКГ — ехокардіографія; 2D-ЕхоКГ — 2D-ехокардіографія; E/A — відношення швидкостей раннього і пізнього наповнення шлуночків; МЛШ — маса лівого шлуночка; DT — час сповільнення раннього діастолічного наповнення; IVRT — час ізоволевмічного розслаблення; ФВ — фракція викиду; СДЛШ — систолічна дисфункція лівого шлуночка; ДДЛШ — діастолічна дисфункція лівого шлуночка; ТД — тканинна доплерографія; E/E' — відношення пікової швидкості трансмітрального потоку в ранню діастолу до ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця; СТЕ — спекл-трекінг-ехокардіографія; МРТ — магнітно-резонансна томографія; ДД — діастолічна дисфункція; ЛШ — лівий шлуночок; МСКТ — мультиспіральна комп'ютерна томографія; G-ОФЕКТ — G-одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія; ПЕТ — позитронно-емісійна томографія.

Допплер-ехокардіографія

Даний метод орієнтований на зміну акустичних властивостей за умови розвитку фіброзу. Зниження індексу циклічної варіації дозволяє діагностувати ранній фіброз, а також гіпертрофію ЛШ. Аналіз акустичних властивостей міокарда у пацієнтів з ЦД 1-го типу виявив, що циклічна варіативність інтегрованого зворотного розладу зменшується та затримується. Однак механізми циклічних змін інтегрованого зворотного розсіювання не повністю зрозумілі та можуть бути відображенням фізіології міокарда, а не біохімічними змінами, оціненими за допомогою акустичного ультразвуку [22].

Тривимірна ехокардіографія

Тривимірна ехокардіографія (3D-ЕхоКГ) сучасного покоління дозволяє отримувати повний набір пірамідальних даних у режимі реального часу (проти-лежний трикутному при використанні 2D-методики). Тривимірна ЕхоКГ має низку переваг порівняно зі звичайною методологією ультразвуку, оскільки може оцінювати шлуночки з аномальною формою або рухливістю; покращує анатомічну локалізацію та точність вимірювань із застосуванням томографічних зображень і методів деформації, надаючи інформацію про діастолічну і систолічну дисфункцію. Встановлено, що у пацієнтів із предіабетом, а також хворих на ЦД 2-го типу спостерігається деформація ПШ, передсердь і серцева дисфункція [30]. Однак високоякісна візуалізація та відповідна ЧСС є необхідною умовою для точного вимірювання роботи серця. Таким чином, оцінка сегментів регіональних стінок може бути складною за наявності стресових умов [31].

Спекл-трекінг-ехокардіографія

Раніше ротаційні властивості ЛШ можна було оцінити лише за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) з міченими молекулами та сономікрометрії, однак МРТ вимагає великих часових і фінансових витрат, а сономікрометрія дозволяє оцінити ротацію та скручування на експериментальних моделях [20, 32–34].

Спекл-трекінг-ехокардіографія (СТЕ) — кількісна ультразвукова методика точної оцінки функції міокарда шляхом аналізу руху спеклів, виявлених на звичайних 2D-сонограмах. Це відносно нова методика визначення механічної деформації міокарда (деформації та швидкості деформації), що надає дані про недоплерівську кут-незалежну об'єктивну кількісну деформацію міокарда, систолічну та діастолічну динаміку лівого шлуночка. Спекл-трекінг-ехокардіографія має такі властивості:

- дозволяє об'єктивно і кількісно оцінити глобальну і регіонарну функцію міокарда незалежно від кута сканування і від поступальних рухів серця;

- заснована на аналізі просторового зміщення (іменований відстеженням або трекінгом) спеклів (які визначаються у вигляді плям, точок в сірошкальному зображенні, що генеруються взаємодією між ультразвуковим променем і волокнами міокарда) при звичайній 2D-сонографії [34];

- долає основні недоліки звичайних методик (наприклад, ТД), таких як інтер-/інтраваріативність, крива залежність або перешкоди шуму [35, 36];

- використовує послідовність зображень, отриманих за допомогою 2D- або 3D-ЕхоКГ, і кількісно визначає відстань між пікселями протягом серцевого циклу.

Таким чином, зміни в деформації міокарда виявляються в трьох просторових напрямках (поздовжньому, радіальному і циркулярному) [37–40].

Зменшення глобальних поздовжніх та циркулярних деформацій у безсимптомних хворих на ЦД 2-го типу, верифіковане за допомогою 3D-СТЕ, успішно підтвердило взаємозв'язок діабетичної мікроангіопатії та деформації міокарда [38]. Зменшення поздовжньої систолічної деформації, виявлене за допомогою STE, асоціюється з серцево-судинними подіями та має додаткове прогностичне значення [39, 40]. Поздовжня деформація та подальше посилення торсійної деформації мають вирішальне значення для діагностики ранньої хвороби міокарда у хворих на ЦД 1-го типу [37]. Крім того, у пацієнтів із ЦД 1-го типу та безсимптомним перебігом серцево-судинних захворювань (ССЗ) продемонстрована наявність субклінічної дисфункції ЛШ і систолічної дисфункції правого шлуночка. Однак неправильна реконструкція шлуночків і стоншення стінок можуть впливати на точність STE-ехокардіографії [41].

Магнітно-резонансна томографія

Метод МРТ дозволяє проводити розширені кардіологічні, ангіографічні дослідження будь-яких судинних басейнів, включаючи детальну візуалізацію й оцінку особливостей будови камер серця і судин з їх просторовим співвідношенням і вивченням структури міокарда. Магнітно-резонансна томографічна вентрикулографія з високою точністю відображає основні морфометричні параметри та показники серцевої гемодинаміки і виступає одним із еталонних методів вивчення розмірів та об'ємів камер серця [23, 42].

Кардіоваскулярна магнітно-резонансна томографія

Кардіоваскулярна МРТ — технологія візуалізації для неінвазивної оцінки функції та структури серцево-судинної системи. Магнітно-резонансна томографія серцево-судинної системи також може бути корисною для діагностики діабетичної кардіоміопатії. На відміну від ехокардіографії, МРТ працює з більшою просторовою та часовою роздільною здатністю для оцінки розміру камери, ФВЛШ та розподілу маси міокарда. Магнітно-резонансна томографія надає додаткову інформацію про фіброз міокарда та субклінічну ішемію як передчасні параметри серцевої дисфункції. Існують дві основні МРТ-імпульсні послідовності, що визначаються релаксаційними властивостями різних тканин, відомі як T1 і T2, які дозволяють охарактеризувати тканини. У T1-зваженому зображенні тканинні ділянки з високим вмістом жиру або фіброзу є гіперінтенсивними та здаються яскравими, тоді як при T2-зваженому зображенні ділянки зі збільшенням вмісту води виглядають яскра-

вими. Таким чином, МРТ отримує також більш високу характеристику регіональної та локальної систолічної скоротливості через декілька модальностей [19].

Градiєнтна ехо-магнітно-резонансна томографія

За допомогою даного методу створюється кінематографічне зображення різних моментів серцевого циклу, поєднуючи радіочастотні імпульси з електрокардіограмою [43]. Таким чином, МРТ-градієнтне ехо забезпечує більш високу характеристику регіональної скорочувальної здатності лівого шлуночка. Крім того, використання МРТ-градієнтного ехо дозволило верифікувати порушення розмірів і функції ПШ у чоловіків із неускладненим ЦД 2-го типу [44].

Фазово-контрастна магнітно-резонансна томографія

Фазові контрастні зображення — метод МРТ, який можна використовувати для візуалізації руху рідини та кількісної оцінки швидкості в певній дфлянці (міокардіальні клапани). Швидкість мітрального кровотоку, час раннього уповільнення та швидкість потоку в легеневій вені є діастолічними параметрами, які можна виміряти за допомогою фазово-контрастної МРТ (ФК-МРТ). Фазово-контрастна МРТ може отримати зображення за будь-яких обставин без впливу дихання та мінімальної мінливості [45]. Напрямок і швидкість потоку, а також турбулентність надають інформацію про внутрішньоміокардіальні швидкості та гіпертрофію [43]. Завдяки проведенню ФК-МРТ у хворих на ЦД 1-го типу верифікована ДДЛШ, поєднана з низьким рівнем співвідношення фосфокреатину з аденозинтрифосфатом, одним із основних показників енергетичного забезпечення міокарда. Крім того, аналіз результатів ФК-МРТ у компенсованих хворих на ЦД 2-го типу виявив дисфункцію лівого шлуночка [42, 46–50].

Магнітно-резонансна томографія з радіоактивним фармпрепаратом (міткою)

Ця технологія використовує радіочастотні імпульси міокарда для визначення серцевої деформації за серцевими циклами через швидкість деформації та відновлення скручування. Проведення МРТ з міткою у хворих на ЦД 1-го типу з оптимальним контролем глікемії дозволило виявити вищу торсію ЛШ з нормальною ФВ та масою лівого шлуночка. Аналогічно, за допомогою МРТ з міткою в поєднанні з 3D-ЕхоКГ верифіковано зменшення циркулярних і поздовжніх деформацій і частоти деформацій серед пацієнтів із ЦД 2-го типу з незадовільним глікемічним контролем і наявністю інших серцево-судинних чинників ризику. Ці дані не були підтверджені у хворих на ЦД 1-го типу з оптимальним контролем глікемії, що свідчить про негативну роль супутніх захворювань і метаболічних порушень у серцевій деформації. Моделювання ЦД 1-го типу супроводжувалось паралельно метаболічним змінам гіпертрофією та фіброзом лівого шлуночка. Крім того, картографування T1, включене в МРТ, може забезпечити альтернативний метод кількісного визначення

дифузного неспецифічного фіброзу. У безсимптомних пацієнтів із ЦД 2-го типу виявлена рання кореляція між дисфункцією міокарда (виявленою за допомогою ехо-доплеру) та посиленням відображенням T1. Проте МРТ може бути доступною не для всіх пацієнтів і має деякі обмеження, зокрема, може надавати хибну інформацію про ДДЛШ, не може бути проведена пацієнтам з деякими кардіостимуляторами або імплантованими кардіовертер-дефібриляторами, та людям, які страждають від клаустрофобії [30].

Мультиспіральна комп'ютерна томографія

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ)-коронарографія — дослідження артерій серця за допомогою мультиспірального 64-зрізового комп'ютерного томографа з внутрішньовенним болюсним введенням рентгеноконтрастної речовини у великому об'ємі — 100 мл (електронним шприцем під тиском) і синхронізацією з серцевою діяльністю. Дослідження практично неінвазивне, на відміну від класичної рентгенівської селективної ангіографії, оскільки, за винятком постановки внутрішньовенного катетера для введення контрастного препарату, не вимагає жодних маніпуляцій. Мультиспіральна комп'ютерна томографія використовує об'ємні методи для отримання параметрів функції шлуночків. Кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми обчислюються як піксель-піксель у різних обертах серця, розташованих і реконструйованих автоматизованим програмним забезпеченням. Проведення МСКТ можна оцінювати як перспективний інструмент для діагностики ІХС шляхом оцінки кальцифікації коронарної артерії та атеросклерозу, дисфункції лівого шлуночка. Однак радіаційне опромінення та використання контрастного середника поряд з побічними ефектами можуть стати перешкодою для використання МСКТ в діагностиці діабетичної кардіоміопатії [38, 40].

