



International journal of endocrinology

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



МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 8, 2020

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

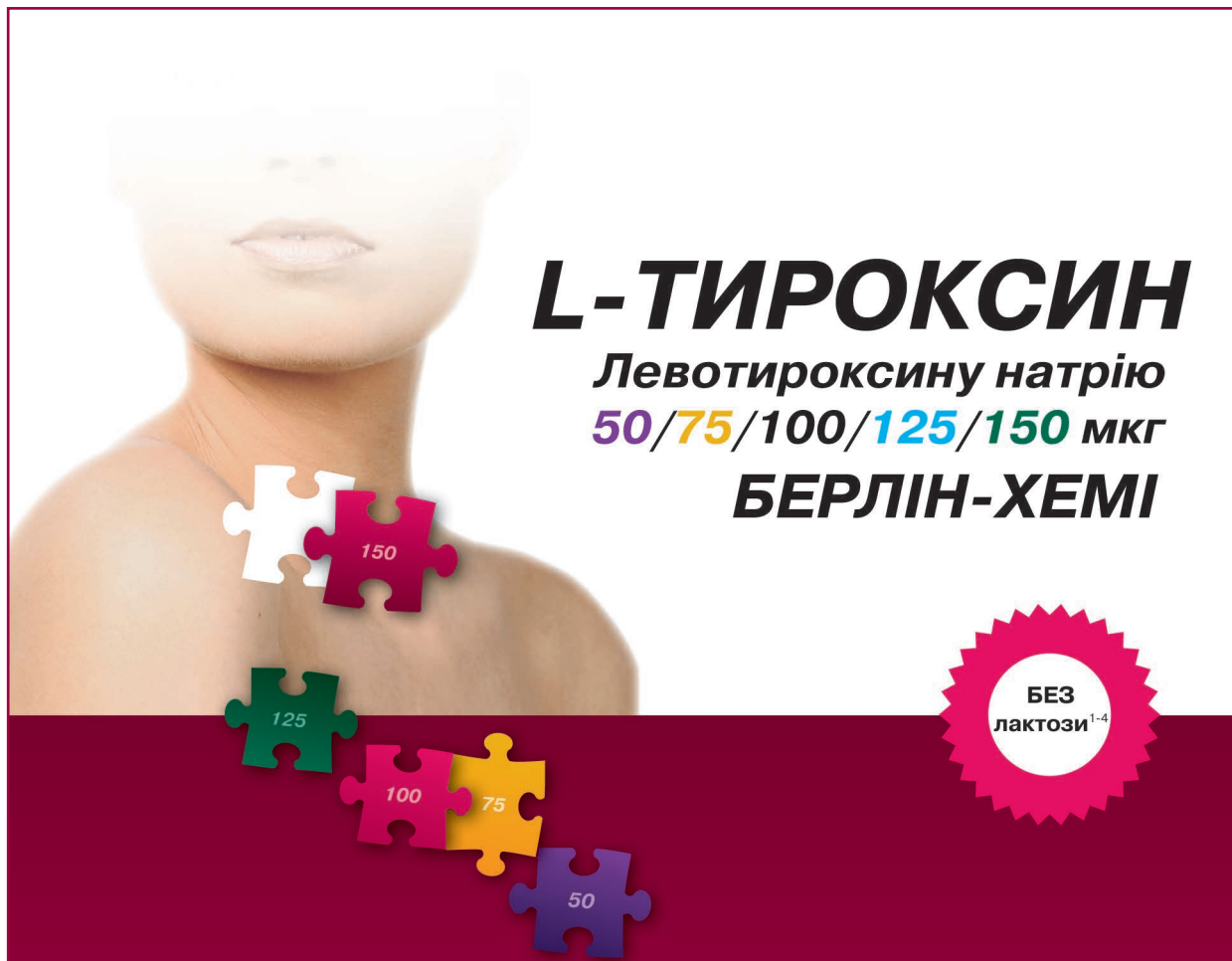


www.mif-ua.com

Том 16, № 8, 2020

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

8



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

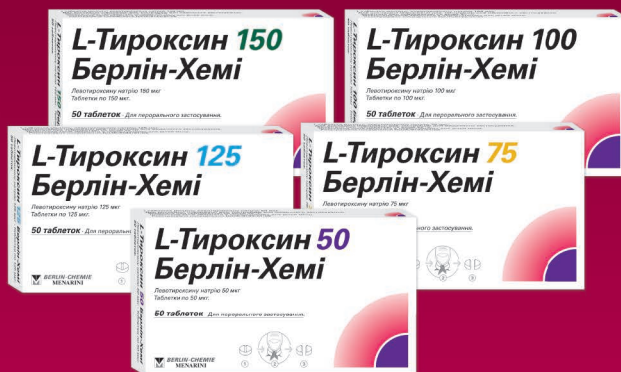
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

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

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



Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

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

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 гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в 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.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глініккер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. 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.



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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ГІПОТИРЕОЗ У ВАГІТНИХ

(друкується скорочено)

Peter N. Taylor, John H. Lazarus

Thyroid Research Group, Systems Immunity Research Institute, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK

ВСТУП

Як відомо, у забезпеченні нормального перебігу вагітності й оптимального розвитку плода серед іншого відіграють роль гормони щитоподібної залози, рівень яких протягом всієї вагітності повинен бути адекватним [1], особливо з огляду на той факт, що в першому триместрі плід повністю залежить від материнських гормонів щитоподібної залози. Захворювання щитоподібної залози, особливо зниження її функції, — нерідке явище в жінок репродуктивного віку, а також у вагітних. Для продукції гормонів щитоподібної залози необхідний йод, тому адекватне надходження його в організм є життєво важливим як під час вагітності, так і взагалі в жінок репродуктивного віку. У даний час з'являється все більше доказів того, що навіть гранична функція щитоподібної залози й аутоімунний тиреоїдит асоціюються з несприятливими наслідками, що змушує розглянути можливість проведення загального скринінгу щитоподібної залози під час вагітності [2]. При вагітності в організмі виникають додаткові вимоги до функції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, і в жінок з нормальною тиреоїдною функцією до вагітності резерв щитоподібної залози під час вагітності може бути недостатнім. Клінічно функція щитоподібної залози оцінюється шляхом визначення рівня тирео-тропного гормону (ТТГ) гіпофіза й гормонів щитоподібної залози. Складний зворотний зв'язок між ТТГ і гормонами щитоподібної залози призводить до невеликих змін рівня останніх, викликаючи більш значні зміни ТТГ. Визначення рівнів гормонів щитоподібної залози й ТТГ є важливим для діагностики явного й субклінічного порушення функції щитоподібної залози.

ЙОДНИЙ СТАТУС І ТИРЕОЇДНА ФУНКЦІЯ

Йод необхідний для синтезу гормонів щитоподібної залози [3]. Рекомендоване добове споживання йоду під час вагітності нещодавно було збільшено до 250 мкг/добу, це означає, що нормальний рівень екскреції йоду з сечею становить від 150 до 250 мкг/добу [4, 5]. Дефіцит йоду під час вагітності асоціюється із зобом у матері й у підсумку призводить до зниження концентрації тироксину в крові матері. Цим ефектам можна запобігти за допомогою застосування препаратів йоду [6], що особливо актуально для мешканців регіонів з тяжким йододефіцитом (добовий рівень екскреції йоду із сечею < 50 мкг), а також для областей з дефіцитом йоду легкого й середнього ступеня [7]. У дітей, народжених від матерів з тяжким дефіцитом йоду, спостерігається порушення нейроінтелектуального розвитку, іноді аж до кретинізму. Ці ефекти зменшуються в разі призначення препаратів йоду до і навіть під час вагітності. Дані заходи обов'язково необхідно проводити в регіонах з помірним і тяжким йододефіцитом [3]. Слід зазначити, що навіть легкий і помірний дефіцит йоду у вагітних асоціюється з несприятливими ефектами з боку матері, включно з розвитком зоба [8], а також зі зниженням IQ у дитини [9]. Оцінка йодного статусу є складним завданням. У даний час рівень екскреції йоду із сечею залишається недосконалим маркером йодного статусу. Як маркер йодного статусу можна розглядати сироватковий тиреоглобулін. Речовини, які впливають на ендокринну систему, такі як перхлорат, можуть посилювати дефіцит йоду, а також можуть чинити шкідливий вплив на розвиток нервової системи плода [11, 12].

ВПЛИВ ВАГІТНОСТІ

НА ЩИТОПОДІБНУ ЗАЛОЗУ МАТЕРІ

При вагітності в організмі виникають додаткові вимоги до функції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, і вони коротко наведені на рис. 1 і в табл. 1. До 18–20-го тижня гестації, поки не функціонує щитоподібна залоза плода, потреби плода в тиреоїдних гормонах задовольняються за рахунок функції щитоподібної залози матері. Крім того, підвищується рівень тироксинзв'язуючого глобуліну й посилюється розпад гормонів щитоподібної залози під дією плацентарної

дейодинази 3-го типу [13], що також збільшує потребу в цих гормонах. Також під час вагітності підвищується екскреція йоду із сечею. Максимальний рівень екскреції йоду із сечею під час вагітності спостерігається в першому триместрі, потім у другому і третьому триместрах він знижується. Показано, що навіть у країнах, де немає йододефіциту в загальній популяції, у вагітних він реєструється [14]. Результатом йододефіциту може бути підвищення ризику розвитку зоба й гіпотиреозу в матері. Гормон вагітності, хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), стимулює вироблення тиреоїдних гормонів, що допомагає задовольнити підвищені потреби в них під час вагітності. Останні дані свідчать про те, що в жінок з позитивною реакцією на антитіла до тиреоїдної пероксидази (ТРОАб) може бути порушена відповідь щитоподібної залози на вплив ХГЛ [15], тому в ключові моменти вагітності функція щитоподібної залози може не відповідати додатковим вимогам. Даний факт може частково пояснити, чому жінки з аутоімунною патологією щитоподібної залози і з наявністю ТРОАб мають підвищений ризик несприятливих акушерських результатів, що не залежить від тиреоїдного статусу.

ОЦІНКА СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

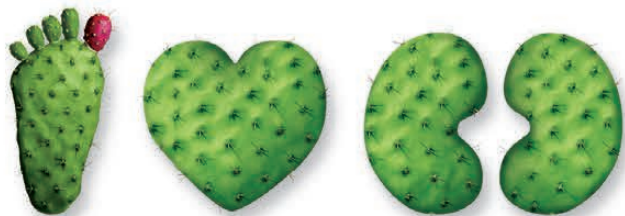
Важливо розуміти, що оцінка функції щитоподібної залози у вагітних є більш складним завданням, ніж у загальній популяції. Вищезазначені фізіологічні зміни під час вагітності впливають на інтерпретацію показників функції щитоподібної залози у вагітних і приводять до зміщення референтних інтервалів ТТГ у сторону зменшення. Раніше верхньою межею рівня ТТГ вважався 2,5 мОд/л, але нещодавні дані продемонстрували, що цей поріг занадто низький [16]. Один з підходів, запропонованих у поточних рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (АТА), полягає в тому, щоб встановити референтний діапазон ТТГ для вагітних на рівні на 0,5 мОд/л і на 0,4 мОд/л менше від верхнього і нижнього еталонних значень для невагітних відповідно, що відображає очікувану величину зниження рівня ТТГ [17].

У поточних рекомендаціях АТА рекомендовано по можливості використовувати референтні діапазони ТТГ, прийняті для вагітних і місцевої популяції [17]. Оцінку функції щитоподібної залози у вагітних також найкраще проводити відповідно до референтних діапазонів, розрахованих у популяції вагітних, які не мають ключових факторів, що впливають на функцію щитоподібної залози, включно з жінками з наявністю патології щитоподібної залози (у тому числі аутоімунної), які не застосовують препарати, що впливають на щитоподібну залозу, не мають йододефіциту й високого рівня ХГЛ (вагітність двійнею або запліднення *in vitro*). Однак також добре відомо, що під час вагітності змінюється тиреоїдний статус, і для точної класифікації функції щитоподібної залози у вагітних потрібно використовувати референтні діапазони залежно від терміну гестації [18]. Також з'являється все більше доказів того, що конкретні референтні діапазони можна розглядати на основі етнічної приналежності [19], індексу маси тіла та інших даних [20].

Що стосується оцінки вільного T_4 (FT_4) під час вагітності, то його інтерпретація може бути хибною через зміни концентрації тироксинзв'язуючого глобуліну й альбуміну [17, 21]. Більш точним є показник загального T_4 , оскільки він зазвичай підвищується на 50 % від вихідних значень, досягаючи піку до 16-го тижня вагітності [17]. Однак загальний T_4 меншою мірою асоціюється з несприятливими наслідками, тому багато клініцистів вважають за краще орієнтуватися на рівень FT_4 . Більш надійні методи, такі як рівноважний діаліз, рідінна хроматографія — тандема мас-спектрометрія або розрахунки індексу FT_4 , трудомісткі й зазвичай не застосовуються [17].

Продовження читайте на с. 73

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня²⁻⁴



* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурик® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9.
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14.

Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Аденурик® 80 мг та Аденурик® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. Аденурик® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза Аденурику® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози Аденурику® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурик®, затвердженою наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 № 1637.

Р. П. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02.

Аденурик® є зареєстрованою торговельною маркою «Teijin Limited», Tokyo, Japan

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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 8, 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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 8, 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
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 24.12.2020 р., протокол № 4

Українською, англійською, російською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 16,74
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-іє-112.

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

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

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

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

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)

Большова О.В. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Вернигородський В.С.
(Вінниця)

Власенко М.В. (Вінниця)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Гончарова О.А. (Харків)

Дідушко О.М.
(Івано-Франківськ)

Зелінська Н.Б. (Київ)

Іващук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилюк М.Л. (Київ)

Козаков О.В. (Харків)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Корпачов В.В. (Київ)

Кравченко В.І. (Київ)

Кравчун Н.О. (Харків)

Лучицький Є.В. (Київ)

Маньковський Б.М. (Київ)

Мітченко О.І. (Київ)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Пашковська Н.В. (Чернівці)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Поворознюк В.В. (Київ)

Полторак В.В. (Харків)

Резніков О.Г. (Київ)

Сергієнко В.О. (Львів)

Сергієнко О.О. (Львів)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Скрипник Н.В.
(Івано-Франківськ)

Соколова Л.К. (Київ)

Товкай О.А. (Київ)

Трощко М.Д. (Київ)

Урбанович А.М. (Львів)

Хижняк О.О. (Харків)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Алімов А.В. (Ташкент,
Республіка Узбекистан)

Дєдов І.І. (Москва,
Російська Федерація)

Мельниченко Г.А. (Москва,
Російська Федерація)

Мохоорт Т.В.
(Мінськ, Білорусь)

Свириденко Н.Ю. (Москва,
Російська Федерація)

Шестакова М.В. (Москва,
Російська Федерація)

Prof. Agaçi F.
(Тірана, Албанія)

Prof. Alekna V.
(Вільнюс, Литва)

Prof. Czupryniak L.
(Варшава, Польща)

Prof. Holick M.
(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas R.
(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota M.
(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas N.
(Александруполіс, Греція)

Prof. Radzevičienė L.
(Каунас, Литва)

Prof. Standl E.
(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč I.
(Кошице, Словаччина)

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

Prof. Zimmet P.
(Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

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

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



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 16, № 8, 2020

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (24.12.2020, Protocol № 4)

In Ukrainian, English, Russian

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 16,74
Circulation 3000. Order 2020-iej-112.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr Ivanovych Pankiv

Science Editor

Taras Mykolaiovych Boychuk

Editorial Board

Bobyriova L.Ye. (Poltava)

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk)

Zelinska N.B. (Kyiv)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mankovsky B.M. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pashkovska N.V. (Chernivtsi)

Pertseva N.O. (Dnipro)

Povorozniuk V.V. (Kyiv)

Poltorak V.V. (Kharkiv)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko V.O. (Lviv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Tronko M.D. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Alimov A.V.
(Tashkent, Uzbekistan)

Dedov I.I.
(Moscow, Russia)

Melnichenko G.A.
(Moscow, Russia)

Mokhort T.V.
(Minsk, Belarus)

Sviridenko N.Yu.
(Moscow, Russia)

Shestakova M.V.
(Moscow, Russia)

Prof. Agaçi F.
(Tirana, Albania)

Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania)

Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.
(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.
(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.
(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.
(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.
(Melbourne, Australia)

Executive secretaries

***Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv***

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

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

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 7

Appeal of Editor-in-Chief 7

Оригінальні дослідження

Original Researches

Bostani M., Noaein S.A.

Фізична активність як нефармакологічна
та ефективна стратегія в контролі
симптомів апоптозу у щурів
з експериментальним діабетом 11

M. Bostani, S.A. Noaein

Physical activity as a non-pharmacological
and useful strategy in controlling
of the apoptotic symptoms
in diabetic model rats 11

*Алудван М.Б., Кобиляк Н.М.,
Павленко Г.П., Комісаренко Ю.І.*

Оцінка клінічної ефективності
замісної терапії препаратом Декап
у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2
і супутньою неалкогольною
жировою хворобою печінки
за умови дефіциту вітаміну D 17

*M.B. Aludwan, N.M. Kobyliak,
G.P. Pavlenko, Yu.I. Komisarenko*

Evaluation of clinical efficiency
of Decap replacement therapy
in patients with type 2 diabetes
mellitus and concomitant
nonalcoholic fatty liver disease
in vitamin D deficiency 17

*Соколова Л.К., Бельчина Ю.Б., Пушкар'єв В.В.,
Червякова С.А., Вацеба Т.С., Ковзун О.І.,
Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д.*

Вплив лікування метформіном
на рівень GLP-1, NT-proBNP
та ендотеліну-1 у крові хворих
на цукровий діабет 2-го типу 26

*L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina, V.V. Pushkarev,
S.A. Chervyakova, T.S. Vatsaba, O.I. Kovzun,
V.M. Pushkarev, M.D. Tronko*

The effect of metformin treatment
on the level of GLP-1, NT-proBNP
and endothelin-1 in patients
with type 2 diabetes mellitus 26

*Хухліна О.С., Антонів А.А.,
Коцюбійчук З.Я.*

Вплив кверцетину на клінічний перебіг
неалкогольного стеатогепатиту
та діабетичної хвороби нирок
на тлі комплексного лікування хворих
на цукровий діабет типу 2 32

*O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv,
Z.Ya. Kotsiubiichuk*

Effect of quercetin on the clinical course
of non-alcoholic steatohepatitis
and diabetic kidney disease against
comprehensive treatment
of type 2 diabetes patients 32

Пасечко Н.В., Євстрат'єва Ю.В.

Взаємозв'язок між рівнем
тиреотропного гормону,
інсулінорезистентністю
та серцево-судинними факторами
ризиків у пацієнтів з ожирінням
та субклінічним гіпотиреозом 40

N.V. Pasiechko, Yu.V. Yevstratieva

The relationship between serum
thyroid-stimulating hormone,
insulin resistance,
and cardiovascular risk factors
in obese patients
with subclinical hypothyroidism 40

Оленович О.А.

Ренін-ангіотензинова система
в регуляції екскреторної функції
нирок за експериментального
цукрового діабету 46

O.A. Olenovych

Renin-angiotensin system
in the regulation of renal excretory
function in case of experimental
diabetes mellitus 46

Романенко І.Ю.

Динаміка показників
психоемоційного стану жінок —
внутрішньо переміщених осіб
із загрозою переривання вагітності
на фоні комплексного лікування 110

I.Yu. Romanenko

Dynamics of psychoemotional
indicators of internally displaced
women with threatened miscarriage
against the background
of comprehensive treatment 110

Урманова Ю.М., Хамраева Д.И.

Распространенность различных
форм несахарного диабета
и его осложнений
в Республике Узбекистан 116

Yu.M. Urmanova, D.I. Khamraeva

Prevalence of various forms
of diabetes insipidus
and its complications
in the Republic of Uzbekistan 116

Єфіменко Т.І., Місюра К.В.

До питання розвитку
артеріальної гіпертензії в міських
 мешканців з ожирінням 122

T.I. Yefimenko, E.V. Misyura

To the question of the development
of arterial hypertension
in urban residents with obesity 122

Сорокман Т.В., Бачу М.І.,

Гінгуляк М.Г.

Стан йодного забезпечення
дітей препубертатного віку,
які проживають на території
Північної Буковини 132

T.V. Sorokman, M.I. Bachu,

M.G. Gingulyak

The state of iodine
supply of prepubertal
children living
in the Northern Bukovina 132

Огляд літератури

Kristien Boelaert, W. Edward Visser,

Peter Nicholas Taylor, Carla Moran,

Juliane Léger, Luca Persani

Ендокринологія в період
пандемії COVID-19:
менеджмент гіпертиреозу
й гіпотиреозу 55

Kristien Boelaert, W. Edward Visser,

Peter Nicholas Taylor, Carla Moran,

Juliane Léger, Luca Persani

Endocrinology in the time
of COVID-19: Management
of hyperthyroidism
and hypothyroidism 55

Mariia Sukholytka

Гіпотиреоз та хронічна
обструктивна хвороба легень 62

Mariia Sukholytka

Hypothyroidism and chronic
obstructive pulmonary disease 62

Chandanvir Saini

Автоімунний тиреоїдит
і харчові чинники 67

Chandanvir Saini

Autoimmune thyroiditis
and multiple nutritional factors 67

Peter N. Taylor, John H. Lazarus

Гіпотиреоз
у вагітних 73

Peter N. Taylor, John H. Lazarus

Hypothyroidism
in Pregnancy 73

<i>Кобиляк Н.М., Abenavoli Ludovico, Павленко Г.П., Комісаренко Ю.І.</i> Зміни складу мікробіоти кишечника, пов'язані з ожирінням: нові результати метагеномного аналізу 78	<i>N.M. Kobyliak, Ludovico Abenavoli, G.P. Pavlenko, Yu.I. Komisarenko</i> Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis 78
<i>Микитюк М.Р., Хижняк О.О.</i> Синдром гиперандрогении: диагностика и лечение с позиций клинической эндокринологии 86	<i>M.R. Mykytyuk, O.O. Khyzhnyak</i> Hyperandrogenism syndrome: diagnostics and treatment from the position of clinical endocrinology 86
<i>Сергієнко О.О., Сергієнко В.О.</i> Діабетична кардіоміопатія: лікування 93	<i>A.A. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko</i> Diabetic cardiomyopathy: treatment 93
<i>Паньків І.В.</i> Вплив забезпечення вітаміном D на автоімунний стан щитоподібної залози 105	<i>Pankiv I.</i> The impact of vitamin D status and supplementation on thyroid autoimmunity 105

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>Шкала Л.В.</i> Особенности клинических проявлений и лечения синдрома Шмидта 137	<i>L.V. Shkala</i> Features of clinical manifestations and treatment of Schmidt's syndrome 137
--	--

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222877>

Шановні читачі!



2020 рік став роком випробувань. Передчуття нового, 2021 року пов'язані з невинуватими сподіваннями, хоча це ознака кожного свята за умови обмежень у спілкуванні. Згадаємо фантастичний фільм Д. Маккензі «Останнє кохання на Землі» з його емоційними реакціями на неминуче та передбаченням втрати смаку й нюху. Ковідна втрата, здавалося б, незмінних чуттів, схоже, має метафізичне значення, адже це не тільки позбавлення смаку й нюху, але й втрата базових орієнтирів, знецінення попереднього досвіду. Рік 2020-й справді був схожий на інтенсивний ракетний чи артилерійський обстріл, при якому ніхто не знав, отримає він поранення чи ні. При цьому жодні щоденні жмені таблеток і фізичні вправи не робили організм більш захищеним проти вірусу, і що таке, власне кажучи, імунітет, ніхто сьогодні достеменно пояснити не в змозі.

Локдаун — один з тих випадків, коли слово іноземного походження в Україні розуміють саме так, як і всі інші іноземні слова, тобто неправильно. Тому якщо в нас стало менше нічим не підкріплених очікувань з приводу Нового року, то буде й значно менше шансів пережити й плакати від розчарування.

Але повернемося до новин ендокринології.

Насамперед розглянемо нову позицію експертів Primary Care Diabetes Europe (PCDE) з надання допомоги коморбідним пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу лікарями первинної ланки. Добре відомо, що з кожним роком поширеність цукрового діабету (ЦД) і пов'язаних з ним коморбідних захворювань збільшується. Багато пацієнтів із ЦД 2-го типу вже на етапі діагностики мають принаймні одне супутнє захворювання. Особливе значення в пацієнтів з ЦД має сер-

цево-судинна коморбідність. Супутні захворювання обтяжують перебіг ЦД, збільшують вартість лікування й ускладнюють вибір оптимальної тактики ведення таких пацієнтів. ЦД 2-го типу все частіше діагностується в людей, молодших від 45 років. Пацієнти більш молодого віку на момент постановки діагнозу закономірно матимуть вищий ризик розвитку мікро- і макросудинних ускладнень ЦД у майбутньому за рахунок більш тривалого анамнезу захворювання.