Ядерна візуалізація

Ядерні методики включають однофотонну емісійну комп'ютерну томографію і позитронно-емісійну томографію, МРТ, а також мультиспіральну комп'ютерну томографію. Ядерні методи обстеження дозволяють оцінити переважно не анатомію, а функції, і забезпечують детальну інформацію про кровопостачання міокарда (ішемію) і його життєздатність (наявність рубця). Ця методика дозволяє отримати ЕКГ-синхронізовані зображення, що дозволило розширити отриману інформацію від перфузії міокарда до комплексної оцінки кровопостачання і функціонування серця [36, 37, 40].

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) — різновид емісійної томографії, діагностичний метод створення томографічних зображень розподілу радіонуклідів, що дозволяє отримувати томограми (тривимірні зображення). В ОФЕКТ застосовуються радіофармпрепарати, мічені радіоізотопами, ядра яких при кожному акті радіоактивного розпаду

випромінюють тільки один γ -квант (фотон). Технологія дозволяє формувати 3D-зображення, на відміну від сцинтиграфії, що використовує той же принцип створення γ -фотонів, але створює лише 2D-проекцію [36].

G-однофотонна емісійна комп'ютерна томографія

G-однофотонна емісійна комп'ютерна томографія забезпечує одночасну оцінку серцевої перфузії та функції ЛШ, використовуючи мічені агенти перфузії міокарда, що складаються з молекули-вектора і радіоактивного маркера (ізоотопу). Надає реальну інформацію про функцію шлуночків у 3D-зображенні, потовщення стінок, рух і діастолічні параметри. G-однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, у якій використовуються ^{201}Tl , або $^{99\text{mTc}}$ ізоотопи, вважається надійним методом для оцінки глобальної та регіональної функції ЛШ у хворих на ЦД порівняно з 2D-ехокардіографією. G-ОФЕКТ може бути особливо корисною для пацієнтів із ЦД, оскільки метаболізм радіофармпрепарату залежить від біохімічних змін, виявлених при захворюванні [51].

Позитронно-емісійна томографія

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ, двофотонна емісійна томографія) — метод радіоізотопної діагностики, заснований на застосуванні радіофармпрепаратів, мічених ізотопами, які є випромінювачами позитронів. Результатом цього методу є можливість за допомогою ПЕТ-сканера відстежувати розподіл в організмі біологічно активних сполук, мічених радіоізотопами, що випромінюють позитрони і після анігіляції дають два γ -кванти. Вибір відповідного радіофармпрепарату дозволяє вивчати за допомогою ПЕТ метаболізм, транспорт речовин, ліганд-рецепторні взаємодії, експресію генів тощо. Позитронно-емісійну томографію можна використовувати для діагностики діабетичної КМП, зокрема для хворих із ожирінням або вираженою ДДЛШ та ІХС, які неможливо проаналізувати за допомогою G-однофотонної емісійної комп'ютерної томографії. У безсимптомних хворих на ЦД 2-го типу за допомогою ПЕТ виявлено збільшення метаболізму жирних кислот у міокарді, хоча зв'язку між ДДЛШ і параметрами енергетичного обміну не виявлено [24, 25, 28, 40].

В табл. 2 наведені характеристика методів діагностики діабетичної КМП та зміни, виявлені на різних стадіях захворювання [19].

Інсулінорезистентні стани, включаючи ожиріння та предіабет, супроводжуються 20–70% збільшенням ризику приєднання СН. У більшості пацієнтів спостерігається СН зі збереженою ФВЛШ, хоча є хворі з СН зі зниженою фракцією викиду. Зміни міокарда, пов'язані з ожирінням, не залежать від АГ, обструктивного апное сну та ІХС [3]. У третини пацієнтів із СН за відсутності попереднього діагнозу ЦД спостерігається порушення толерантності до глюкози та/або маніфестація ЦД. Резистентність до інсуліну часто відзначається при СН, при цьому ЦД діагностований у 30 % пацієнтів зі збереженою ФВЛШ [3, 47].

Незважаючи на те, що порушення ФВ визнано підтверджуючим показником приєднання СН у пацієнтів із сугестивними симптомами, у більшості хворих із хро-

нічною СН (ХСН) спостерігається збережена фракція викиду. Порушення величини глобальної циркулярної деформації (ГПД) є чутливим маркером систолічної дисфункції в умовах збереження фізіологічних показників фракції викиду. Зміни ГПД, хоча і рідше, ніж ДДЛШ, часто спостерігаються у безсимптомних хворих на ЦД. Порушення ГПД пов'язані з розвитком СН і смертності, а також розвитком ремоделювання лівого шлуночка [48, 49]. Знижена швидкість ГПД є маркером пригнічення скоротливості, основними причинами якої є дефекти сигналізації інсуліну, втрата активних кардіоміоцитів шлуночків внаслідок апоптозу, некрозу і стресу ендоплазматичного ретикулулу [1, 3].

При ЦД ДДЛШ прийнято вважати найбільш ранньою ознакою ураження серця. Поширеність ізольованої ДД при ЦД, за даними літератури, перебуває в межах від 23 до 75 % [48]. У 70–80 % хворих на ЦД 2-го типу виявляється супутня АГ, але навіть за відсутності АГ та ІХС майже у 60 % пацієнтів із ЦД 2-го типу виявляють порушення діастолічної функції (ДФ) [45].

У повсякденній практиці ДД часто залишається нерозпізнаною, що пов'язано з декількома чинниками. По-перше, порушення ДФ може спостерігатися і при нормальних розмірах лівого передсердя (ЛП), оскільки його обсяг є кумулятивним показником і збільшується при хронічному перебігу діастолічної дисфункції. По-друге, аналіз ДФ потребує комплексної оцінки параметрів Е/А або співвідношення швидкості руху медіальної частини мітрального кільця в ранню діастолу (e')/швидкості руху медіальної частини мітрального кільця в пізню діастолу (a') [44]. Це пов'язано з тим, що в процесі прогресування ДД співвідношення Е/А може оманливо змінюватися [50].

Діастолічна дисфункція ЛШ дуже часто відзначається у безсимптомних пацієнтів із ЦД, ймовірно, за відсутності верифікованих ССЗ та присуття принаймні у 50 % цієї групи хворих. Затримка релаксації міокарда слабо пов'язана з прогнозом, а прогресування ДД ЛШ до збільшення показників тиску наповнення ЛШ у спокої Е/е' пов'язане з несприятливими наслідками і зазвичай вважається важливим параметром у пацієнта з клінічними проявами [51]. Більше того, хоча у цих хворих спостерігаються відхилення, зафіксовані в стані спокою, у пацієнтів, які, як вважається, мають більш ранню стадію захворювання, можуть виявляти підвищення Е/е' під час стресу, що також пов'язано з несприятливим результатом [29]. Діастолічна дисфункція ЛШ часто асоціюється зі збільшенням ЛП, а фібриляція передсердь є тяжким ускладненням ЦД, що пояснюється підвищенням тиском наповнення ЛШ і розтягненням лівого передсердя [52].

Діастолічна дисфункція ЛШ зазвичай не є ізольованою і виникає при наявності СД ЛШ, що можна виявити за допомогою більш чутливих інструментів, ніж визначення ФВ, зокрема, таких як аналіз швидкості тканин та їх деформації. Однак систолічна та діастолічна функції не обов'язково змінюються паралельно. Гіпертрофія ЛШ і концентричне ремоделювання визнаються чинниками ризику розвитку ХСН у більш широкому контексті. Недостатній рівень точності

звичайної ЕхоКГ для розпізнавання гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) покращується за допомогою використання тривимірної візуалізації [53]. Концентричне ремоделювання ЛШ є ранньою зміною структури міокарда, що зумовлена порушеннями функції та метаболізму. Гіпертрофія ЛШ — це збільшення міокарда в результаті збільшення позаклітинного об'єму, що відображає депонування колагену та фіброзу. Гіпертрофія кардіоміоцитів зазвичай пов'язана з АГ, однак гіперінсулінемія/інсулінорезистентність сприяють таким функціональним та/або патоморфологічним змінам [54].

Поздовжнє вкорочення міокарда в систолу здійснюється в основному за рахунок скорочення субендокардіальних м'язових волокон. Ранні доклінічні зміни поздовжньої деформації пов'язують з тим, що саме субендокардіальний шар відчуває найбільше стиснення і зниження кровопостачання під час систоли. Порушення ГПД ЛШ є ранньою ознакою пошкодження серця, що, мабуть, не фіксується при традиційній оцінці ФВ ЛШ внаслідок збереження радіальної та циркулярної деформації міокарда [50].

У хворих з ізольованою ХСН у міру збільшення її тяжкості відзначається прогресивне зниження ГПД, а потім — радіальної і циркулярної деформації [55]. Аналогічні зміни відбуваються в міру збільшення вираженості ГЛШ і при приєднанні систолічної дисфункції [56]. Зниження ГПД має більшу прогностичну значущість щодо ризику смерті, ніж ФВ та індекс порушення локальної скоротливості лівого шлуночка. При значенні ГПД менше за -12% прогноз еквівалентний прогнозу при показниках ФВ $\leq 35\%$ [57].

Використання більш чутливих методик, таких як СТЕ-ЕхоКГ, для оцінки систолічної функції допомагає виявити початкові (невловимі) порушення скоротливості ЛШ, що при ЦД є досить значущими. Отже, ДД при ЦД не є ізольованою, а комбінація погіршень систолічної і діастолічної функцій при ЦД нерозривна [45].

Предіабет і ЦД супроводжуються розвитком раннього субклінічного пошкодження міокарда. Повідомляється, що при ЦД 2-го типу розвивається безсимптомна ДДЛШ без попередньої АГ і ІХС в анамнезі [50]. У популяційному дослідженні встановлено, що частота безсимптомної ДДЛШ серед 1760 пацієнтів із ЦД 2-го типу становила 23% [51]. Багатофакторний аналіз з поправкою на вік, стать, ІМТ, АГ, ІХС та ЕхоКГ-параметри дозволив стверджувати, що ДДЛШ незалежно пов'язана з розвитком серцевої недостатності. У пацієнтів з ЦД 2-го типу без верифікованих ССЗ виявлено збільшення частоти безсимптомної дисфункції лівого шлуночка. Таким чином, ЦД 2-го типу незалежно від АГ призводить як до СДЛШ, так і до ДДЛШ [33]. Отже, при ЦД 2-го типу розвиваються субклінічні пошкодження і дисфункція ЛШ, не пов'язані з атеросклеротичним процесом, але асоційовані з виникненням серцевої недостатності [21, 58, 59].

Несприятливий серцево-судинний прогноз при ЦД 2-го типу може бути пов'язаний не тільки з більш вираженою тяжкістю ДД, але і з її неізольованим характером. Іншими словами, при ЦД існує нерозривна комбінація погіршення не тільки ДДЛШ, а й систолічної функції ЛШ [45].