Нещодавно експерти PCDE опублікували виклад своєї позиції щодо лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу, у якому розглядається новий підхід до стратифікації серцево-судинних ризиків у пацієнтів із ЦД. Експерти наголошують на ранньому початку подвійної терапії і підвищують стратифікацію ризику для осіб, у яких ЦД 2-го типу розвинувся у віці до 40 років. Пацієнти з дуже високим серцево-судинним ризиком можуть отримати потенційну користь від раннього призначення комбінації метформіну з інноваційними групами препаратів.

З огляду на те, що пацієнти із ЦД 2-го типу мають підвищену ймовірність розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливого значення набуває прогнозування серцево-судинних ризиків. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (ESC/EASD), з метою профілактики серцево-судинної патології в клінічній практиці пацієнти з ЦД 2-го типу можуть бути віднесені до групи «помірного», «високого» або «дуже високого» серцево-судинного ризику. На підставі цієї стратифікації зроблені індивідуалізовані цільові значення показників ліпідного профілю. Так, пацієнти з «високим» і «дуже високим» ризиком розвитку ССЗ матимуть суворіші завдання за рівнями ліпопротеїнів низької щільності й будуть потребувати більш раннього призначення гіполіпемічної терапії.

Експерти PCDE у своїй офіційній позиції щодо лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу описали нову схему стратифікації ризику ССЗ, у якій запропонували відійти від поняття «помірний ризик» для пацієнтів із ЦД. Вони підкреслюють, що всі пацієнти із ЦД 2-го типу мають високий ризик ССЗ. Пропонована стратифікація ризику відносить пацієнтів у групу дуже високого серцево-судинного ризику, якщо на момент постановки діагнозу вони були молодшими за 40 років або мають ССЗ і/або 2 і більше серцево-судинні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, куріння і/або гіподинамія), хронічну хворобу нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації нижче за 60 мл/хв/1,73 м² або альбумінурію. Усі інші пацієнти із ЦД 2-го типу, у тому числі з ожирінням, належать до групи високого серцево-судинного ризику.

Усім пацієнтам із ЦД 2-го типу рекомендується зміна способу життя, включно зі зниженням маси тіла, збільшенням фізичної активності, корекцією харчування й відмовою від куріння. При вперше встановленому діагнозі як кращу фармакологічну терапію першої лінії слід призначати метформін з огляду на його доведену ефективність і безпеку, у першу чергу щодо ССЗ.

У той же час дані дослідження VERIFY демонструють, що ранній початок комбінованої терапії забезпечує більш значущі й стійкі довгострокові переваги порівняно з початковою терапією метформіном. Встановлено збільшення часу до розвитку першої макросудинної події на тлі комбінованої терапії метформіном з відагліптіном. Тому експерти PCDE запропонували відійти від класичного підходу до терапії ЦД 2-го типу «лікування до невдачі», що передбачає покрокове посилення фармакотерапії за рівнем HbA1c. Замість цього вони рекомендують підхід «лікування для зниження ризику ССЗ», при якому комбінація метформіну з відагліптіном, а також із препаратами з груп інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 призначається пацієнтам, віднесеним до групи високого або дуже високого ризику в дебюті захворювання.

При лікуванні людей похилого віку із ЦД слід враховувати неоднорідність супутніх захворювань, когнітивний статус, умови життя. Тому цільові показники глікемії повинні бути індивідуально підібрані для кожного. Також необхідно мінімізувати ризик гіпоглікемії в цій групі пацієнтів. Для літніх пацієнтів метформін продовжує залишатися терапією першої лінії. При необхідності інтенсифікації цукрознижувальної терапії слід розглянути призначення відагліптіну, що є ефективною і більш безпечною терапевтичною альтернативою для людей похилого віку із ЦД 2-го типу порівняно з іншими антигіперглікемічними препаратами.

Очевидно, що в майбутньому з отриманням нових клінічних даних слід переглянути запропоновану PCDE стратифікацію серцево-судинних ризиків у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Минуло майже 15 років з часу публікації, яка вперше підняла питання щодо надмірної діагностики раку щитоподібної залози (ЩЗ) у США (Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. JAMA. 2006. 295. 2164–67). Надмірна діагностика — це виявлення субклінічного захворювання, яке навряд чи могло б стати клінічно очевидним, якби його не виявили за допомогою тестування. З 1973 по 2002 рік щорічна захворюваність на рак ЩЗ зросла на 240 % — до 7,7 на 100 000 осіб. Смертність від раку ЩЗ протягом цього періоду була низькою і суттєво не змінилася — 0,5 на 100 000 населення. Автори припустили, що виявлення субклінічних захворювань, швидше за все, було причиною цього збільшення, оскільки папілярний рак ЩЗ зазвичай виявляють при розтині в людей, які померли з інших причин, навіть не знаючи, що в них був рак ЩЗ. Метааналіз автопсійних досліджень показав, що поширеність раку ЩЗ серед людей, які померли з інших причин, становить 11,2 %. Збільшення частоти раку ЩЗ також було пов'язане з малими розмірами пухлини (2 см або менше).

Автори припустили, що підвищення чутливості ультразвукової діагностики з 1980-х років, ймовірно, є причиною збільшення частоти раку ЩЗ. Крім того, магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія можуть легко виявити найменші вузли в ЩЗ.

Упродовж подальших 15 років захворюваність на рак ЩЗ продовжувала зростати, досягнувши піку 15,2 на 100 000 осіб у 2013 році, перш ніж трохи зменшитися до 13,7 на 100 000 осіб у 2017 році (що дорівнює приблизно 54 000 випадків щороку). Станом на 2017 рік папілярний рак ЩЗ становив 90 % від усіх діагностованих видів раку ЩЗ (80 % — у 1990 році). **3 папілярних видів раку ЩЗ, діагностованих у 2017 році, 67 % мали розміри 2 см або менше.** Частота інших типів раку ЩЗ залишалася в основному стабільною (фолікулярна карцинома — 4,4 %, медулярний рак — 1,5 %).

Протягом останніх 10 років у США та інших країнах було докладено чималих зусиль для недопущення надмірної діагностики й запобігання надмірному лікуванню папілярного раку ЩЗ. Основні рекомендації щодо вузлів ЩЗ і раку, що використовуються ендокринологами й хірургами, були оновлені. У них припускається, що **вузли ЩЗ розміром менше за 1 см не потребують біопсії**, щоб оцінити наявність раку, а також те, що **гемітиреоїдектомія, а не повна тиреоїдектомія є методом вибору лікування багатьох малих видів раку.**

Нещодавно переглянуто класифікацію інкапсульованого фолікулярного варіанта папілярного раку ЩЗ, тому діагноз більше не містить слова «карцинома», визнаючи його дуже низький потенціал щодо злоякісної поведінки. Зараз ці ураження називаються NIFTP — неінвазивне фолікулярне новоутворення ЩЗ з папілярними ядерними ознаками (Nikiforov Y.E. et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. JAMA Oncol. 2016. 2. 1023-39).

При цьому слід мати на увазі можливість справжнього збільшення частоти раку ЩЗ. Так, частка пацієнтів з віддаленими метастазами під час діагностики папілярного раку ЩЗ зростала в середньому на 2,4 % щорічно за період 1974–2013 років (Lim H. et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States. JAMA. 2017. 317. 1338-48). Тому необхідно продовжувати здійснювати моніторинг тенденцій розвитку раку ЩЗ.

У Японії перспективною стратегією, перевіреною в спостережних дослідженнях, є активне спостереження. Ця стратегія передбачає моніторинг невеликого локалізованого папілярного раку ЩЗ за допомогою регулярних планових УЗД. Активне втручання здійснюється лише в тому випадку, якщо пухлина значно збільшується в розмірах або поширюється на сусідні лімфатичні вузли. Недавній метааналіз даних з трьох різних країн, що використовують цю стратегію, включно із США, показав, що лише 5,3 % ракових захворювань показали ріст пухлини, а в 1,6 % випад-

ків виникли метастази в лімфатичні вузли протягом 5 років спостереження (Cho S.J. et al. Active surveillance for small papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2019. 29. 1399-408). Безумовно, зазначену стратегію слід застосовувати лише в обмежених, добре контрольованих умовах. Необхідні докази відповідного рівня для покращання діагностики й лікування вузлів і раку ЩЗ.

Вітання читачам із Софіївки — національного скарбу України, шедевра паркового мистецтва. Коли знову під'їжджаєш до парку, хочеться швидше побачити цю неперевершену перлину Європи, мистецьке диво, розташоване в самому центрі нашої держави. Мало який витвір паркової архітектури позмагається з нею за кількістю легенд і романтичних історій, що загубилися в тінистих алеях, таємничих гротах, у нагромадженні скель. Вони розкриваються лише перед тими, хто вміє бачити й хоче слухати. Тисячі людей приходять на побачення із Софіївкою, щоб вдихнути аромат поезії, пізнати красу. Так, таємнича краса головної алеї манить у глибину парку, кожний зигзаг її відкриває нові захопливі пейзажі. Софіївка — це в першу чергу гімн кохання, яке довше за життя і над яким не владні ні час, ні смерть. Усім відома зворушлива історія кохання польського магната Станіслава Потоцького і чарівної Софії. Саме для цієї жінки граф заклав цей чудовий парк. Тут діють прекрасні фонтани, створений каскад озер і водоспадів, тут можна знайти затишок і прохолоду в спекотний день у романтичних рукотворних гротах. Уже понад два століття дивує Софіївка своєю красою і неповторністю. Саме любов надихнула закоханого графа на своєрідний подвиг: він зібрав кошти — і серед вигорілих степів і балок, серед хаотичного нагромадження скель почалося будівництво парку в античному стилі. Софіївка — це царство води, зеленої природи та казки. Кожен куточок парку овіяний міфами й легендами стародавньої Греції та Риму. У парку висаджено дерева місцевих порід та екзотичні рослини з усього світу. Алеї прикрашено статуями античних богів і богинь, їх виготовляли найкращі скульптори Італії. Острів Кохання знаходиться посеред ставка, а на ньому — храм богині любові та краси Венери.

З побажанням читачам тримати COVID-19 під контролем і піклуватися один про одного,

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

Від мрії до надії

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань*

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектру у дітей



+38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com



м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

Physical activity as a non-pharmacological and useful strategy in controlling of the apoptotic symptoms in diabetic model rats

Abstract. Background. In recent years, diabetes has become a global health problem. Apoptosis of pancreatic beta cells plays an important role in the pathogenesis of type 1 diabetes. Exercise as a non-pharmacological strategy to reduce the diabetic-induced complications has always been of interest to researchers. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of aerobic exercise on levels of Bax, Bcl-2 and Bax/Bcl-2 ratio in pancreatic tissue of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. **Materials and methods.** A total number of 40 male Wistar rats (10 weeks old, 200–250 gr weight) were randomly divided into healthy control (HC), healthy trained (HT), diabetic control (DC), and diabetic trained (DT) groups. Diabetes was also induced by a single intraperitoneally injection of streptozotocin (45 mg/kg). The training groups performed the exercise on the treadmill for five consecutive days within six weeks. The pancreatic tissue levels of the Bax and the Bcl-2 proteins were further determined via ELISA method. **Results.** The results showed that the induction of diabetes had significantly decreased the levels of Bcl-2 protein and increased the levels of Bax protein and Bax/Bcl-2 ratio in the pancreatic tissue ($p < 0.05$). As well, the findings showed that six weeks of aerobic exercise training had significantly increased the levels of Bcl-2 and significantly decreased the levels of Bax protein in DT group. Also, the Bax/Bcl-2 ratio reduced significantly in DT group ($p < 0.05$). The increase in displacement and transmission of apoptosis inducing factor (AIF) that have seen in oxidative stress status, is reduced in the tissues of trained individuals which indicating of the inhibition in the apoptotic signaling. **Conclusions.** According to the results of this study, exercise can be considered as an effective strategy to reduce the rate of diabetic-induced apoptosis and control its complications.