АГ є ще однією потенційною причиною дисфункції ЛШ при ЦД. У здорових людей із чинниками ризику ХСН ДДЛШ асоціюється з такими чинниками, як вік, АГ та ІМТ, в той час як порушення ГПД (зафіксовані приблизно у третини пацієнтів тієї ж групи) найчастіше поєднується з ЦД та статевими відмінностями. Патологічні зміни ГПД виявляються у 28% пацієнтів із фізіологічною діастолічною функцією [48, 49, 60]. Неоднорідність пацієнтів з безсимптомною ДДЛШ та ЦД може мати важливі наслідки для вибору тактики лікування. Нещодавно проведений аналіз показав три закономірності в цій популяції: 1) хворі з незначними порушеннями систолічної та діастолічної функцій (переважно чоловіки), що пов'язано зі сприятливим прогнозом; 2) пацієнти з ожирінням та АГ і ДДЛШ (переважно жінки); 3) пацієнти з ГЛШ та систолічною дисфункцією (переважно чоловіки). Останні дві групи мають аналогічний і менш сприятливий прогноз [3, 48].

Отже, діабетична КМП виникає досить часто і тривалий час має безсимптомний характер, що потребує динамічного спостереження та прищільного обстеження з метою її ранньої діагностики. На сьогодні існує ціла низка інформативних інструментальних методів обстеження, що істотно розширюють діагностичні можливості й у конкретній ситуації дають можливість отримати адекватну картину стану серцево-судинної системи.

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

Гонорар: не задекларовано.

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

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

Список літератури

1. Bugger H., Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014. 57(4). 660-71. doi: 10.1007/s00125-014-3171-6.
2. Tate M., Grieve D.J., Ritchie R.H. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon? *Clin. Sci. (Lond)*. 2017. 131(10). 897-915. doi: 10.1042/CS20160491.
3. Marwick T.H., Ritchie R., Shaw J.E., Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. 71(3). 339-51. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
4. Athithan L., Gulsin G.S., McCann G.P., Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J. Diabetes*. 2019. 10(10). 490-510. doi: 10.4239/wjd.v10.i10.490.
5. Gulsin G.S., Athithan L., McCann G.P. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab*. 2019. 10. 2042018819834869. doi: 2042018819834869.

6. Naim A., Pan Q., Baig M.S. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Liver Diseases. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017. 7(4). 367-72. doi: 10.1016/j.jceh.2017.09.004.
7. 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. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-60-66.
8. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., ed. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. 53. 825-850. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0.
9. Paolillo S., Marsico F., Prastaro M., Renga F., Esposito L., De Martino F. et al. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications. *Heart Fail. Clin.* 2019. 15(3). 341-7. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003.
10. 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.
11. 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.
12. Maack C., Lehrke M., Backs J., Heinzel F.R., Hulot J.S., Marx N. et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association—European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2018. 39(48). 4243-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehy596.
13. Sun L., Yu M., Zhou T., Zhang S., He G., Wang G., Gang X. Current advances in the study of diabetic cardiomyopathy: From clinicopathological features to molecular therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2019. 20. 2051-62. doi: 10.3892/mmr.2019.10473.
14. Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc. Health. Risk Manag.* 2010. 6. 883-903. doi: 10.2147/VHRM.S11681.
15. Qbrezan A.G. Controversial questions: “cardiomyopathy” or “myocardiodystrophy”? *Vestnik of St. Petersburg University.* 2014. 3. 192-208. (in Russian). <http://elibrary.ru/item.asp?id=22255610>.
16. Lee W.S., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J. Intern. Med.* 2017. 32. 404-421. doi: 10.3904/kjim.2016.208
17. Tesfaye S., Sloan G. Diabetic polyneuropathy — advances in diagnosis and intervention strategies. *Eur. Endocrinol.* 2020. 16(1). 15-20. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.15.
18. 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.
19. Lorenzo-Almorós A., Tuñón J., Orejas M., Cortes M., Egi-do J., Lorenzo O. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. 16. 28. doi: 10.1186/s12933-017-0506-x.
20. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M., Zethelius B., Miftaraj M., McGuire D.K., Rosengren A., Gudbjörnsdóttir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379. 633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
21. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., Allen L.A., Chan M., Desai A.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019. 140(7). e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.
22. Patil V.C., Patil H.V., Shah K.B., Vasani J.D., Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2011. 2(4). 213-22. doi: 10.4103/0975-3583.89805.
23. Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russ. J. Cardiol.* 2019. 24(11). 42-7. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
24. Teupe C., Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure—difficulties with relaxation. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012. 97(2). 185-94. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.008.
25. Gu H., Liu Y., Mei S., Wang B., Sun G., Wang X. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in nonhuman primate model of dysmetabolism and diabetes. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. 15. 141. doi: 10.1186/s12872-015-0133-y.
26. Yazıcı D., Özben B., Yavuz D., Deyneli O., Aydın H., Tarcin O., Akalin S. Epicardial adipose tissue thickness in type 1 diabetic patients. *Endocrine.* 2011. 40(2). 250-5. doi: 10.1007/s12020-011-9478-x.
27. Lima-Martinez M.M., Paoli M., Rodney M., Balladares N., Contreras M., D'Marco L., Iacobellis G. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine.* 2016. 51(3). 448-55. doi: 10.1007/s12020-015-0710-y.
28. Seferović P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur. Heart J.* 2015. 36(27). 1718a-27c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
29. Holland D.J., Marwick T.H., Haluska B.A., Leano R., Hordern M.D., Hare J.L. et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2015. 101(13). 1061-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307391.
30. Cosyns B., Droogmans S., Hermot S., Degaillier C., Garbar C., Weytjens C. et al. Effect of streptozotocin-induced diabetes on myocardial blood flow reserve assessed by myocardial contrast echocardiography in rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 2008. 7. 26. doi: 10.1186/1475-2840-7-26.
31. Tadic M., Celic V., Cuspidi C., Ilic S., Pencic B., Radojkovic J., Ivanovic B. et al. Right heart mechanics in untreated normotensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. 28(3). 317. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.017.
32. Badano L.P., Boccia F., Muraru D., Bianco L.D., Peluso D., Bellu R., Zoppellaro G. et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2012. 20(1). 1-22. doi: 10.4250/jcu.2012.20.1.1.
33. Kobalava Zh.D., Medovchshikov V.V., Yeshniyazov N.B., Khasanova E.R. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russ. J. Cardiol.* 2019. 24(11). 98-111. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-98-111.
34. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska 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.

35. Holly G., Giuseppe C., Haruhiko A., Wilansky S., Carerj S., Gentile F. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. 23(4). 351-69. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015.
36. Sitia S., Tomasoni L., Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J. Cardiol.* 2010. 2(1). 1-5. doi: 10.4330/wjc.v2.i1.1.
37. Wu Victor Chien-Chia, Masaaki T., Kyoko O., Haruki N., Yoshitani H., Masahito T., Abe H. et al. Effect of through-plane and twisting motion on left ventricular strain calculation: direct comparison between two-dimensional and three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. 26(11). 1274-81. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.006.
38. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., Wilansky S., Carerj S., Gentile F. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. 23(4). 351-69. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015.
39. Enomoto M., Ishizu T., Seo Y., Kameda Y., Suzuki H., Shimano H. et al. Myocardial dysfunction identified by three-dimensional speckle tracking echocardiography in type 2 diabetes patients relates to complications of microangiopathy. *J. Cardiol.* 2016. 68(4). 282-7. doi: 10.1016/j.jcc.2016.03.007.
40. Liu Y.W., Su C.T., Sung J.M., Wang S.P.H., Su Y.R., Yang C.S. et al. Association of left ventricular longitudinal strain with mortality among stable hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. 9. 1564-74. doi: 10.2215/CJN.10671012.
41. Shepherd D.L., Nichols C.E., Croston T.L., McLaughlin S.L., Petrone A.B., Lewis S.E., Thapa D. et al. Early detection of cardiac dysfunction in the type 1 diabetic heart using speckle-tracking based strain imaging. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016. 90. 74-83. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.001.
42. Diamant M., Lamb H.J., Groeneveld Y., Ender E.L., Smit J.W.A., Bax J.J., Romijn J.A. et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. 42(2). 328-35. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00625-9.
43. Tillquist M.N., Maddox T.M. Update on diabetic cardiomyopathy: inches forward, miles to go. *Curr. Diab. Rep.* 2012. 12(3). 305-13. doi: 10.1007/s11892-012-0274-7.
44. Widya R.L., van der Meer R.W., Smit J.W.A., Rijzewijk L.J., Diamant M., Bax J.J., de Roos A. et al. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2013. 36(2). 457-62. doi: 10.2337/dc12-0474.
45. Daneshvar D., Wei J., Tolstrup K., Thomson L.E.J., Shuffelt C., Merz C.N.B. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques. *Am. Heart J.* 2010. 160(3). 394-404. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.040.
46. Pankiv V.I. Efficacy and pathogenetic justification for the use of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019. 15(7). 28-33. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186055.
47. Matsue Y., Suzuki M., Nakamura R., Abe M., Ono M., Yoshida S., Seya M. et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ. J.* 2011. 75(12). 2833-9. doi: 10.1253/circj.11-0754.
48. Ernande L., Audureau E., Jellis C.L., Bergerot C., Hene-gar C., Sawaki D., Czibik G. et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 70(14). 1704-16. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.792.
49. Ernande L., Bergerot C., Girerd N., Thibault H., David-sen E.S., Pignon-Blanc P.G., Amaz C. et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. 27(5). 479-88. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.001.
50. Kukharensko S.S., Yadrikhinskaya M.N., Shatskaya O.A., Drozdova E.N., Kudryashova A.L., Shestakova M.V., Dedov I.I. Isolated left ventricular diastolic dysfunction in diabetes mellitus: opinions change. *Probl. Endocrinol.* 2016. 62(6). 10-9. (in Russian). doi: 10.14341/probl201662610-19.
51. From A.M., Scott C.G., Chen H.H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. 55(4). 300-5. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.003.
52. Kadappu K.K., Boyd A., Eshoo S., Haluska B., Yeo A.E.T., Marwick T.H., Thomas L. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012. 13(12). 1016-23. doi: 10.1093/ehjci/jes084.
53. Kusunose K., Kwon D.H., Motoki H., Flamm S.D., Marwick T.H. Comparison of three-dimensional echocardiographic findings to those of magnetic resonance imaging for determination of left ventricular mass in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2013. 112(4). 604-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.04.028.
54. Shimizu I., Minamino T., Toko H., Okada S., Ikeda H., Yasuda N., Tateno K. et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J. Clin. Invest.* 2010. 120(5). 1506-14. doi: 10.1172/JCI40096.
55. Liu J.H., Chen Y., Yuen M., Zhen Z., Chan C.W., Lam K.S., Tse H.F. et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. 15. 22. doi: 10.1186/s12933-016-0333-5.
56. Goebel B., Gjesdal O., Kottke D., Otto S., Jung C., Lauten A. et al. Detection of irregular patterns of myocardial contraction in patients with hypertensive heart disease: a two-dimensional ultrasound speckle tracking study. *J. Hypertens.* 2011. 29(11). 2255-64. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834bdd09.
57. Stanton T., Leano R., Marwick T.H. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009. 2(5). 356-64. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
58. Zoppini G., Bergamini C., Bonapace S., Trombetta M., Mantovani A., Toffalini A., Lanzoni L. et al. Left ventricular chamber dilation and filling pressure may help to categorise patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018. 6(1). e000529. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000529.
59. Dei Cas A., Khan S.S., Butler J., Mentz R.J., Bonow R.O., Avogaro A., Tschoepe D. et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015. 3(2). 136-45. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.004.
60. Trachanas K., Sideris S., Aggeli C., Poulidakis E., Gatzoulis K., Tousoulis D., Kallikazaros I. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment. *Hellenic J. Cardiol.* 2014. 55. 411-21. PMID: 25243440.

Отримано/Received 25.08.2020

Рецензовано/Revised 01.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.10.2020 ■

Information about authors

Serhiyenko Alexandr, MD, Professor, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; tel.: +380 322 769496; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Serhiyenko Viktoriya, MD, PhD, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenvov@gmail.com; tel.: +380 322 769496; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

A.A. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetic cardiomyopathy: classification, instrumental diagnostic methods

Abstract. This review presents the international classification, analyzes in detail modern instrumental methods for the diagnosis of diabetic cardiomyopathy. In particular, the analysis was carried out of the features and diagnostic criteria of echocardiography, conventional Doppler echocardiography, tissue Doppler imaging, intravenous echocardiography using second-generation contrast agents, Doppler acoustic echocardiography, three-dimensional echocardiography, speckle tracking echocardiography, magnetic resonance imaging, cardiovascular magnetic resonance imaging, gradient echo magnetic resonance imaging, phase contrast magnetic resonance imaging, tagged magnetic resonance imaging, multi-slice computed tomography, radionuclide myocardial perfusion imaging using ECG-gated single-photon emission computed tomography and positron emission tomography. Diabetic cardiomyopathy occurs quite often and for a long time is asymptomatic, which requires dynamic monitoring and targeted examination for

early diagnosis. There are a number of informative instrumental methods of examination, which significantly expand the diagnostic possibilities and in a particular situation provide an opportunity to get an adequate picture of the cardiovascular system. Pathogenetically, diabetic cardiomyopathy is a metabolic myocardial dystrophy associated with impaired cell energy supply, protein synthesis, electrolyte exchange, micronutrient metabolism, redox processes, oxygen transport function of the blood. A significant role in its formation belongs to microangiopathies and hormonal disorders. Patients predominantly have dystrophic changes in the myocardium, which are joined by microvascular lesions with the development of clinical manifestations of non-coronary (non-atherosclerotic) ischemic heart disease, the onset of myocardial infarction not associated with coronary heart disease of atherosclerotic origin.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; instrumental methods of diagnosis; review

Сергиенко А.А., Сергиенко В.А.

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

Диабетическая кардиомиопатия: классификация, инструментальные методы диагностики

Резюме. В обзоре приведена международная классификация, подробно проанализированы современные инструментальные методы диагностики диабетической кардиомиопатии. В частности, проведен анализ особенностей проведения и диагностических критериев эхокардиографии, традиционной доплер-эхокардиографии, тканевой доплерографии, эхокардиографии с контрастированием контрастными агентами второго поколения, акустической доплер-эхокардиографии, трехмерной эхокардиографии, спекл-трекинг-эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, кардиоваскулярной магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансного томографически-градиентного эхо, фазово-контрастной магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной томографии с радиоактивным препаратом (меткой), мультиспиральной компьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, G-однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Диабетическая кардиомиопатия возникает довольно часто и длительное время имеет бессимптомный характер, что требует динамического наблюдения и прицельного обследования

с целью ее ранней диагностики. На сегодняшний день существует целый ряд информативных инструментальных методов обследования, которые существенно расширяют диагностические возможности и в конкретной ситуации дают возможность получить адекватную картину состояния сердечно-сосудистой системы. Патогенетически диабетическая кардиомиопатия — это обменная миокардиодистрофия, связанная с нарушением энергообеспечения клеток, синтеза белков, электролитного обмена, обмена микроэлементов, окислительно-восстановительных процессов, кислородно-транспортной функции крови. Значительная роль в ее формировании принадлежит микроангиопатии и дисгормональным расстройствам. У больных преобладают дистрофические изменения в миокарде, к которым присоединяются микрососудистые поражения с развитием клинических проявлений некоронарогенной (неатеросклеротической) ишемической болезни сердца, возникновением инфаркта миокарда, не связанного с ишемической болезнью сердца атеросклеротического происхождения.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая кардиомиопатия; инструментальные методы диагностики; обзор

Інсулінома: підходи до діагностики і тактика лікування

Резюме. Огляд літератури присвячений найпоширенішій функціонуючій нейроендокринній пухлині β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, яка характеризується неконтрольованою продукцією інсуліну. Патофізіологічні основи клінічних проявів пухлин із β-клітин острівців Лангерганса обумовлені гормональною активністю цих новоутворень. За відсутності підпорядкування фізіологічним механізмам, які регулюють гомеостаз рівня глюкози, β-клітинні аденоми призводять до розвитку стану хронічної гіпоглікемії. У зв'язку з тим, що симптоматологія інсуліноми виникає внаслідок гіперінсулінемії і гіпоглікемії, вираженість клінічних проявів захворювання в кожному окремому випадку свідчить про індивідуальну чутливість хворого до інсуліну і нестачі цукру крові. Переважна більшість інсулінопродукуючих пухлин підшлункової залози має розмір, який не перевищує 0,5–2 см в діаметрі, що створює труднощі їх виявлення під час операції. Так, у 20 % хворих при першій, а іноді і при другій і третій операціях не вдається виявити пухлину. Злоякісні інсуліноми трапляються в 10–15 % випадків, причому третина з них метастазують. Єдиним радикальним методом лікування інсуліноми залишається оперативне втручання. Консервативні методи лікування застосовуються лише у неоперабельних хворих, а також як засоби, що тимчасово усувають гіпоглікемію, та використовуються з метою підготовки хворого до оперативного лікування. Підкреслюється, що для успішного лікування хворих на ендогенний гіперінсулінізм необхідний комплексний командний підхід, який включає застосування сучасних методів візуалізації та використання високотехнологічних способів лікування.

Ключові слова: інсулінома; гіпоглікемія; гіперінсулінізм; пухлина підшлункової залози; огляд

Інсулінома — найпоширеніша функціонуюча нейроендокринна пухлина β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, яка характеризується неконтрольованою продукцією інсуліну. В результаті виникають напади гіпоглікемічних симптомів. Симптомокомплекс гіперінсулінізму в 1924 р. уперше описав американський лікар Сіл Харріс (Harris Seale).

У 1927 р. R.M. Wilder і співавт., досліджуючи екстракти пухлини хворого на інсуліному, виявили в них підвищений уміст інсуліну. У 1929 р. була вперше виконана успішна операція (Graham R.) з видалення інсулінопродукуючої пухлини підшлункової залози. Отже, потрібні були роки наполегливих досліджень, щоб описати клінічну картину захворювання, методи його діагностики та лікування. У літературі цю патологію йменують по-різному: інсулома, гіпоглікемічна хвороба, органічна гіпоглікемія, відносна гіпоглікемія,

гіперінсулінізм, інсуліносекретуюча інсулома, однак сьогодні загальноприйнятий термін «інсулінома».

Частота нових випадків (захворюваність) інсуліном становить у середньому 1–4 на 1 млн населення на рік [1–3]. Це новоутворення виявляється в основному в пацієнтів віком 26–55 років. Діти страждають від інсуліноми вкрай рідко. Інсуліноми можуть розвиватися у хворих різних вікових груп, проте пік захворюваності припадає на п'яте десятиліття життя, дещо частіше спостерігаються у жінок, в 10 % випадків мають множинний характер, у менше ніж 10 % випадків є злоякісними, а в 5–10 % випадків — асоційовані з синдромом МЕН I типу. Клінічні прояви інсуліном обумовлені автономною надмірною секрецією інсуліну, тобто відсутністю адекватного зниження рівня інсуліну у відповідь на гіпоглікемію [2–5]. У більшості випадків у клінічній картині домінують прояви нейроглікопенії, такі як не-

врологічна симптоматика (запаморочення, біль голови, амнезія, сплутаність свідомості, дезорієнтація), візуальні порушення (диплопія або розпливчастість контурів предметів), поведінкові розлади аж до розвитку гіпоглікемічної коми [6, 7].

У клінічній картині гіпоглікемічних станів виділяють симптоми надлишкової секреції катехоламінів: пітливість, тремор, дратівливість, слабкість, відчуття голоду, нудота, відчуття жару і страху [8–10]. Досить часто незначна вираженість симптомів гіпоглікемії та їх різноманітність призводять до діагностичних помилок і, як наслідок, до неправильного лікування. Так, хворі з органічним гіперінсулінізмом нерідко тривало і безуспішно лікуються у різних фахівців [11–13]. За даними різних авторів [15], помилкові діагнози встановлюються у 3/4 хворих на інсуліноми. Найчастіше серед помилкових діагнозів траплялися епілепсія (34 %), пухлина головного мозку (15 %), вегетосудинна дистонія (11 %), дієнцезальний синдром (9 %), а також психози і неврастенія (3 %) [14]. Інсуліноми протягом першого року діагностуються у менше ніж 10 % хворих; правильний діагноз встановлюють в основному при тривалості захворювання близько трьох років [15]. Таким чином, діагностика і лікування інсуліном залишаються складним завданням у практиці лікаря-ендокринолога.

Патофізіологічні основи клінічних проявів пухлин із β -клітин острівців Лангерганса обумовлені гормональною активністю цих новоутворень. За відсутності підпорядкування фізіологічним механізмам, які регулюють гомеостаз рівня глюкози, β -клітинні аденоми призводять до розвитку стану хронічної гіпоглікемії. У зв'язку з тим, що симптоматологія інсуліноми виникає внаслідок гіперінсулінемії і гіпоглікемії, вираженість клінічних проявів захворювання в кожному окремому випадку свідчить про індивідуальну чутливість хворого до інсуліну і нестачі цукру крові. Результати спостережень свідчать, що хворі по-різному переносять дефіцит глюкози в крові. Звідси впливає поліморфізм симптомів і домінування того чи іншого з них у загальному симптомокомплексі захворювання в окремих хворих. Відомо, що глюкоза крові необхідна для життєдіяльності всіх органів і тканин організму, особливо головного мозку. На функцію мозку витрачається приблизно 20 % усієї глюкози, що надходить в організм. На відміну від інших органів і тканин організму мозок не має запасів глюкози і не використовує як енергетичне джерело вільні жирні кислоти. Через припинення надходження в кору великих півкуль глюкози упродовж 5–7 хвилин у її клітинах відбуваються незворотні зміни і гинуть найбільш диференційовані елементи кори.