Keywords: exercise; Bax; Bcl-2; apoptosis; diabetes mellitus

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder of the endocrine glands that has affected millions of people around the world and often associated with the functional and structural complications in various organs [1]. Pancreatic beta cell apoptosis plays an important role in the pathogenesis and development of Type 1 Diabetes mellitus (T1DM) [2, 3]. Mitochondrial apoptosis pathway involves the loss of mitochondrial homeostasis especially changes in the outer mitochondrial membrane. Mitochondrial outer membrane dysfunction causes proliferation of proapoptosis factors including cytochrome c. The release of cytochrome c activates the apoptosome. After the formation of this apoptosome and especially the activation of caspase 9, other important caspases are activated. Eventually, apoptosis culminates in cell

death [4, 5]. Bax and Bcl-2 are two important proteins that involved in the process of apoptosis through the formation of the apoptosome complex as well as the activator and inhibitor of caspases. Bax/Bcl-2 ratio is known to determine the survival and death of the cell [6]. The Bcl-2 family proteins play a vital role in transmission of intracellular apoptotic signals by regulating the permeability of the mitochondrial membrane. These proteins are divided into two categories: Anti-apoptotic proteins such as Bcl-2 and pro-apoptotic proteins such as Bax [7]. Bcl-2 is attached to the outer mitochondrial membrane and can inhibit the release of cytochrome c to cytosol, while the Bax protein damage the outer membrane of the mitochondria and cause the release of cytochrome c to the cytosol. It is also well established that the Bax protein can be attached to the Bcl-2 and prevent its anti-apoptotic role [8].

Exercise and physical activities have been recommended for the decrease of complications in in patients with diabetes [9–11]. Cheng et al. [12] in their study showed that exercise training with increases the levels of Bcl-2 protein, enhances the cell survival in the heart of diabetic mice. N. Ramezani et al. [13] in their study reported that high-intensity interval training It caused a significant increase in Bcl-2 and decreased significantly in Bax after the four-week training intervention in heart of diabetic rats.

According to various studies, the effect of physical activity on apoptotic factors in diabetic pancreatic tissue has not been studied, therefore **the aim of this study** was to examine the levels of Bax protein, Bcl-2 protein and Bax/Bcl-2 ratio and studying the effect of aerobic exercise training in pancreas tissue of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.

Materials and methods

Animals

A total number of 40 adult male Wistar rats were supplied from Razi Institute (Karaj, Iran) and housed four-per-cage in an animal lab under standard conditions (12-hour light/dark cycle in a room at a temperature of 20–25 °C) with access to food and water ad libitum. All the institutional (as registered under the code LUNS.REC.1395.170 at Lorestan University of Medical Sciences) and animal research health guidelines were also observed. The animals were randomly divided into four groups: 1) healthy control (HC, N = 10); 2) healthy trained (HT, N = 10); 3) diabetic control (DC, N = 10), and 4) diabetic trained (DT, N = 10) followed by inducing diabetes in DT and DC groups.

Diabetes induction

For the purpose of acclimatization and reaching optimal weight (at least 250 gr), all of the rats were kept in an animal lab for two weeks prior to the experiments. Subsequently, following an overnight fasting, diabetes was induced through a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (45 mg/kg; Sigma, St. Louis, MO) solution (dissolved in 0.5 mol/l citrate buffer at pH 4.0). Two days later, diabetes was confirmed through measuring tail vein blood glucose level (> 350 mg/ld.) by Accu-Chek Compact Plus blood glucometer (Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan). In this respect, the animals without any trace of hyperglycemic were excluded from the rest of the samples. In addition, blood glucose levels were controlled all along the study course, once every week [29].

Treadmill training protocol

The treadmill training protocol was developed based on previous protocols which consisted of 6 weeks of moderate-intensity endurance aerobic exercise on a leveled motor-driven treadmill (Model T510E, Diagnostic and Research, Taoyuan, Taiwan). The aerobic power of the animals in terms of VO2max was further obtained based on the rela-

tionship between VO2max to speed and treadmill slope [14]. Within the first week, the speed and the duration of the treadmill running were 10 m/min and 10 min per day, respectively. The figures were then gradually increased until the fifth week, ending up with training speed and duration of 18 m/min and 30 min per day, respectively. To stabilize the obtained adaptations, training speed and duration were kept constant at the sixth week [15].

Tissue extraction

Two days after the last exercise session in the sixth week of training, the animals were anesthetized by inhalation of 2 % halothane in a mixture of 20 % O₂ and 80 % CO₂. For the analysis of the levels of Bax and the Bcl-2 pancreatic tissue, total rats in four-groups were removed immediately and separated pancreatic tissue were stored at –80 °C until the analysis process was completed.

Evaluation of Bax and Bcl-2

To measure the expression of the Bax and the Bcl-2 proteins, the ELISA kits were used (Cusabio-Japan). At the first step, the Bax and the Bcl-2 levels of the pancreatic were homogenized (1 : 10 in PBS 10 Mm, pH 7.4 in 4 °C) and then centrifuged (20,000 rpm in 45 min). After that, using special kits of rats (Bax; 15.6 pg/ml and Bcl-2; 0.078 pg/ml), the levels of proteins were measured and spectrophotometrically read by an Autobio Elisa Reader (China).

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics software (Version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality and homogeneity of the data were also assessed via Shapiro-Wilk test and Levene’s test, respectively. One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni post-hoc test was further employed to compare the Bax and the Bcl-2 levels in the HC, HT, DC, and DT groups. The data were reported as mean ± standard error of measurement (SEM) values and the statistical significance level was set by p < 0.05.

Results

Figure 1 illustrated the average of blood glucose levels during the six-week endurance training intervention in the diabetic groups. As shown, blood glucose levels within six weeks in the diabetic group were more than 300 mg/dl which was considered as the threshold for diabetes. In the diabetic control group, the blood glucose levels had been also rising since the injection of the STZ by the end of the sixth week; but in the diabetic trained group, a decreasing trend was observed which revealed a significant reduction started at the beginning of the fourth week of the study (p < 0.05).

As shown in Figure 2, the levels of the Bax protein in the DC group significantly increased compared to the HC group (p < 0.05). There was also a significant reduction in Bcl-2 protein levels in the diabetic control (DC) group com-

Table 1. Endurance Training Protocol

	First week	Second week	Third week	Forth week	Fifth week	Sixth week
Training duration (minute)	10	20	20	30	30	30
Treadmill speed (m/min)	10	10	15	15	18	18

pared to the healthy group (HC). Also, the Bax/Bcl-2 ratio in the diabetic rats increased significantly ($p < 0.05$).

In the diabetic group that performed aerobic exercise on a treadmill for six weeks, there was a significant decrease in the levels of Bax protein, significant increase in Bcl-2 protein and significant reduction in the Bax/Bcl-2 ratio compared to the diabetic control group ($p < 0.05$).

Discussion

In the present study, we found that in the streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats, the levels of the Bax pro-apoptotic protein increased, but the levels of the Bcl-2 anti-apoptotic protein decreased. In addition, Bax/Bcl-2 ratio was increased also. This means that pro-apoptosis processes have overcome anti-apoptosis processes in diabetic pancreas tissue.

However, six-weeks of aerobic exercise led to an increase in Bcl-2 anti-apoptosis protein and a decrease in the Bax pro-apoptosis protein and the Bax/Bcl-2 ratio.

The mechanism of the relationship between cell death and hyperglycemia is not yet well understood. Diabetes-induced oxidative stress may play an important role in the development of apoptosis in hyperglycemic state. Oxidative stress is created by an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant factors. The role of the free radicals in the dysfunction of beta cells has been well established, in fact increment of the oxidative stress plays an important role in the spread of diabetic-induced cell death in most tissues [16, 17]. It is believed that the oxidative stress to be a major factor of the adverse effects of diabetes on tissues, which can trigger or accelerate apoptosis in affected cells [18].

The results of the various studies have shown that physical activity can reduce the amount and speed of cellular apoptosis. Some of these studies have suggested that the mechanism of the reduction in cellular death related to the increase in body's antioxidant capacity [19], reduction in the cytokines such as TNF- α [20], the decrease in the levels of pre-apoptotic proteins such as Bax protein [21], increasing the anti-apoptotic factors (Bcl-2, Hsp70), increasing the some of DNA regeneration enzymes and reduction in ROS production [22]. It seems that the mitochondria play an essential role in regulating of the apoptotic events. in this regard, the members of Bcl-2 family, including Bax

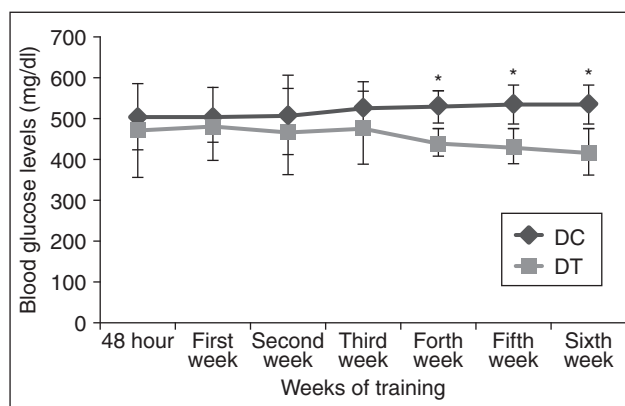


Figure 1. Blood glucose levels during the six weeks
Note: * — $P < 0.05$ significant decrease in blood glucose levels in diabetic trained (DT) versus the diabetic control (DC) group.

and Bcl-2 proteins as the main proteins, are involved in the formation of apoptotic channels, mitochondrial permeability regulation, and mitochondrial apoptosis signaling [23]. The Bax/Bcl-2 ratio is also an indicator for the determine of the mitochondrial apoptosis potential, which Bcl-2 through preventing of Bax-Bax oligomerization, opposes the pro-apoptotic activity of Bax. As soon as the Bax protein enters to mitochondria, it forms the pores in the mitochondrial membrane, that results in the release of proteins such as cytochrome C into the cystosol and triggers the downstream apoptotic signaling caspase cascade such as caspases-3 and caspases-9 [24]. The importance of the mitochondrial permeability has been explained in the J. Fang et al. study in 2008. They showed that the blocking of the mitochondrial permeability pores reduces the rate of apoptosis [25]. Moreover, the Bcl-2 protein by entering the mitochondrial outer membrane, maintains the integrity of the membrane and through the removing of H ions from the ion channels and via binding to apaf-1, inhibits caspase activation [26, 27].

In response to exercise, the levels of oxidative stress are associated with the less phosphorylation of c-Jun-N-terminal kinase (JNK). This is accompanied by a reduction in the expression of Bax protein and its transfer to mitochondria, as well as an increase in the levels of Bcl-2 protein.

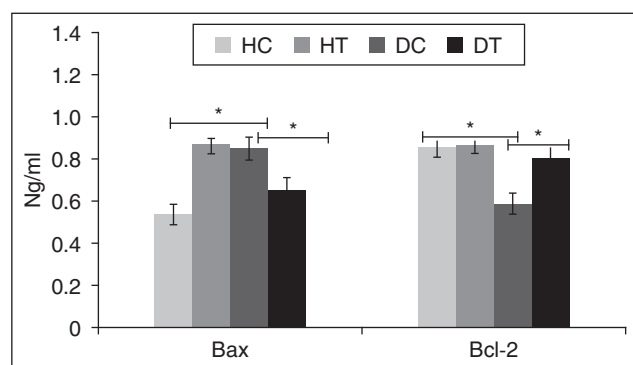


Figure 2. Diabetes decreased the levels of the Bcl-2 protein and increased the Bax protein in the pancreatic tissue, while aerobic exercise training for six weeks significantly increased the Bcl-2 and decreased the Bax protein

Note: * — Significantly different, $p \leq 0.01$.

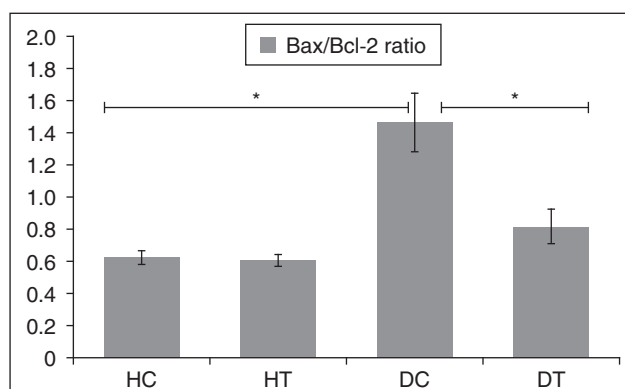


Figure 3. Diabetes increased the Bax/Bcl-2 ratio in the pancreatic tissue, however aerobic exercise training for six weeks significantly decreased this ratio

Note: * — Significantly different, $p \leq 0.01$.

In addition, the increase in displacement and transmission of apoptosis inducing factor (AIF) that have seen in oxidative stress status, is reduced in the tissues of trained individuals which indicating of the inhibition in the apoptotic signaling [28, 29].

Conclusions

According to the results of the present study, it can be concluded that aerobic exercise as a non-pharmacological, low-cost and useful strategy can be considered by reducing the levels of pro-apoptosis and increasing the amounts of anti-apoptosis factors, and can control diabetes-induced cell death and its complications.

Acknowledgements

This manuscript is derived from the master's thesis of Islamic Azad University, Ahvaz Branch, Iran. Therefore, the author et al. thanks the mentioned university.

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

References

1. Zhao L., Gu Q., Xiang L., Dong X., Li H., Ni J., Wan L., Cai G., Chen G. Curcumin inhibits apoptosis by modulating Bax/Bcl-2 expression and alleviates oxidative stress in testes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017. 13. 1099-1105. doi: 10.2147/TCRM.S141738.
2. Atkinson M.A. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? *Diabetes.* 2005. 54(5). 1253-1263. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1253.
3. Kim K.A., Lee M.S. Recent progress in research on beta-cell apoptosis by cytokines. *Front. Biosci (Landmark Ed).* 2009. 14. 657-64. doi: 10.2741/3271.
4. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol. Rev.* 2007. 87(1). 99-163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006.
5. Susnow N., Zeng L., Margineantu D., Hockenbery D.M. Bcl-2 family proteins as regulators of oxidative stress. *Semin. Cancer Biol.* 2009. 19(1). 42-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.12.002.
6. Raisova M., Hossini A.M., Eberle J., Riebeling C., Wieder T., Sturm I., Daniel P.T. et al. The Bax/Bcl-2 ratio determines the susceptibility of human melanoma cells to CD95/Fas-mediated apoptosis. *J. Invest. Dermatol.* 2001. 117(2). 333-40. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01409.x.
7. Youle R., Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. 9. 47-59. <https://doi.org/10.1038/nrm2308>
8. Wattenberg B., Lithgow T. Targeting of C-terminal (tail)-anchored proteins: understanding how cytoplasmic activities are anchored to intracellular membranes. *Traffic.* 2001. 2(1). 66-71. doi: 10.1034/j.1600-0854.2001.20108.x.
9. Asa C., Maria S., Katharina S.S., Bert A. Aquatic exercise is effective in improving exercise performance in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012. 2012. 349209. doi: 10.1155/2012/349209.
10. Selagzi H., Buyukakilli B., Cimen B., Yilmaz N., Erdogan S. Protective and therapeutic effects of swimming exercise training on diabetic peripheral neuropathy of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Endocrinol. Invest.* 2008. 31(11). 971-8. doi: 10.1007/BF03345634. PMID: 19169052.
11. Kadoğlu N.P., Vrabas I.S., Kapelouzou A., Lampropoulos S., Sailer N., Kostakis A., Liapis C.D., Angelopoulou N. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med. Sci Monit.* 2012. 18(5). CR290-5. doi: 10.12659/msm.882734.
12. Cheng S.M., Ho T.J., Yang A.L., Chen I.J., Kao C.L., Wu F.N., Lin J.A. Exercise training enhances cardiac IGF1-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Cardiology.* 2012. 167(2). doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.031.
13. Ramezani N., Vanaky B., Shakeri N., Fakhari Rad F., Shams Z. Evaluation of Bcl-2 and Bax Expression in the Heart of Diabetic Rats after Four Weeks of High Intensity Interval Training. *Medical Laboratory Journal.* 2019. 13(1). 15-20. doi: 10.29252/mlj.13.1.15.
14. Høydal M.A., Wisloff U., Kemi O.J., Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2008. 14(6). 753-60. doi: 10.1097/HJR.0b013e3281eacef1.
15. Chae C.H., Jung S.L., An S.H., Park B.Y., Wang S.W., Cho I.H., Cho J.Y., Kim H.T. Treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus. *Neuroscience.* 2009. 164(4). 1665-73. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.075.
16. Devine P.J., Perreault S.D., Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol Reprod.* 2012. 86(2). 27. doi: 10.1095/biolreprod.111.095224.
17. Agarwal A. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. 10. 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>.
18. Nayki U., Onk D., Balci G., Nayki C., Onk A., Gunay M. The Effects of Diabetes Mellitus on Ovarian Injury and Reserve: An Experimental Study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2016. 81(5). 424-9. doi: 10.1159/000442287.
19. Gomez-Cabrera M.C., Viña J., Ji L.L. Interplay of oxidants and antioxidants during exercise: implications for muscle health. *Phys. Sportsmed.* 2009. 37(4). 116-23. doi: 10.3810/psm.2009.12.1749.
20. Batista M.L. Jr, Rosa J.C., Lopes R.D., Lira F.S. et al. Exercise training changes IL-10/TNF- α ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. *Cytokine.* 2010. 1(49). 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.10.007>
21. Siu P.M., Bryner R.W., Martyn J.K., Alway S.E. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J.* 2004. 18(10). 1150-2. doi: 10.1096/fj.03-1291jfe.
22. Fisher-Wellman K., Bloomer R.J. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn. Med.* 2009. 8. 1. doi: 10.1186/1476-5918-8-1.
23. Dejean L.M., Martinez-Caballero S., Manon S., Kinnally K.W. Regulation of the mitochondrial apoptosis-induced channel, MAC, by BCL-2 family proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. 1762(2). 191-201. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.07.002.
24. Peterson J.M., Bryner R.W., Sindler A., Frisbee J.C., Alway S.E. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with

aerobic exercise. *J. Appl. Physiol* (1985). 2008. 105(6). 1934-43. doi: 10.1152/jappphysiol.00037.2008.

25. Fang J., Wu L., Chen L. Postconditioning attenuates cardiocyte ultrastructure injury and apoptosis by blocking mitochondrial permeability transition in rats. *Acta Cardiol*. 2008. 63(3). 377-87. doi: 10.2143/AC.63.3.1020316.

26. Garcia-Saez A. The secrets of the Bcl-2 family. *Cell Death & Differentiation*. 2012. 19(11). 1733-1740. doi: 10.1038/cdd.2012.105.

27. Kwak H.B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J. Exerc. Rehabil*. 2013. 9(2). 212-9. doi: 10.12965/jer.130002.

28. Vainshtein A., Kazak L., Hood D.A. Effects of endurance training on apoptotic susceptibility in striated muscle. *J. Appl. Physiol* (1985). 2011. 110(6). 1638-45. doi: 10.1152/jappphysiol.00020.2011.

29. Bostani M., Rahmati M., Mard S.A. The effect of endurance training on levels of LINC complex proteins in skeletal muscle fibers of STZ-induced diabetic rats. *Sci Rep*. 2020. 10. 8738. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65793-5>

Received 09.11.2020

Revised 03.12.2020

Accepted 10.12.2020 ■

Information about authors

Mehdi Bostani, PhD, Department of Physical Education, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran; <https://orcid.org/0000-0002-4904-0690>

Seyed Aenollah Noaein, Department of Physical Education, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran

Bostani M., Noaein S.A.

Department of Physical Education, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran

Фізична активність як нефармакологічна та ефективна стратегія в контролі симптомів апоптозу у щурів з експериментальним діабетом

Резюме. Актуальність. За останні роки цукровий діабет (ЦД) став глобальною проблемою охорони здоров'я. Апоптоз бета-клітин підшлункової залози відіграє важливу роль у патогенезі ЦД 1-го типу. Фізична активність як нефармакологічна стратегія для зменшення частоти ускладнень, спричинених ЦД, завжди цікавила дослідників. Тому метою цього дослідження було встановлення впливу аеробних вправ на рівні Вах, Bcl-2 та Вах/Bcl-2 у тканині підшлункової залози стрептозоцин-індукованих діабетичних щурів. **Матеріали та методи.** Самців щурів лінії Wistar (віком 10 тижнів, вага 200–250 г) загальною кількістю 40 рандомізовано розподілили на групи здорового контролю (ЗК), здорових тренуваних (ЗТ), з діабетом (контроль, ДК) та з діабетом із фізичним навантаженням (ДН). Діабет був індукований одноразовою інтраперитонеальною ін'єкцією стрептозоцину (45 мг/кг). Тренувальні групи виконували вправу на біговій доріжці п'ять днів поспіль протягом шести тижнів. Рівні тканин підшлункової

залози в білках Вах та Bcl-2 додатково визначали методом ІФА. **Результати.** Індуція діабету суттєво знизила рівень білка Bcl-2 та збільшила рівень білка Вах та співвідношення Вах/Bcl-2 у тканині підшлункової залози ($p < 0,05$). Окрім того, результати показали, що шість тижнів аеробних тренувань значно підвищили рівень білка Bcl-2 та знизили рівень білка Вах у групі ДН. Також співвідношення Вах/Bcl-2 суттєво знизилось у групі ДН ($p < 0,05$). Посилення виділення та передачі фактора, що індукує апоптоз, який спостерігається в стані окислювального стресу, зменшується в тканинах тренуваних осіб, що вказує на гальмування в сигналізації апоптозу. **Висновки.** Згідно з результатами цього дослідження, фізичні вправи можна розглядати як ефективну стратегію зменшення частоти спричиненого діабетом апоптозу та контролю його ускладнень.

Ключові слова: фізичні вправи; Вах; Bcl-2; апоптоз; цукровий діабет

Bostani M., Noaein S.A.

Department of Physical Education, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran

Физическая активность как нефармакологическая и эффективная стратегия в контроле симптомов апоптоза у крыс с экспериментальным диабетом

Резюме. Актуальность. За последние годы сахарный диабет (СД) стал глобальной проблемой здравоохранения. Апоптоз бета-клеток поджелудочной железы играет важную роль в патогенезе СД 1-го типа. Физическая активность как нефармакологическая стратегия для уменьшения частоты осложнений, вызванных диабетом, всегда интересовала исследователей. Поэтому целью данного исследования было установление влияния аэробных упражнений на уровни Вах, Bcl-2 и Вах/Bcl-2 в ткани поджелудочной железы стрептозоцин-индуцированных диабетических крыс. **Материалы и методы.** Самцы крыс линии Wistar (в возрасте 10 недель, вес 200–250 г), общее количество 40, были рандомизированы на группы здорового контроля (ЗК), здоровых тренированных (ЗТ), с диабетом (контроль, ДК) и с диабетом с физической нагрузкой (ДН). Диабет был индуцирован однократной интраперитонеальной инъекцией стрептозоцина (45 мг/кг). Тренировочные группы выполняли упражнения на беговой дорожке пять дней подряд в течение шести недель. Уровни

тканей поджелудочной железы в белках Вах и Bcl-2 дополнительно определяли методом ИФА. **Результаты.** Индукция диабета существенно снизила уровень белка Bcl-2 и увеличила уровень белка Вах и соотношение Вах/Bcl-2 в ткани поджелудочной железы ($p < 0,05$). Кроме того, результаты показали, что шесть недель аэробных тренировок значительно повысили уровень белка Bcl-2 и снизили уровень белка Вах в группе ДН. Также соотношение Вах/Bcl-2 существенно снизилось в группе ДН ($p < 0,05$). Усиление выделения и передачи фактора, индуцирующего апоптоз, который наблюдается в состоянии окислительного стресса, уменьшается в тканях тренированных лиц и указывает на торможение в сигнализации апоптоза. **Выводы.** Согласно результатам этого исследования, физические упражнения можно рассматривать как эффективную стратегию уменьшения частоты апоптоза, вызванного диабетом, и контроля его осложнений.

Ключевые слова: физические упражнения; Вах; Bcl-2; апоптоз; сахарный диабет

Декап®

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ **ВІТАМІН D**
у формі зручних мінітаблеток



Декап® 2000

- дорослим по 1 таблетці на добу
- дітям та підліткам (від 3 до 18 років) по 1 таблетці 1 раз на 2 доби



Декап® 5000

- дорослим по 1 таблетці 1 раз на 2 доби
- дітям та підліткам (від 3 до 18 років) по 1 таблетці 1 раз на тиждень



94,5 % українців
відчувають наслідки дефіциту вітаміну D!*

*Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку.
Боль. Суставы. Позвоночник. 2012. № 4 (8). С. 5-11.