Виділяють дві групи симптомів, які розвиваються при гіпоглікемії. До першої групи включені запаморочення, слабкість, тремтіння, серцебиття, почуття голоду, підвищена збудливість. Розвиток цих симптомів пов'язують з реактивною гіперадrenalінемією. Такі розлади, як біль голови, порушення зору, сплутаність свідомості, атаксія, втрата свідомості, кома, об'єднані в другу групу. При поступовому розвитку симптомів гіпоглікемії домінують зміни, пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС), а при гострому виникнен-

ні гіпоглікемії — симптоми реактивної гіперадrenalінемії. В результаті зриву контрінсулярних механізмів і адаптаційних властивостей ЦНС у хворих на інсуліному розвивається гостра гіпоглікемія. Більшість авторів, розглядаючи клініку і симптоматологію інсуліноми, роблять акцент на прояви нападів гіпоглікемії, але не менш важливе значення має і вивчення симптомів, які спостерігаються в періоди між нападами, оскільки вони відображають негативний вплив хронічної гіпоглікемії на ЦНС [16].

Найхарактернішими ознаками інсуліноми є ожиріння і підвищення апетиту. Окремі дослідники розділяють всі симптоми, які спостерігаються при інсулінопродукуючих пухлинах підшлункової залози, на прояви латентного періоду і на ознаки періоду вираженої гіпоглікемії. Такий підхід вказує на періоди відносного благополуччя, які періодично змінюються клінічно вираженими проявами гіпоглікемії. У 1941 р. американський хірург Аллен Олдфайзер Уїплл описав триаду симптомів, які найповніше об'єднують різні аспекти клінічних проявів інсуліноми, а також результати дослідження рівня цукру крові в момент нападу гіпоглікемії. До цієї триади належать виникнення нападів спонтанної гіпоглікемії натще або через 2–3 години після їжі; зниження рівня цукру крові нижче 2,7 ммоль/л під час нападу; ліквідація нападу внутрішньовенним введенням глюкози або прийомом цукру [17].

У латентній фазі при гіперінсулінізмі, як і при інсуліномі, провідну роль відіграють нервово-психічні розлади. Неврологічна симптоматика при цьому захворюванні полягає в недостатності VII і XII пар черепно-мозкових нервів за центральним типом, асиметрії сухожильних, нерівномірності або зниженні черевних рефлексів. У хворих можуть спостерігатися симптоми пірамідної недостатності без патологічних рефлексів, а також порушення чутливості, які полягають у появі зон шкірної гіпералгезії [18].

Неврологічний аналіз показує, що ліва півкуля головного мозку більш чутлива до гіпоглікемічних станів. Цим можна пояснити більшу частоту її уражень порівняно з правою. За тяжкого перебігу захворювання спостерігаються симптоми поєданого залучення в патологічний процес обох півкуль. Загалом неврологічні розлади в період між нападами гіпоглікемії у хворих на інсуліному характеризуються поліморфізмом і відсутністю будь-яких симптомів, притаманних цьому захворюванню. Ступінь цих уражень відображає індивідуальну чутливість нервових клітин організму до рівня глюкози крові і свідчить про тяжкість хвороби. Отже, вирішальне значення в розвитку розладів психіки має не тривалість, а тяжкість захворювання, що залежить від індивідуальної чутливості хворого до низького рівня глюкози крові і вираженості компенсаторних механізмів.

У хворих на електроенцефалограмах, записаних поза нападами гіпоглікемії (натще або після сніданку), виявляють локальні гострі хвилі й розряди гострих хвиль, а під час нападу гіпоглікемії, крім описаних змін, виникає високовольтна повільна активність, яка у більшості хворих на висоті нападу займає всю протяжність запису [19].

Одним із постійних симптомів, характерних для інсуліноми, вважають почуття голоду. У більшості хворих відзначається підвищений апетит з вираженим почуттям голоду перед нападом. У половини з них відзначається надлишок маси тіла (від 10 до 80 %) внаслідок частого прийому їжі (здебільшого вуглеводів). Слід підкреслити, що деякі пацієнти можуть споживати до 1 кг і більше цукру або цукерок на добу. Однак у частини хворих, навпаки, виникає огида до їжі, вони потребують внутрішньовенного введення глюкози і білкових гідролізатів через виснаження. Таким чином, ані підвищений апетит, ані почуття голоду не можна вважати характерними для даного захворювання, хоча ці симптоми можуть спостерігатися в окремих випадках. Ціннішою в діагностичному відношенні є вказівка хворого на носіння з собою солодкого (цукерки, здобні борошняні вироби, цукор). У деяких хворих через певний час виникає відраза до такої їжі, але вони не можуть відмовитися від її прийому [20].

Нераціональне харчування поступово призводить до збільшення маси тіла і навіть до ожиріння. Однак надлишок маси тіла відзначається не в усіх хворих, у деяких із них індекс маси тіла залишається нормальним і навіть нижче від норми. Схуднення частіше відзначається у хворих, апетит яких був знижений, а також у пацієток, які відчувають відразу до їжі. У деяких хворих спостерігається м'язовий біль, який багато авторів пов'язують з розвитком різних дегенеративних процесів у м'язовій тканині та заміщенням її сполучною тканиною [21].

Розрізняють два найважливіших етапи оцінки інсуліноми. По-перше, встановити діагноз за допомогою біохімічних тестів (за умов високої клінічної підозри), а по-друге, локалізувати пухлину.

При обстеженні хворих з інсуліномою слід з'ясувати час виникнення нападу, його зв'язок із прийомом їжі. Розвиток гіпоглікемічного нападу в ранкові години, а також у разі пропуску чергового прийому їжі, при фізичному і психічному напруженні, у жінок — напередодні менструації свідчить на користь інсуліноми. Клінічні методи дослідження в діагностиці інсуліноми не відіграють суттєвої ролі внаслідок малих розмірів пухлини. Важливе значення в діагностиці інсуліноми мають функціонально-діагностичні тести. Під час дослідження рівня цукру крові натще до лікування виявляють його зниження менше 3,0 ммоль/л у переважній більшості хворих. Однак слід зазначити, що в одного і того ж хворого в різні дні рівень цукру крові доволі варіабельний. При визначенні рівня інсуліну в сироватці крові натще відзначається підвищення його вмісту у переважній більшості хворих, однак в деяких випадках при повторних дослідженнях спостерігаються і нормальні його значення. Такі коливання рівня цукру та інсуліну крові натще можна пов'язати з неоднаковою гормональною активністю інсуліноми в різні дні, а також із вираженістю контрінсулярних механізмів.

Дослідження добового глікемічного профілю на тлі звичайної дієти у хворих дозволяє виділити осіб, у яких рівень цукру крові протягом доби досить стійко тримається нижче від нормальних цифр (менше

3,3 ммоль/л) і частіше розвиваються клінічно виражені гіпоглікемічні стани. Тому в багатьох випадках результати дослідження рівнів цукру крові протягом доби дають можливість оцінити характер клінічного перебігу захворювання. Проба з голодуванням є найбільш інформативною при встановленні діагнозу інсуліноми. Під час проведення проби з голодуванням у більшості хворих гіпоглікемічний напад розвивається протягом 7–24 годин після початку голодування. Цукор крові при цьому знижується в середньому до 1,1 ммоль/л. Напад гіпоглікемії розвивається в усіх хворих при проведенні проби з голодуванням, хоча і в різний час.

Переважає більшість інсулінопродукуючих пухлин підшлункової залози має розмір, який не перевищує 0,5–2 см в діаметрі, що створює труднощі їх виявлення під час операції. Так, у 20 % хворих при першій, а іноді і при другій і третій операціях не вдається виявити пухлину [22]. Злоякісні інсуліноми трапляються в 10–15 % випадків, причому третина з них метастазують [23].

Комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням найчастіше використовується як початковий неінвазивний тест [24]. КТ дозволяє виявити від 70 до 80 % випадків інсуліноми. Ультразвукове дослідження (УЗД) надає можливість встановити діагноз інсуліноми лише в окремих випадках. Магнітно-резонансна томографія дозволяє діагностувати до 85 % інсуліном [25]. Складнощі локалізації інсуліном та їх невеликі розміри створюють труднощі виявлення за допомогою КТ. Подібні пухлини, які розташовані в товщі підшлункової залози, не змінюють її конфігурації, а за коефіцієнтом поглинання рентгенівських променів не відрізняються від нормальної тканини залози, що ускладнює їх визначення. Надійність методу становить 50–60 %. У деяких випадках вдаються до катетеризації портальної системи з метою визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) у венах різних відділів підшлункової залози. Про локалізацію функціонуючого новоутворення можна судити за максимальним значенням ІРІ [26].

УЗД у діагностиці інсуліном не отримала значного поширення через надлишкову масу тіла у переважній більшості хворих, оскільки жировий прошарок є вагомою перешкодою для ультразвукової хвилі.

У 80–95 % хворих на інсуліноми топічна діагностика за допомогою сучасних методів дослідження дозволяє до проведення операції встановити локалізацію, розмір, поширеність і злоякісність (метастази) пухлинного процесу. Диференціальна діагностика інсуліноми проводиться з непанкреатичними пухлинами (пухлини печінки, надниркових залоз, різні мезенхімами). При всіх цих пухлинах спостерігаються гіпоглікемії. Непанкреатичні пухлини відрізняються від інсуліном великими розмірами (1000–2000 г). Такі розміри мають пухлини печінки, кори надниркових залоз і різні мезенхімами. Подібного розміру новоутворення легко виявляються при фізикальних або звичайних рентгенологічних методах дослідження.

При підозрі на інсуліному за умов негативних неінвазивних досліджень сучасні настанови рекомендують розглянути такі інвазивні тести, як ендоскопічна ультрасонографія або селективний тест на стимуляцію ар-

теріального кальцію із забором крові з печінкових вен. Ендоскопічна ультрасонографія має чутливість від 70 до 95 % і перевершує КТ за можливістю локалізації [27–29]. Селективний тест на стимуляцію артеріального кальцію має чутливість 93 % для виявлення інсуліноми і може бути проведений, коли інші дослідження візуалізації є негативними, або у пацієнтів із синдромом МЕН1.

Єдиним радикальним методом лікування інсуліноми залишається оперативне втручання. Консервативні методи лікування застосовуються лише у неоперабельних хворих, а також як засоби, що тимчасово усувають гіпоглікемію, і використовуються з метою підготовки хворого до оперативного лікування. Консервативна терапія при інсуліномі включає ліквідацію та профілактику гіпоглікемічних станів і вплив на пухлинний процес. Для цього використовують різні гіперглікемічні засоби. До традиційних гіперглікемічних препаратів належать адреналін і норадреналін, глюкагон, глюкокортикоїди.

Виконання хірургічних операцій на підшлунковій залозі ускладнюють її анатомічні особливості, розташування у важкодоступній ділянці, поблизу життєво важливих органів, великих нервових сплетень. Завдяки відповідній передопераційній підготовці, вибору найбільш раціонального методу знеболювання, мінімальної травматичності маніпуляцій при пошуках і видаленні пухлини, проведенню профілактичних і лікувальних заходів у післяопераційному періоді вдається зменшити ризик хірургічного втручання.

Отже, для успішного лікування хворих на ендогенний гіперінсулінізм необхідний комплексний командний підхід, який включає застосування сучасних методів візуалізації та використання високотехнологічних способів лікування.