Алудван М.Б.¹, Кобиляк Н.М.¹, Павленко Г.П.², Комісаренко Ю.І.¹
¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ, Україна

Оцінка клінічної ефективності замісної терапії препаратом Декап у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 і супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за умови дефіциту вітаміну D

Резюме. Актуальність. Останнім часом дефіцит вітаміну D вважається одним з факторів розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД типу 2) і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). **Мета:** встановити ефективність препарату Декап (холекальциферол) у пацієнтів з його дефіцитом, хворих на ЦД типу 2 з НАЖХП. **Матеріали та методи.** Проліковані 52 пацієнти з НАЖХП і ЦД типу 2 на тлі встановленого D-дефіциту, які рівномірно були розподілені на дві групи. Хворі групи порівняння (n = 26) отримували виключно традиційну антидіабетичну терапію, а хворі основної групи (n = 26) додатково отримували препарат вітаміну D Декап, який призначали в дозі 4000 МО/добу строком на 6 місяців. **Результати.** Використання вітаміну D було асоційоване зі статистично значущим зниженням глікемії натще через 6 місяців лікування на 4,2 % (p = 0,041). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) в основній групі пацієнтів у середньому знизився на 0,38 % (p = 0,121) через 3 місяці і залишився практично на такому ж рівні й через 6 місяців — на 0,44 % (p = 0,088). Паралельно з покращанням параметрів глікемічного контролю в пацієнтів основної групи спостерігалась тенденція до зниження індексу НОМА-2-IR на 0,28 (−0,11; 0,86; p = 0,152) і покращання чутливості до інсуліну на 1,39 (−10,04; 6,01; p = 0,621) порівняно з вихідними показниками. Використання препарату вітаміну D (Декап) асоційоване зі зниженням індексів стеатозу: FLI і TyG. Базове значення для FLI становило 74,11 ± 18,71, для TyG — 5,21 ± 0,29, а після шестимісячного курсу лікування вітаміном D знизилось відповідно на 4,4 % (p = 0,029) і 2,68 % (p = 0,031) порівняно з вихідними показниками. **Висновки.** Встановлено, що використання препарату Декап у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, хворих на ЦД типу 2 з НАЖХП, у дозі 4000 МО/добу на курс не менше від шести місяців призводить до покращання параметрів глікемічного контролю й метаболічного профілю.

Ключові слова: Декап; дефіцит вітаміну D; цукровий діабет типу 2; неалкогольна жирова хвороба печінки; інсулінорезистентність; ожиріння

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є не лише медико-соціальною, але й загальнолюдською проблемою, актуальність і значущість якої постійно зростає [1]. Поширеність ЦД у промислово розвинених країнах становить 5–6 % і має тенденцію до збільшення [2, 3]. Важливо відзначити, що дійсна кількість хворих на ЦД перевищує зареєстровану в 2,5–3 рази [4]. Щороку у світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн. За даними МОЗ

України, у нашій країні 2013 року зареєстровано понад 1,3 млн пацієнтів із ЦД, у тому числі 1,2 млн — із ЦД 2-го типу (ЦД типу 2), причому щорічний приріст числа хворих становить 4–5 %. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД становить 4–7 % від загальної популяції [5]. До того ж захворювання дедалі частіше уражає молодші верстви населення, призводячи до зниження та втрати працездатності й завдаючи величезних економічних збитків [6].

Значні успіхи медичної біохімії і вітамінології наприкінці ХХ — на початку ХХІ століть суттєво змінили уявлення про обмін вітаміну D і його фізіологічну функцію в організмі [7]. Порушення утворення вітамінів і їх дефіцит є суттєвими причинами виникнення різних захворювань.

Традиційна характеристика вітаміну D як гормона — регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилася новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну [8]. Відкриття рецепторів до гормонально активних форм вітаміну D і їх синтезу в клітинах «нетрадиційних» для цього вітаміну органів і тканин передбачає ширший спектр фізіологічних ефектів вітаміну [9–11].

Підґрунтям даної роботи були попередньо проведені нами перехресні дослідження, у яких проаналізовано зміни основних антропометричних параметрів, показників функціонального стану печінки, вуглеводного й ліпідного обміну в пацієнтів із ЦД типу 2 і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) відповідно до базового статусу вітаміну D [9]. Пацієнти були розподілені на 3 групи відповідно до рекомендацій Європейської асоціації ендокринологів: група 1 — з оптимальним рівнем вітаміну D (30 нг/мл); група 2 — D-недостатність (21–29 нг/мл); група 3 — D-дефіцит (< 20 нг/мл) [12]. За допомогою використання кореляційно-регресійного аналізу було встановлено, що дефіцит вітаміну D у пацієнтів із ЦД типу 2 і НАЖХП асоційований з більш вираженою інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням, неадекватним глікемічним контролем і зростанням індексів жирового гепатозу (ІЖГ) порівняно з оптимальним рівнем або його недостатністю [9]. Усіх пацієнтів з D-дефіцитом ми в подальшому відібрали для проведення проспективного дослідження з вивчення оцінки впливу шестимісячної терапії вітаміном D₃ на вищезазначені метаболічні параметри, що й становило основну мету даного дослідження.

Матеріали та методи

На базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру було проведено проспективне одноцентрове дослідження, у яке було включено 52 пацієнтів із ЦД типу 2 і супутньою НАЖХП з підтвердженим дефіцитом вітаміну D. ЦД типу 2 діагностували на підставі критеріїв Американської діабетичної асоціації (глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л; глюкоза плазми при випадковому вимірюванні $\geq 11,1$ ммоль/л; рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % або глюкоза вище від 11,1 ммоль/л через 2 години після проведення тесту толерантності із 75 г глюкози) [13]. Іншим критерієм включення була стабільна доза інсуліну і/або пероральних гіпоглікемічних засобів щонайменше протягом 3 місяців і рівень HbA_{1c} < 12,0 %.

В основу діагностики НАЖХП лягали критерії Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) [14, 15]. Кожному пацієнту проводилось ультразвукове обстеження печінки, оцінювались клініко-анамнестичні дані, визначалась активність АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ).

Критерії виключення: наявність ЦД типу 1 або вторинного діабету, хронічних дифузних захворювань печінки іншої етіології, зловживання алкоголем, зловживання новоутворення й наявність в анамнезі гіперпаратиреозу, остеопорозу, нефролітіазу або гіперкальціємії. Також у дослідження не включали пацієнтів, які повідомили, що за 3 місяці до початку приймали протисудомні препарати або біологічні добавки з кальцієм або вітаміном D.

Протокол був затверджений комісією з етики при Київському міському клінічному ендокринологічному центрі (протокол № 2 від 10.02.2020), а саме дослідження проводилося згідно з основними рекомендаціями Гельсінської декларації (1979 р.). До початку й перед проведенням будь-яких процедур мета й методологія дослідження були повністю роз'яснені учасникам, після чого всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Після підписання інформованої згоди в пацієнтів натще були зібрані зразки сироватки крові, що були негайно заморожені при температурі -20 °С. Щодо кожного пацієнта отримано відповідні клінічні й демографічні дані. Антропометричні параметри включали вимірювання ваги й зросту з точністю до 100 г і 0,5 см відповідно. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як масу тіла в кілограмах, поділену на квадрат зросту в метрах (вага/(зріст)²). Окружність талії (ОТ) пацієнта вимірювалась без одягу, на 1 см вище від верхніх передніх ребенів клубової кістки, на видиху в положенні стоячи, при цьому пацієнт був без взуття, стопи торкались одна одної, а руки були вільно опущені. Нееластичну вимірювальну стрічку розташовували перпендикулярно поздовжній осі тіла й паралельно підлозі; вона була натягнута й щільно прилягала до вимірювальної поверхні.

Концентрацію 25(OH)D у сироватці крові оцінювали за допомогою електрохемілюмінесцентного білок-опосередкованого методу, який використовується для кількісного визначення (Roche Diagnostics, Mannheim, Німеччина) з внутрішньо- і міждослідницьким коефіцієнтом варіації < 5,5 і < 7,0 % відповідно. Для аналізу використовується білок, що зв'язує вітамін D (vitamin D binding protein — VDBP), як каркасний білок, який зв'язується з обома формами — 25(OH)D₃ і 25(OH)D₂ [16]. В основі методу лежить трьохетапний процес інкубації тривалістю 27 хвилин. На першому етапі зразок сироватки інкубують з реагентом для попередньої обробки, що вивільняє загальний 25(OH)D із VDBP. На етапі 2 попередньо оброблений зразок інкубують з міченим рутенієм VDBP, створюючи комплекс між 25(OH)D і рутенільованим VDBP. Третій етап інкубації передбачає додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, і міченого біотином 25(OH)D. Вільні сайти рутенільованого VDBP стають зайнятими, утворюючи комплекс, що складається з міченого рутенієм VDBP і міченого біотином 25(OH)D. Увесь комплекс зв'язується з твердою фазою через взаємодію біотину й стрептавідину.

Для оцінки функціонального стану печінки досліджували активність АЛТ, АСТ і ГГТ. Активність АЛТ і АСТ визначали кінетичним методом, загального білірубину й загального білка — колориметричним методом відповідно до рекомендацій виробника (ERBA

Lachema, Чехія). У дослідження включали пацієнтів з активністю АЛТ, АСТ не вище від трьох нормальних значень і співвідношенням АСТ/АЛТ менше за 1 у пацієнтів з підвищеними трансаміназами.

Для оцінки функції β-клітин і чутливості до інсуліну (%S) була використана модель HOMA-2-IR, що є модернізованою версією структурної математичної моделі на основі визначення концентрації глюкози плазми й інсуліну натще — HOMA (Homeostasis model assesment), з визначенням індексу HOMA-IR за формулою: імунореактивний інсулін (мкОД/мл) × глюкоза плазми натще/22,5, уперше запропонованою Matthews et al. [16]. Ця модель може бути розрахована з використанням програмного забезпечення, що поставляється Оксфордським центром ендокринології, діабету й метаболізму, доступного за посиланням <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>. HOMA-2 має такі переваги: можливість розрахунку з допомогою С-пептиду замість інсуліну натще; розширений діапазон значень для інсуліну до 1–300 мОД/л і 20–460 мг/дл для глюкози з поправкою на гіперінсулінемію і гіперглікемічні стани; поправка на печінкову й периферичну ІР і рівень циркулюючого проінсуліну [17].

Глюкозу в крові визначали, використовуючи глюкозооксидазний метод за Тріндером. Рівень інсуліну в крові вимірювали за допомогою методу електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з діапазоном референтних значень 2,6–24,9 мОД/л (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Базель, Швейцарія). С-пептид вимірювали з використанням методу хемілюмінесцентного імуноаналізу комерційними наборами (Immulin, Siemens AG, Німеччина) зі значенням в нг/мл. HbA1c вимірювали за допомогою імунотурбидиметричного аналізу на авто-

матичному аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Базель, Швейцарія) з діапазоном референтних значень від 4,8 до 5,9 %. Рівень HbA1c був стандартизований з еталонним методом, узгодженим з DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) і Національною програмою стандартизації глікованого гемоглобіну NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

Визначення відношення тригліцеридів до глюкози (індекс TyG) є новим методом скринінгу ІР, оскільки він простий у використанні й вимагає визначення лише двох лабораторних визначень: $\ln [\text{тригліцериди натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}] / 2$. Згідно з даними Salazar et al., порогове значення індексу TyG, при якому констатують ІР, становить $> 4,49$ з чутливістю 82,6 % і специфічністю 82,1 % (AUC = 0,889, 95% ДІ 0,854–0,924) [18].

Bedogni et al. уперше пропонували FLI (fatty liver index) у 2006 році як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study [19]. Індекс варіює від 0 до 100 і розраховується через формулу, до якої входять значення рівня тригліцеридів і гамма-глутамілтрансферази, ІМТ та ОТ:

$$ІЖГ = \frac{(e^{0,953 \times \log_e(TT) + 0,139 \times IMT + 0,718 \times \log_e(ITT) + 0,053 \times OT - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \times \log_e(TT) + 0,139 \times IMT + 0,718 \times \log_e(ITT) + 0,053 \times OT - 15,745})} \times 100.$$

Індекс HSI (Hepatic steatosis index) розраховували за такою формулою:

$$HSI = 8 \times (\text{співвідношення АЛТ/АСТ}) + IMT + 2 (\text{якщо жінка}) + 2 (\text{якщо є ЦД}).$$

Порогове значення HSI $> 36,0$ підтверджує наявність стеатозу печінки в пацієнта з чутливістю 93,1 %, специфічністю 92,4 % і діагностичною точністю AUROC = 0,812 [20].