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

Список літератури

- Oberg K., Eriksson B. *Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. 19(5). 753-781. doi: 10.1016/j.bpg.2005.06.002.
- Chang F., Chandra A., Culora G. et al. *Cytologic diagnosis of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a review. Diagn. Cytopathol.* 2006. 34(9). 649-658. doi: 10.1002/dc.20503.
- Khacimova L.S., Karonova T.L., Tsoy U.A., Ianevskaja L.G., Grineva E.N. *Insulinoma: diagnostic features and treatment management. Problems of Endocrinology.* 2017. 63(4). 212-218. (in Russian). doi: 10.14341/probl2017634212-218.
- Sotoudehmanesh R., Hedayat A., Shirazjan N. et al. *Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. Endocrine.* 2007. 31(3). 238-241. PMID: 17906369.
- Oberg K. *Pancreatic endocrine tumors. Semin. Oncol.* 2010. 37(6). 594-618. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.
- Metz D.C., Jensen R.T. *Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology.* 2008. 135(5). 1469-1492. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- Vanderveen K., Grant C. *Insulinoma. Cancer Treat. Res.* 2010. 153. 235-252. doi: 10.1007/978-1-4419-0857-5_13.
- Guettier J.M., Gorden P. *Insulin secretion and insulin-producing tumors. Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2010. 5(2). 217-227. doi: 10.1586/eem.09.83.
- De Herder W.W., Niederle B., Scazecz J.Y. et al. *Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology.* 2006. 84(3). 183-188. doi: 10.1159/000098010.
- Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. et al. *Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. J. Surg. Oncol.* 2011. 103(2). 169-174. doi: 10.1002/jso.21773.
- De Herder W.W., Niederle B., Scazecz J.-Y. et al. *Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. Neuroendocrinology.* 2007. 84(3). 183-188. doi: 10.1159/000098010.
- Mathur A., Gorden P., Libutti S.K. *Insulinoma. Surg. Clin. North Am.* 2009. 89(5). 1105-1121. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.009.
- Marsk R., Jonas E., Rasmussen F., Naslund E. *Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. Diabetologia.* 2010. 53(11). 2307-2311. doi: 10.1007/s00125-010-1798-5.
- Patti M.E., Goldfine A.B. *Hypoglycaemia following gastric bypass surgery-diabetes remission in the extreme? Diabetologia.* 2010. 53(11). 2276-2279. doi: 10.1007/s00125-010-1884-8.
- Kulke M.H., Anthony L.B., Bushnell D.L. et al. *NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas.* 2010. 39(6). 735-752. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebbb168.
- Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(3). 709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
- Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. et al. *ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology.* 2012. 95(2). 98-119. doi: 10.1159/000335591.
- Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R. et al. *NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. Pancreas.* 2010. 39(6). 713-734. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.
- Kandaswamy L., Raghavan R., Pappachan J.M. *Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. Endocrine.* 2016. 53(1). 47-57. doi: 10.1007/s12020-016-0902-0.
- Shin J.J., Gorden P., Libutti S.K. *Insulinoma: pathophysiology, localization and management. Future Oncol.* 2010. 6(2). 229-37. doi: 10.2217/fon.09.165.
- ASGE Standards of Practice Committee. Eloubeidi M.A., Decker G.A., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., Evans J.A. et al. *The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. Gastrointest Endosc.* 2016. 83(1). 17-28. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.009.
- Luo Y., Pan Q., Yao S., Yu M., Wu W., Xue H. et al. *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. J. Nucl. Med.* 2016. 57(5). 715-20. doi: 10.2967/jnumed.115.167445.
- Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D.K., Capdevila J., Caplin M. et al. *Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology.* 2016. 103(2). 153-71. doi: 10.1159/000443171.

24. Câmara-de-Souza A.B., Toyoshima M.T.K., Giannela M.L., Freire D.S., Camacho C.P., Lourenço D.M. et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatology*. 2018. 18(3). 298-303. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.009.

25. Kunz P.L., Reidy-Lagunes D., Anthony L.B., Bertino E.M., Brendtro K., Chan J.A. et al. North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013. 42(4). 557-77. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.

26. Liang M., Jiang J., Dai H., Hong X., Han X., Cong L. et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review. *BMC Surg*. 2018. 18(1). 44. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0376-5>.

27. Belfiori G., Wiese D., Partelli S., Wchter S., Maurer E., Crippa S. et al. Minimally Invasive Versus Open Treatment for Benign Sporadic Insulinoma Comparison of Short-Term and Long-Term

Outcomes. *World J. Surg*. 2018. 42(10). 3223-3230. doi: 10.1007/s00268-018-4628-4.

28. Dąbkowski K., Gajewska P., Walter K., Londzin-Olesik M., Bialek A., Andrysiak-Mammos E. et al. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. *Endokrynol. Pol*. 2017. 68(4). 472-479. doi: 10.5603/EP.2017.0053.

29. Mujica-Mota R., Varley-Campbell J., Tikhonova I., Cooper C., Griffin E., Haasova M. et al. Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess*. 2018 Sep. 22(49). 1-326. doi: 10.3310/hta22490.

Отримано/Received 06.08.2020

Рецензовано/Revised 29.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.11.2020 ■

Information about author

Zaitsev Marko, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com; contact phone: + 380734832104

M.A. Zaitsev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Insulinoma: approaches to diagnosis and treatment

Abstract. A review of the literature deals with the most common functioning neuroendocrine tumor of β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas, which is characterized by uncontrolled insulin production. Pathophysiological basis of clinical manifestations of tumors from β -cells of the islets of Langerhans are due to the hormonal activity of these tumors. In the absence of subordination to the physiological mechanisms that regulate glucose homeostasis, β -cell adenomas lead to the development of chronic hypoglycemia. Taking into consideration that the symptoms of insulinoma occur due to hyperinsulinemia and hypoglycemia, the severity of clinical manifestations of the disease in each case indicates the individual sensitivity of the patient to insulin and low blood sugar. The vast majority of insulin-producing tumors of the pancreas have a size that does not exceed 0.5–2 cm in diameter,

which makes it difficult to detect them during surgery. Thus, in 20 % of patients with the first, and sometimes with the second and third operations, it is not possible to detect tumor. Malignant insulinomas occur in 10–15 % of cases, and a third of them metastasize. The only radical treatment for insulinoma is surgery. Conservative treatments are used only in inoperable patients, as well as the means that temporarily eliminate hypoglycemia and are used to prepare the patient for surgical treatment. It is emphasized that the successful treatment of patients with endogenous hyperinsulinism requires a comprehensive team approach, which includes the use of modern imaging techniques and high-tech treatments.

Keywords: insulinoma; hypoglycemia; hyperinsulinism; pancreatic tumor; review

Зайцев М.А.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Инсулинома: подходы к диагностике и тактика лечения

Резюме. Обзор литературы посвящен распространенной функционирующей нейроэндокринной опухоли β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, которая характеризуется неконтролируемой продукцией инсулина. Патологические основы клинических проявлений опухолей из β -клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. При отсутствии подчинения физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз уровня глюкозы, β -клеточные аденомы приводят к развитию состояния хронической гипогликемии. В связи с тем, что симптоматология инсулиномы возникает вследствие гиперинсулинемии и гипогликемии, выраженность клинических проявлений заболевания в каждом отдельном случае свидетельствует об индивидуальной чувствительности больного к инсулину и недостатку сахара крови. Подавляющее большинство инсулинопродуцирующих опухолей поджелудочной железы имеет размер, не превышающий 0,5–2 см в

диаметре, что создает трудности их обнаружения во время операции. Так, у 20 % больных при первой, а иногда и при второй и третьей операциях не удается выявить опухоль. Злокачественные инсулиномы встречаются в 10–15 % случаев, причем треть из них метастазируют. Единственным радикальным методом лечения инсулиномы остается оперативное вмешательство. Консервативные методы лечения применяются только у неоперабельных больных, а также как средства, временно устраняющие гипогликемию, и используются для подготовки больного к оперативному лечению. Подчеркивается, что для успешного лечения больных с эндогенным гиперинсулинизмом необходим комплексный командный подход, включающий применение современных методов визуализации и использование высокотехнологичных способов лечения.

Ключевые слова: инсулинома; гипогликемия; гиперинсулинизм; опухоль поджелудочной железы; обзор

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В., Ліщук О.З., Козловська Х.Ю.

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

COVID-19: новий етіологічний фактор хвороби Грейвса?

Резюме. Коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 швидко набула статусу пандемії та вразила мільйони людей у всьому світі. Незважаючи на те, що основною мішенню коронавірусу є дихальна система, науковців усе більше турбує проблема ураження COVID-19 інших органів і систем. Оскільки рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу, через які коронавірус потрапляє у клітини, були виявлені на щитоподібній залозі, існує висока ймовірність ураження даного органа. Останнім часом надходить усе більше повідомлень про розвиток підгострого тиреоїдиту та хвороби Грейвса після перенесеного COVID-19. У нашій клінічній практиці ми зіштовхнулися із випадком вперше виниклої хвороби Грейвса та маніфестного тиреотоксикозу після перенесеного коронавірусу, який вдалося ліквідувати лише призначенням тиреостатиків і глюкокортикостероїдів. Через півроку у пацієнтки відбулася реінфекція COVID-19, після чого розвинувся рецидив хвороби Грейвса із маніфестацією тиреотоксикозу та розвитком ендокринної офтальмопатії. Автори припускають, що, оскільки коронавірус змінює імунологічну толерантність в організмі людини, він має здатність запускати автоімунні механізми, що провокує автоагресію проти різних органів і систем. Одним з таких проявів і є хвороба Грейвса, початок та маніфестація якої може виникати після інфікування або реінфікування COVID-19. Клінічний випадок описує пацієнтку без попередньої тиреоїдної патології, у якої коронавірусна інфекція стала тригером для розвитку хвороби Грейвса із маніфестним тиреотоксикозом тяжкого перебігу, що потребувало призначення глюкокортикостероїдів. Повторне інфікування COVID-19 через півроку після першого зараження призвело до рецидиву автоімунного захворювання та потреби посилення антитиреоїдної терапії. Окрім того, реінфекція викликала розвиток ендокринної офтальмопатії, якої не було на початку хвороби Грейвса.

Ключові слова: хвороба Грейвса; COVID-19; тиреотоксикоз; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту 2; реінфекція, рецидив

Вступ

У березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила SARS-CoV-2 світовою пандемією. На даний час уже близько 28,8 млн людей інфікувалися коронавірусом [1]. Доведено, що найбільш чутливими категоріями є люди старшого віку, вагітні та люди із хронічними хворобами, такими як серцева недостатність, бронхіальна астма й онкологічні захворювання [2].

Попри велику кількість досліджень, залишається до кінця невідомим, які патогенетичні механізми супроводжують дану інфекцію та які наслідки в майбутньому чекають на тих, хто видужав від неї. Припускається,

що основним механізмом потрапляння коронавірусу в клітини організму є рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) [3, 4]. Найбільша кількість вищезгаданих рецепторів розташовується в тонкій кишці, легенях, нирках, серці та жировій тканині, зокрема у щитоподібній залозі (ЩЗ) [5]. Тому логічно припустити, що не лише дихальна система може бути мішенню для коронавірусу, але й інші вищеперераховані органи.

На сьогодні активно вивчається роль інтегрину $\alpha\beta 3$ у зв'язуванні коронавірусу та його потраплянні у клітини-мішені. Інтегрини являють собою групу ге-

терогенних системних білків, які відповідають за взаємодію між клітинами та позаклітинними протеїнами, зокрема, вони можуть зв'язуватися із рецепторами до ACE-2 [3, 6, 7]. Інтегрин $\alpha\beta_3$ має на своїй поверхні рецептори до гормонів ЩЗ, зокрема тироксину (T_4) [8], які модулюють експресію генів, відповідальних за синтез інтегрину β_3 . Тому існує гіпотеза, що гормони ЩЗ за рахунок впливу на синтез інтегрину $\alpha\beta_3$ сприяють потраплянню коронавірусу в органи-мішені. Отже, пацієнти із тиреотоксикозом знаходяться в групі ризику з інфікування SARS-Cov-2 [9].

Найчастіше ураження ЩЗ вірусною інфекцією перебігає у вигляді так званого підгострого тиреоїдиту. Він характеризується руйнуванням тиреоцитів і виникненням транзиторного тиреотоксикозу [10, 11]. Найчастіше захворювання спричиняється інфекціями з верхніх дихальних шляхів, у тому числі вірусом грипу, аденовірусом, вірусом Коксакі, Епштейна — Барр та цитомегаловірусом [1]. У зв'язку із значним поширенням SARS-CoV-2 увагу вчених привернула проблема ураження ЩЗ. Нещодавні дослідження вчених з Італії показали, що із 85 госпіталізованих хворих з приводу коронавірусної інфекції у 15 % було виявлено тиреотоксикоз, тоді як за аналогічний період часу у 2019 році лише один пацієнт із 78 госпіталізованих мав підвищення рівня тиреоїдних гормонів [12]. В іншому дослідженні спостерігалися схожі результати: серед 287 пацієнтів, госпіталізованих з приводу коронавірусу, у 20,2 % рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був нижче референтних значень, що підтверджує наявність тиреотоксикозу. Крім того, тяжкість тиреотоксикозу прямо корелювала із рівнем інтерлейкіну-6, який є одним із маркерів ступеня тяжкості запалення та дихальних розладів при коронавірусі [13, 14].

Останнім часом надходить усе більше повідомлень про те, що COVID-19 може порушувати імунологічну толерантність в організмі за допомогою декількох механізмів: молекулярної мімікрії, епітопного поширення Т-клітин або спонтанної активації CD-8-клітин [15]. У літературі вже описані випадки виникнення синдрому Гійєна — Барре [16–18], автоімунної гемолітичної анемії, імунної тромбоцитопенічної пурпури [19] та синдрому Кавасаки [20–22] під час або після коронавірусної інфекції.

Основною причиною виникнення тиреотоксикозу є хвороба Грейвса, поширеність якої становить $> 1\%$ у світовій популяції [23]. Патогенетичним механізмом даного захворювання є стимуляція ЩЗ антитілами до рецепторів ТТГ, що викликає синдром тиреотоксикозу. На даний час повідомляється як про все більшу кількість випадків рецидиву хвороби Грейвса після перенесеної коронавірусної інфекції, так і про виникнення захворювання у пацієнтів без попередньої тиреоїдної патології [24, 25].

Опис клінічного випадку

Двадцятидворічна жінка звернулася зі скаргами на серцебиття, тремтіння рук, м'язову слабкість, підвищену тривожність та безсоння. З анамнезу відомо, що у квітні 2020 року пацієнтка перенесла COVID-19, під-

тверджений позитивним ПЛР-тестом. Захворювання тривало впродовж трьох тижнів та супроводжувалося підвищеною температурою тіла до $38,0^\circ\text{C}$ та загальною слабкістю, болем у м'язах і кашлем. Пацієнтка приймала парацетамол симптоматично для зниження температури. Через 2–3 тижні після отримання негативного результату ПЛР-тесту пацієнтка почала невмотивовано відчувати пришвидшене серцебиття, м'язову слабкість, тремор рук, стала тривожною, через що звернулася за медичною допомогою на кафедру ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. При об'єктивному огляді: ріст — 1,68 м, маса тіла — 52 кг, пацієнтка тривожна, збуджена, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 110 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) — 110/79 мм рт.ст., тони серця гучні, ритмічні, частота дихання (ЧД) — 18/хв, дихання везикулярне, тремор верхніх кінцівок. Очні симптоми негативні. При лабораторному дослідженні було виявлено лімфоцитоз (48 %) та підвищення швидкості осідання еритроцитів (25 мм/год), які найвірогідніше пов'язані із перенесеним коронавірусом. Гормональне обстеження показало значне зниження рівня ТТГ $< 0,0101$ мкМО/л (норма — 0,4–4,0 мкМО/л), підвищення рівнів вільного трийодтироніну (vT_3) до 12,55 пг/мл (норма — 2,0–4,4 пг/мл) та вільного тироксину (vT_4) до 17,77 пг/мл (норма — 0,93–1,77 пг/мл), збільшення тиреоглобуліну (ТГ) — 421,5 мкОД/мл (норма — 3,5–77,0 мкОД/л) та підвищення рівня антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ) — 32,72 МО/л (норма $< 1,58$ МО/л). При проведенні ультразвукового обстеження ЩЗ було виявлено гіпоехогенність паренхіми, збільшення загального об'єму залози до $35,2\text{ см}^3$ (вікова норма — $7,88\text{--}16,0\text{ см}^3$).

Враховуючи усі дані, був поставлений діагноз «хвороба Грейвса, маніфестний тиреотоксикоз тяжкого ступеня, декомпенсований перебіг». Пацієнтці була призначена медикаментозна терапія: анти tireoїдні препарати (тирозол) по 10 мг 4 рази на день та β -блокатори (біспролол) по 2,5 мг 1 раз на день, седативні фітопрепарати, вітамінотерапія.

Через 2 тижні пацієнтка повторно звернулася за медичною допомогою у зв'язку з відсутністю ефекту призначеної терапії. Для зменшення симптомів тиреотоксикозу пацієнтці до раніше призначеної терапії було призначено глюкокортикостероїди — метилпреднізолон 12 мг/добу у 2 прийоми.

Через 2 місяці після початку прийому даної терапії пацієнтка відчувала покращення: зменшилося серцебиття та м'язова слабкість, припинилося безсоння. Об'єктивно: пацієнтка спокійна, ЧСС — 84 уд/хв, АТ — 115/75 мм рт.ст., тони серця гучні, ритмічні, ЧД — 16/хв, дихання везикулярне, незначний тремор рук. Результати гормонального обстеження: ТТГ — 0,12 мкМО/л, vT_3 — 5,32 пг/мл, vT_4 — 5,45 пг/мл. АТ-рТТГ — 12,72 МО/л. Печінкові проби та показники загального аналізу крові були у межах референтних значень.

У зв'язку з покращенням стану було вирішено зменшити дозу анти tireoїдного препарату поступово до 20 мг/добу, метилпреднізолону — до 4 мг/добу, β -блокатора — до 1,25 мг.

Після двох тижнів пацієнтка з'явилася для повторного огляду, на якому повідомила про покращення самопочуття, зниження відчуття тривожності та відсутність тремору. При огляді: пацієнтка спокійна, ЧСС — 78 уд/хв, АТ — 112/76 мм рт.ст., тони серця гучні, ритмічні, ЧД — 19/хв, дихання везикулярне. У зв'язку з поліпшенням стану хворої їй було знову знижено дозу антигипертензивного препарату до 10 мг/добу, β -блокатора — до 0,625 мг/добу, а глюкокортикостероїд повністю відмінено відповідно до схеми.

При останньому огляді пацієнтка (через 1,5 місяця після попереднього) не висловлювала особливих скарг. Результати гормонального обстеження: ТТГ — 2,89 мкМО/л, vT_3 — 4,01 пг/мл, vT_4 — 1,56 пг/мл, АТ-рТТГ — 4,2 МО/л. Стан пацієнтки значно покращився, функція ЩЗ була майже компенсована. Дозу антигипертензивного препарату було зменшено до 5 мг/добу із плануванням відмінити впродовж 1–2 міс., а β -блокатор повністю відмінено.

На початку листопада пацієнтка повторно звернулася за лікарською допомогою. Вона повідомила, що у середині жовтня почала відчувати загальну слабкість, у неї розвинулося підвищення температури до 37,5 °С, вона втратила відчуття смаку та нюху. ПЛР-тест на COVID-19 був позитивний (ПЛР-тест від 19.10.2020), тобто пацієнтка повторно захворіла на коронавірусну інфекцію.

На фоні вірусної інфекції у неї почали наростати симптоми тиреотоксикозу: тремор рук, пришвидшене серцебиття, відчуття піску в очах, сльозотеча. При об'єктивному огляді: пацієнтка збуджена, тремор верхніх кінцівок, ЧСС — 120 уд/хв, АТ — 105/70 мм рт.ст., тони серця гучні, ритмічні, ЧД — 20/хв, дихання везикулярне. Позитивні очні симптоми Кохера та Мебіуса. При гормональному обстеженні було виявлено: ТТГ < 0,010 мкМО/л, vT_4 — 2,97 пг/мл, АТ-рТТГ — 9,54 МО/мл. Тобто у пацієнтки відбувся рецидив хвороби Грейвса із маніфестним тиреотоксикозом і розвитком ендокринної офтальмопатії. Пацієнтці було збільшено дозу антигипертензивного препарату до 30 мг/добу та відновлено прийом β -блокатора 1,25 мг 1 раз на день. Триває лікування та спостереження за пацієнткою.

Висновки

Оскільки коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 набула статусу пандемії, увагу вчених все більше привертає її вплив не лише на легені, але й на інші органи, в тому числі щитоподібну залозу. Тиреоїдні гормони, експресуючи свої рецептори на інтегринах, підвищують потрапляння коронавірусу в клітини-мішені, в тому числі і щитоподібну залозу, яка має на своїй поверхні рецептори до ACE-2.

Клінічний випадок описує пацієнтку без попередньої тиреоїдної патології, у якої коронавірусна інфекція стала тригером для розвитку хвороби Грейвса із маніфестним тиреотоксикозом тяжкого перебігу, що потребувало призначення глюкокортикостероїдів. Повторне інфікування COVID-19 через півроку після першого зараження призвело до рецидиву автоімунного захворювання та потреби посилення антигипертензивної

терапії. Окрім того, реінфекція викликала розвиток ендокринної офтальмопатії, якої не було на початку хвороби Грейвса.

Ми припускаємо, що COVID-19 здатний активувати надмірну імунну відповідь, стимулюючи розвиток автоімунних захворювань у пацієнтів без попередньої патології та загострюючи наявні порушення в імунній системі. Саме тому пацієнти із захворюваннями щитоподібної залози автоімунного генезу, які захворіли на коронавірусну інфекцію, повинні слідкувати за вираженістю клінічних симптомів тиреотоксикозу, а при ознаках декомпенсації звертатися за лікарською допомогою. В умовах COVID-19 та карантинних заходів консультації пацієнтів даної категорії при потребі можуть відбуватися дистанційно, проте бажано лише через відеозв'язок, оскільки вираженість клінічних проявів та ефективність лікування тиреотоксикозу потрібно оцінювати не лише за лабораторними показниками, але й за допомогою об'єктивного огляду пацієнта.