Таблиця 1. Базові характеристики клініко-лабораторних параметрів в обстежуваних пацієнтів (M ± SD)

Показник	Основна група (n = 26)	Група порівняння (n = 26)	p
ІМТ, кг/м²	30,12 ± 3,99	30,99 ± 4,43	> 0,005
ОТ, см	98,22 ± 7,82	99,81 ± 9,71	> 0,005
Маса тіла, кг	96,28 ± 15,77	94,23 ± 11,74	> 0,005
HbA1c, %	9,01 ± 1,21	9,21 ± 1,62	> 0,005
С-пептид, нг/мл	2,41 ± 1,54	2,56 ± 1,32	> 0,005
Глюкоза натще, ммоль/л	10,96 ± 2,99	11,57 ± 4,07	> 0,005
HOMA-2-IR	2,61 ± 1,39	2,33 ± 1,08	> 0,005
Чутливість до інсуліну, %	48,24 ± 24,31	44,31 ± 18,7	> 0,005
Функція β-клітин, %	43,71 ± 39,24	39,91 ± 31,62	> 0,005
Індекс TyG	5,21 ± 0,29	5,17 ± 0,31	> 0,005
ЗХ, ммоль/л	5,62 ± 0,92	5,41 ± 0,8	> 0,005
ТГ, ммоль/л	1,91 ± 1,12	2,09 ± 1,32	> 0,005
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,68 ± 0,29	1,00 ± 0,59	> 0,005
ЛПВЩ, ммоль/л	1,24 ± 0,31	1,28 ± 0,33	> 0,005
ЛПНЩ, ммоль/л	3,31 ± 0,89	2,93 ± 0,85	> 0,005
АЛТ, Од/л	28,71 ± 12,38	26,31 ± 11,21	> 0,005
АСТ, Од/л	23,07 ± 8,35	21,12 ± 7,12	> 0,005
ГГТ, Од/л	43,71 ± 13,28	46,12 ± 16,27	> 0,005
HSI	44,01 ± 5,03	43,21 ± 5,94	> 0,005
ІЖГ	74,81 ± 18,71	73,22 ± 20,19	> 0,005

Концентрацію загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) вимірювали з використанням ферментативних наборів зі стандартизованими реагентами (BioVendor, Чехія). Ліпопротеїни низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedewald, тільки якщо рівень ТГ був нижче за 5,5 ммоль/л; при перевищенні зазначеного порогу концентрація ЛПНЩ були виміряна за допомогою електрофорезу й денситометрії (BioVendor, Чехія).

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS версії 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) і GraphPad Prism, версія 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, США). Кількісні зміни подані у вигляді середньої величини й стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні — у вигляді відсотка. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова — Смирнова. Для оцінки внутрішньогрупових змін під час лікування вітаміном D_3 використовували парний t-критерій Стюдента.

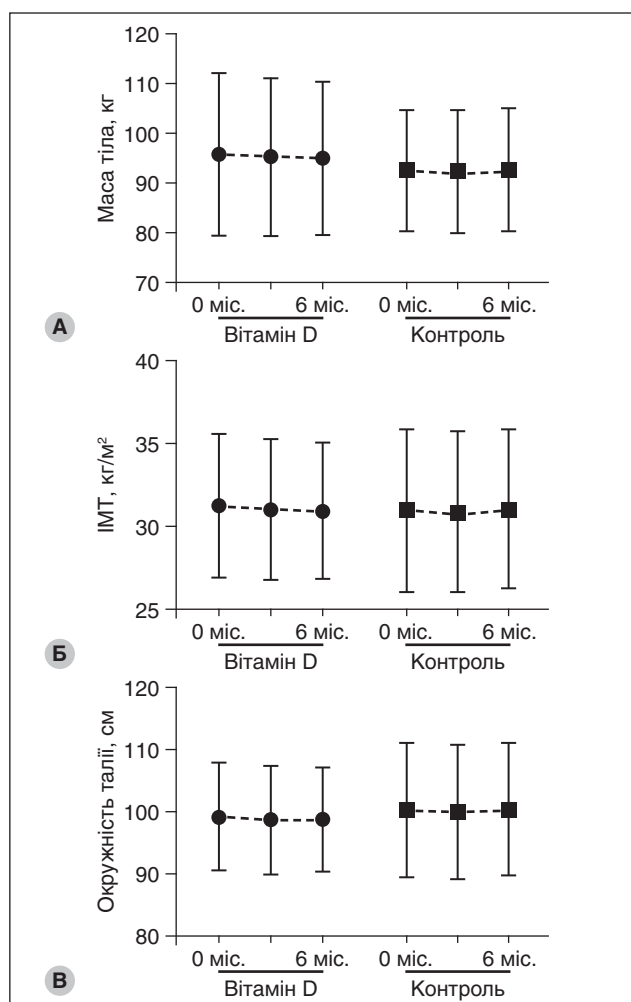


Рисунок 1. Антропометричні параметри в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) маса тіла; Б) індекс маси тіла; В) окружність талії
Примітки: тут і на рис. 2–7: дані наведені у вигляді $M \pm SD$. Статистично значущою вважалася різниця при $p < 0,05$.

Результати

Для вивчення ефективності застосування препаратів вітаміну D нами загалом проліковано 52 пацієнтів з НАЖХП і ЦД типу 2 на фоні встановленого D-дефіциту, які рівномірно були розподілені на дві групи. Хворі групи порівняння ($n = 26$) отримували традиційну терапію, що включала залежно від індивідуальних потреб відповідне дієтичне харчування, цукрознижувальні засоби (препарати сульфонілсечовини, бігуаніди, інсулін). Середній вік хворих даної групи становив $53,7 \pm 10,2$ року, тривалість ЦД — $10,23 \pm 5,70$ року. Пацієнти основної групи ($n = 26$) додатково отримували препарат вітаміну D Декап, який призначали на тлі традиційної терапії в дозі 4000 МО/добу терміном на 6 місяців. Середній вік хворих даної групи становив $55,61 \pm 9,83$ року, тривалість ЦД — $9,7 \pm 4,7$ року.

Перед початком, через 3 місяці й після лікування оцінювали антропометричні дані (маса тіла, ІМТ, ОТ), параметри глікемічного контролю (глікемія натще, HbA1c), ІР, індекси стеатозу, показники функціонального стану печінки (активність трансамінз) і ліпідного (рівні загального холестерину, ТГ і ліпопротеїнів у крові) обміну. У табл. 1 подані базові клінічні й антропометричні характеристики учасників. Групи дослідження були репрезентативними за даними параметрами.

Антропометричні показники у динаміці лікування обстежуваних груп подані на рис. 1. Ми не виявили статистично значущої різниці за всіма параметрами в динаміці лікування, проте відмічається різнонаправленість змін залежно від призначеної терапії. У пацієнтів основної групи ми відмітили тенденцію до зниження антропометричних показників у часовому проміжку, що була максимально вираженою через 6 місяців прийому вітаміну D_3 . Так, маса тіла в середньому знизилась на 0,8 кг, ІМТ — на $0,22 \text{ кг/м}^2$, ОТ — на 0,38 см порівняно з вихідним рівнем (рис. 1).

З іншого боку, у групі порівняння через 3 місяці відмічалась тенденція до зниження антропометричних показників, але через 6 місяців ми виявили статистично незначуще зростання маси тіла в середньому на 0,20 кг, ІМТ — на $0,05 \text{ кг/м}^2$, ОТ — на 0,10 см порівняно з вихідним рівнем (рис. 1).

Згідно з отриманими результатами було встановлено, що використання як додатку до стандартної антидіабетичної терапії вітаміну D (Декап) було асоційоване зі статистично значущим зниженням глікемії натще через 6 місяців лікування на 4,2 % ($p = 0,041$) (рис. 2А). З іншого боку, через 3 місяці від початку лікування рівень глюкози також знизився, проте зміни не були статистично значущими (рис. 2А). У групі порівняння спостерігалась тенденція до зниження глікемії натще в обох часових проміжках, проте більш вираженою вона була через 3 місяці (рис. 2А).

Рівень іншого параметра глікемічного контролю — HbA1c — в основній групі пацієнтів у середньому знизився на 0,38 % ($p = 0,121$) через 3 місяці й залишився практично на такому ж рівні і через 6 місяців — на 0,44 % ($p = 0,088$). В обох часових інтервалах зміни були статистично незначущими порівняно з вихідним рівнем. У групі порівняння спостерігалась така динаміка даного

показника: на початковому етапі ми відзначили тенденцію до зниження HbA1c на 0,20 % ($p = 0,432$), проте в подальшому його значення повернулось практично до вихідного рівня (рис. 2Б). У дослідженні DDM2 пацієнти, як і в нашому дослідженні, отримували 4000 МО вітаміну D (холекальциферол) щодня або плацебо протягом 48 тижнів. Проте на відміну від нашого дослідження пацієнтів не стратифікували за D-дефіцитом, і в групі лікування вихідна його концентрація в плазмі становила 26,6 нг/мл, середній рівень HbA1c — 6,6 %, а 78 % пацієнтів отримували метформін. На 24-му тижні лікування концентрація 25(OH)D в активній групі зросла на 20,5 нг/мл, що асоціювалось зі статистично значущим зниженням рівня HbA1c порівняно з плацебо (–0,1 % проти 0,3 % відповідно; $p = 0,034$). В інші часові проміжки HbA1c і чутливість до інсуліну під впливом лікування не змінилися [21].

Паралельно з покращанням параметрів глікемічного контролю в пацієнтів основної групи, які отримували замісну терапію вітаміном D, спостерігалось зниження IP. Як видно з рис. 3, через 6 місяців лікування вітаміном D спостерігалась тенденція до зниження індексу НОМА-2-IR на 0,28 (–0,11; 0,86; $p = 0,152$) і покращання чутливості до інсуліну на 1,39 (–10,04; 6,01; $p = 0,621$) порівняно з показниками вихідного рівня. На противагу цьому в групі порівняння індекс НОМА-2-IR залишився практично ідентичним вихідному рівню, у той час як показник %S у динаміці лікування погіршився.

У пілотному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) у мультинаціональній когорті пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД типу 2 і дефіцитом D вивчалась ефективність холекальциферолу (2000–6000 МО) щодо цільових рівнів 25(OH)D і карбонату кальцію (1200 мг) щоденно проти плацебо протягом

шести місяців. У групі активного лікування середня концентрація 25(OH)D у сироватці крові зросла з 48 до 95 нмоль/л, а цільове значення досягнуте в 91 %. Проте в динаміці лікування чутливість до інсуліну, прозапальні маркери й функціональна активність β -клітин як у внутрішньо- так і міжгруповому аналізі статистично значущо не змінилися навіть після корекції на потенційні фактори ризику, включно з ОТ і сезонністю набору. З іншого боку, у субаналізі в пацієнтів із предіабетом констатовано позитивний ефект від призначення добавки з вітаміном D і кальцієм на чутливість до інсуліну (НОМА %S, індекс Matsuda) [22].

Аналіз змін ліпідних параметрів сироватки крові обстежуваних груп подано на рис. 4. Серед досліджуваних показників статистично значущо під впливом лікування препаратом Декап змінився лише рівень ТГ — на 23 % ($p = 0,013$) порівняно з вихідним значенням. Для інших показників ліпідограми основної групи встановлена лише тенденція до зниження (рис. 4Б–Г). Рівень ТГ у групі порівняння практично не змінився через 3 і 6 місяців. Схожа тенденція до змін параметрів ліпідограми спостерігалась у групі порівняння, проте зміни мали менш виражений характер порівняно з пацієнтами, які отримували вітамін D.