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

Список літератури

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease. 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020. 7. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
3. Reguera J., Mudgal G., Santiago C., Casanovas J.M. A structural view of coronavirus-receptor interactions. *Virus Res.* 2014. 194. 3-15. doi. 10.1016/j.virusres.2014.10.005.
4. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020. 367(6485). 1444-1448. Doi: 10.1126/science.abb2762.
5. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty.* 2020. 1-7. Doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
6. Plow E.F., Haas T.A., Zhang L., Loftus J., Smith J.W. Ligand binding to integrins. *J. Biol. Chem.* 2000. 275(29). 21785-21788. <https://doi.org/10.1074/jbc.R000003200>.
7. Xiong J.P., Goodman S.L., Arnaout M.A. Purification, analysis, and crystal structure of integrins. *Methods Enzymol.* 2007. 426. 307-336. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(07\)26014-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(07)26014-8).
8. Davis P.J., Goglia F., Leonard J.L. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12(2). 111-121. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.205>.
9. Davis P.J., Lin H.Y., Herbergs A., Keating K.A., Mousa S.A. Coronaviruses and Integrin $\alpha\beta 3$: Does Thyroid Hormone Modify the Relationship? *Endocrine Research.* 2020. 45(3). 210-5. Doi: 10.1080/07435800.2020.1767127.
10. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D., Covelli D., Mantovani G., Muscatello A. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *The Lancet Diabet. Endocrinol.* 2020. 8(9). 739-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7).

11. Desai R., Hober D. *Viruses and thyroiditis: an update.* *Virology*. 2009. 6. 5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
12. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. *Hyperthyroidism.* *Lancet*. 2016. 388. 906-918. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
13. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. *Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study.* *Eur. J. Endocrinol.* 2020. 183(4). 381-7. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
14. Wang H., Luo S., Shen Y., Li M., Zhang Z., Dong Y. *Multiple enzyme release, inflammation storm and hypercoagulability are prominent indicators for disease progression in COVID-19: a multi-centered, correlation study with CT imaging score.* 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544837>.
15. Pacheco Y., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Chang C., Gershwin M.E., Anaya J.M. *Bystander activation and autoimmunity.* *Journal of autoimmunity.* 2019. 103. 102301. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.06.012>.
16. Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al. *Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection.* *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2020. 7(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>.
17. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. *Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2.* *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2574-2576. DOI: 10.1056/NEJMc2009191.
18. Virani A., Rabold E., Hanson T. et al. *Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection.* *IDCases.* 2020. e00771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>.
19. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrés E. *Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19.* *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(18). e43.
20. Nathan N., Prevost B., Corvol H. *Atypical presentation of COVID-19 in young infants.* *Lancet.* 2020. 395(10235). 1481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30980-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30980-6).
21. Jones V.G., Mills M., Suarez D. et al. *COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case.* *Hospital Pediatrics.* 2020. 10(6). 537-40. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>.
22. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. *An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.* *Lancet.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
23. Smith T.J., Hegedus L. *Graves' disease.* *N. Engl. J. Med.* 2020. 375(16). 1552-1565. <https://doi.org/10.1056/nejmra1510030>.
24. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. *SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19.* *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(10). 1527-1528. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>.
25. Jiménez-Blanco S., Pla-Peris B., Marazuela M. *COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism?* *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 1-2. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01440-0>.

Отримано/Received 01.10.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2020 ■

Information about authorsAlina Urbanovych, DM, Professor at the Department of endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>Laniush Fedir, MD, Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: laniushfedir@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0891-2082>Lishchuk Orysia, MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-6858-4696>Kozlovska Khrystina, MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5288>A.M. Urbanovych, F.V. Laniush, O.Z. Lishchuk, K.Yu. Kozlovska
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine**COVID-19:
a new etiological factor
of Graves' disease?**

Abstract. SARS-CoV-2 rapidly became a pandemic and has affected millions of people worldwide. Even though the main target of the coronavirus is the respiratory system, researchers all over the world are increasingly concerned about the problem of the impact of COVID-19 on other organs and systems. There is a possibility that coronavirus can affect the thyroid gland because angiotensin-converting enzyme type 2 receptors, through which coronavirus enters cells, were detected in this organ. Recently, there has been an increasing number of reports about subacute thyroiditis and Graves' disease developing after COVID-19. In our clinical practice, we had a first-onset of Graves' disease with severe thyrotoxicosis after coronavirus. Severe thyrotoxicosis required the prescription of antithyroid drugs and glucocorticosteroids. Six months later, the patient was reinfected by COVID-19, after which Graves' disease recurred and endocrine ophthalmopathy developed. We assume that coronavirus altering immunological tolerance can trigger autoimmune mechanisms that provoke autoaggression against

various tissues in the human body. One such example is Graves' disease, recurrence of which might occur due to reinfection of COVID-19. The authors suggest that because the coronavirus alters immunological tolerance in the human body, it can trigger autoimmune mechanisms, which provokes autoaggression against various organs and systems. One such manifestation is Graves' disease, the onset and manifestation of which may occur after infection or reinfection with COVID-19. The clinical case describes a patient without previous thyroid pathology in whom coronavirus infection was a trigger for the development of Graves' disease with overt severe thyrotoxicosis requiring glucocorticosteroids. Reinfection with COVID-19 six months after the first infection led to a recurrence of the autoimmune disease and the need for increased antithyroid therapy. Besides reinfection caused the development of endocrine ophthalmopathy, which did not exist at the beginning of Graves' disease.

Keywords: Graves' disease; COVID-19; thyrotoxicosis; angiotensin-converting enzyme 2 receptors; reinfection; recurrence

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В., Лищук О.З., Козловская К.Ю.

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

COVID-19: новый этиологический фактор развития болезни Грейвса?

Резюме. Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 быстро приобрела статус пандемии и поразила миллионы людей по всему миру. Несмотря на то что основной мишенью коронавируса является дыхательная система, ученых все больше беспокоит проблема поражения COVID-19 других органов и систем. Поскольку рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа, через которые коронавирус попадает в клетки, были обнаружены на щитовидной железе, существует вероятность поражения данного органа. В последнее время поступает все больше сообщений о развитии подострого тиреоидита и болезни Грейвса после перенесенного COVID-19. В нашей клинической практике мы столкнулись со случаем впервые возникшей болезни Грейвса и манифестного тиреотоксикоза после перенесенного коронавируса, который удалось купировать только назначением тиреостатиков и глюкокортикостероидов. Через полгода у пациентки произошла реинфекция COVID-19, после чего развился рецидив болезни Грейвса с манифестацией тиреотоксикоза и развитием эндокринной офтальмопатии. Авторы предполагают, что, поскольку

коронавирус изменяет иммунологическую толерантность в организме человека, он обладает способностью запускать аутоиммунные механизмы, что провоцирует аутоагрессию против различных органов и систем. Одним из таких проявлений и является болезнь Грейвса, начало и манифестация которой может возникать после инфицирования или реинфицирования COVID-19. Клинический случай описывает пациентку без предварительной тиреоидной патологии, у которой коронавирусная инфекция стала триггером для развития болезни Грейвса с манифестным тиреотоксикозом тяжелого течения, что требовало назначения глюкокортикостероидов. Повторное инфицирование COVID-19 через полгода после первого заражения привело к рецидиву аутоиммунного заболевания и необходимости усиления антииреодидной терапии. Кроме того, реинфекция вызвала развитие эндокринной офтальмопатии, которой не было в начале болезни Грейвса.

Ключевые слова: болезнь Грейвса; COVID-19; тиреотоксикоз; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; реинфекция; рецидив

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

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

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

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

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

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

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

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

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

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

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

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

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

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

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

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://http://iej.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

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

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, плазмичной 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 характерных 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 противосудорожные средства:

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

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

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

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

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

Методы хирургического

лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термокоагуляция;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную щель;
- микровазоскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия гасерового 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 — перенесенные и сквозняки, особенно при эле и гиповитозе с открытым окном или длительные нахождение под кондиционером.

Важное этиологическое значение имеет черепно-мозговая травма, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга. Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неонатальных процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация выходящего алысцарного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

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

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

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне устья лицевого нерва (неврит, при спонгиозной форме полиомиелита):

- паралич мимических мышц.

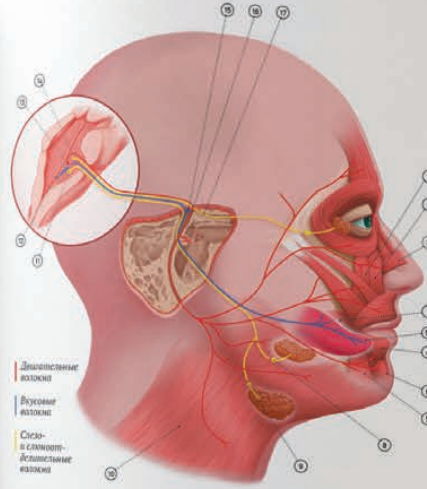


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема). 1 — жевательная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подложковая мышца языка (подъязык); 11 — ядро слюноотделительного ядра; 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

Поражение черепных нервов

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



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.

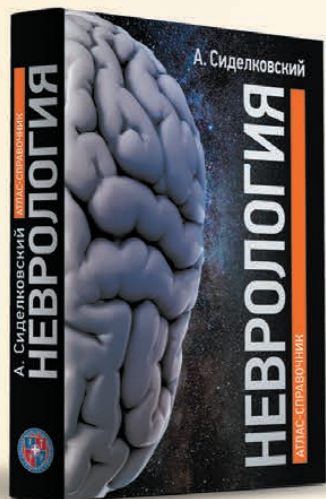
Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

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.



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

АКТОВЕГІН ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Актовегін Розчин для інфузій

Для внутрішньовенних, внутрішньом'язових і внутрішньочеревних інфузій. 1 ампула по 10 мл містить 100 мг речовини. Допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид. Стерильно!
Зберігати при температурі до +25°C.
Зберігати в недоступному місці.
Перед застосуванням укалати.
За рецептом.

Зображення упакування носить ілюстративний характер.

*мається на увазі, що Актовегін підвищує виживання клітин в умовах ішемії. Buchmayer F, Pleiner J, Elminger M, W. et al: Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.
Діюча речовина. Депротейнізований темодериват із крові телят у вигляді Актовегін концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції; лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка); лікування діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергідратації. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та

мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпеки та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актовегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж 20-36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актовегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актовегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо згідно з оцінкою кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезія та оніміння стоп чи ніг, зменшувались порушення вібраційної чутливості та поліпшувалась якість життя пацієнтів. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розподілі небажаних явищ. **Побічні реакції.** Можливе виникнення анафілактичних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи

алергічні реакції, анафілактичні та анафілатоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП, МОЗ України; №UA/11232/01/01, №UA/16098/01/01. **Виробник:** ТОВ «Курум Фарм», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Takeda GmbH, Німеччина (таблетки, вкриті оболонкою) або Takeda Австрія GmbH, Австрія (розчин для ін'єкцій)).

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Тakeda Україна» за тел.: +380 44 390 09 09. ТОВ «Тakeda Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29 www.takeda.ua



UA/AVG/0520/0027