Активність трансаміназ як один з основних лабораторних параметрів, що характеризує функціональну активність і запально-некротичні зміни в тканині печінки, також вивчалась у даному дослідженні (рис. 5). Активність АЛТ (рис. 5А, табл. 1) максимально знизилась в середньому на 5,47 (–0,382; 8,32) ОД/л ($p = 0,109$) після курсу вітаміну D через 3 місяці. У групі порівняння в даний часовий проміжок ми, навпаки, спостерігали підвищення активності АЛТ. Через 6 місяців спостереження в обох обстежуваних групах активність АЛТ

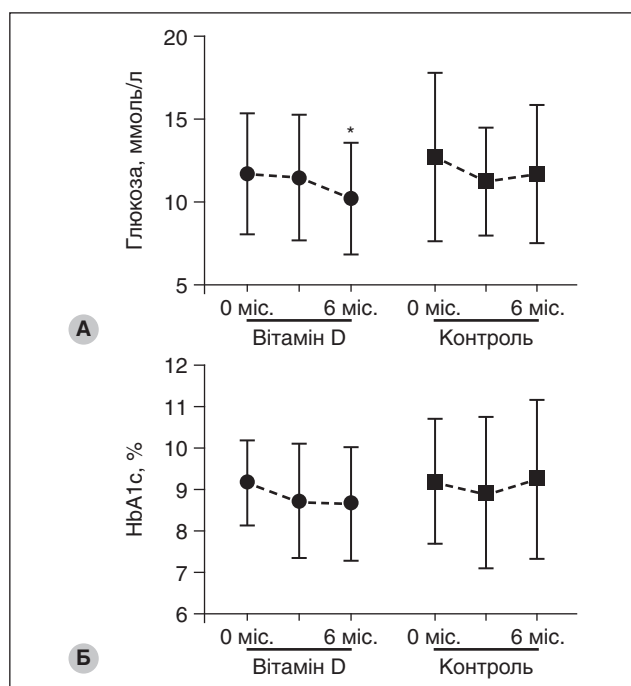


Рисунок 2. Параметри глікемічного контролю в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) глікемія натще; Б) HbA1c

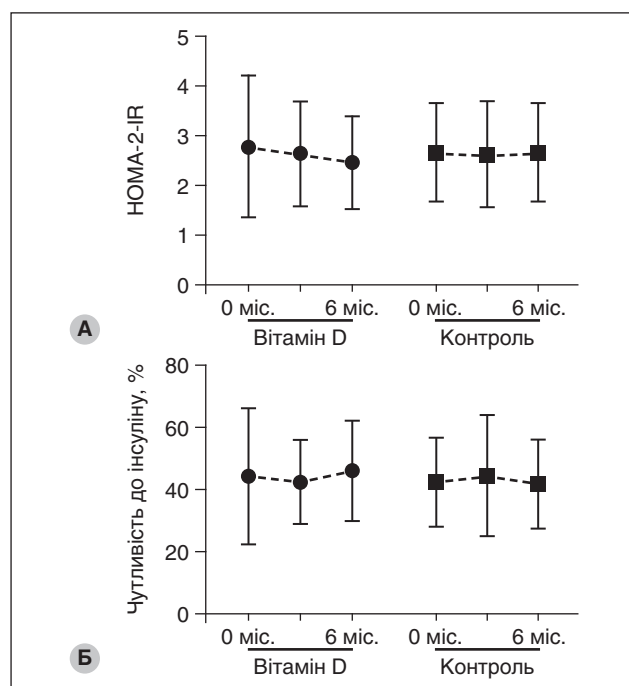


Рисунок 3. Індекси інсулінорезистентності в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) НОМА-2-IR; Б) чутливість до інсуліну

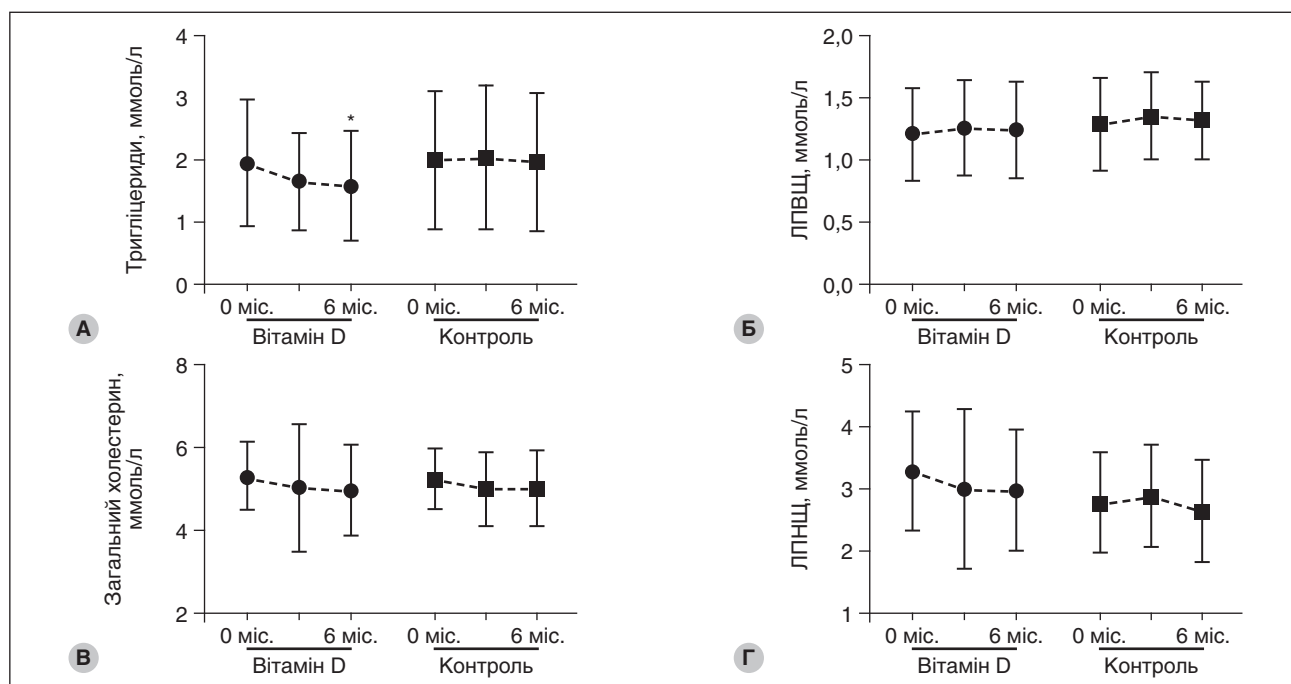


Рисунок 4. Показники ліпідограми в обстежуваних групах у динаміці лікування:

А) тригліцериди; Б) ЛПВЩ; В) загальний холестерин; Г) ЛПНЩ

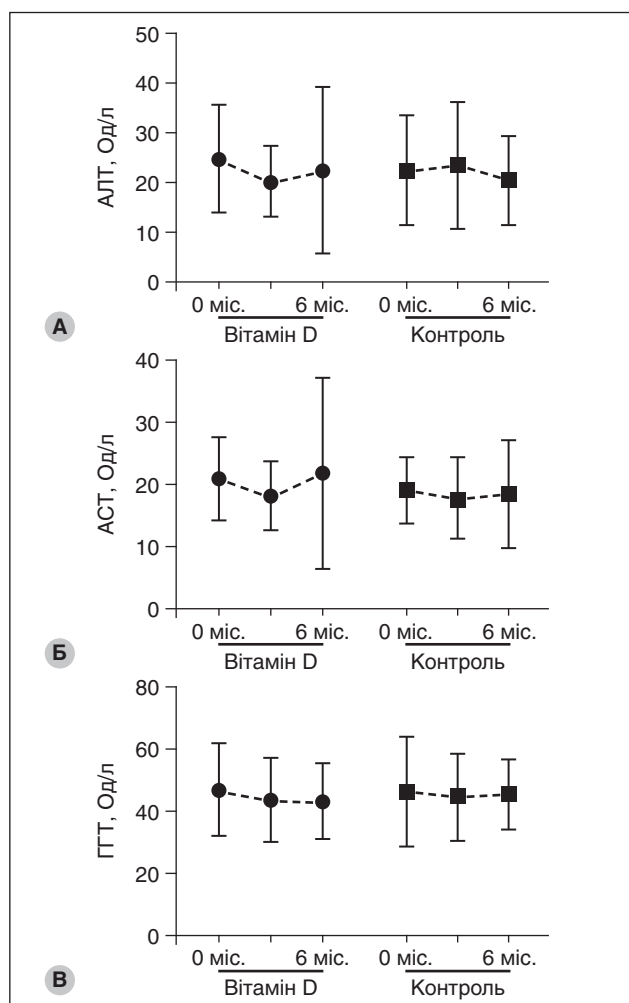


Рисунок 5. Активність трансаміназ в обстежуваних групах у динаміці лікування:
А) АЛТ; Б) АСТ; В) ГГТ

знизилась у середньому на 2 Од/л, що було статистично незначущим порівняно з вихідними показниками. Активність АСТ і ГГТ статистично незначущо знизилась за всіма часовими проміжками в обох обстежуваних групах (рис. 5Б, В), проте максимально вираженою була різниця після курсу вітаміну D₃. Варто відзначити, що в дане дослідження включались в основному пацієнти з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) і без ознак виражених запально-некротичних змін, і більше того, підвищення активності трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхнього референтного значення було критерієм виключення.

Обговорення

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД призначення 50 000 МО вітаміну D (холекальциферол) на тиждень разом з 0,25 мг кальцитріолу (1,25 дигідроксихолекальциферолу) на день на курс 3 місяці пацієнтам з НАЖХП було асоційоване зі статистично значущим зниженням рівнів лужної фосфатази та ГГТ порівняно з плацебо. Активність АЛТ і АСТ під впливом лікування не змінилась в обох обстежуваних групах [23]. Отримані результати знаходять підтвердження і в метааналізі з включенням 9 РКД (467 учасників). Встановлено, що споживання вітаміну D у когорті пацієнтів з НАЖХП статистично значуще не впливає на активність АЛТ (–2,88 Од/л; 95% ДІ від –6,03 до 0,27; I² = 85 %), АСТ (–0,10 Од/л; 95% ДІ від –1,18 до 0,97; I² = 26 %) і ГГТ (0,12 Од/л; 95% ДІ від –5,94 до 6,18; I² = 38 %). Проте в пацієнтів, які приймали вітамін D у дозі 3000 МО на добу, спостерігалось вірогідне зниження рівня лужної фосфатази (–19,74 Од/л; 95% ДІ від –25,36 до –14,12; I² = 0,0 %) [24].

Цілком очікувано, що основні зміни лабораторних параметрів під час лікування стосувались індексів жирового гепатозу, оскільки основну когорту обстежуваних

становили пацієнти із ЦД типу 2 і НАЖХП із переважанням НАСП. Згідно з отриманими результатами, через 3 місяці лікування виявлена тенденція до зниження FLI та індексу TyG. Через 6 місяців інтервенційного періоду під впливом лікування вітаміном D₃ в основній групі спостерігалось подальше зниження обох індексів, яке набуло статистично значущого характеру порівняно з вихідним рівнем. Базове значення для FLI становило $74,11 \pm 18,71$, для TyG — $5,21 \pm 0,29$, а після 6-місячного курсу лікування вітаміном D воно знизилось відповідно на 4,4 % ($p = 0,029$) і 2,68 % ($p = 0,031$) порівняно з вихідними показниками. У групі порівняння відзначалась тенденція до зміни вищезазначених індексів, але FLI у динаміці лікування зростав, а індекс TyG, навпаки, знижувався, з максимально вираженим ефектом через 3 місяці. У пацієнтів основної групи встановлено прогресивне зниження індексу HSI в динаміці лікування, проте, на відміну від інших індексів стеатозу, тут відзначалась тенденція до зміни (рис. 6). З іншого боку, в плацебо-контрольованому РКД у пацієнтів із ЦД типу 2 і НАЖХП ($n = 55$), діагностованою за допомогою ультразвукового дослідження, вивчалась клінічна ефективність перорального вітаміну D у дозі 2000 МО на добу протягом 24 тижнів. У кінці періоду лікування в активній групі встановлено 2-кратне підвищення 25(OH)D у сироватці крові ($48,15 \pm 23,70$ до $89,80 \pm 23,6$ нмоль/л, $p < 0,001$), що не супроводжувалось статистично значущим зниженням активності трансаминаз, FLI і специфічних маркерів фіброгенезу, таких як цитокератин 18-M30 (СК18-M30) і N-кінцевий пропептид проколаген ІІІ (P3NP) [25].

Підсумовуючи результати, отримані під час дослідження, можна відзначити помітну тенденцію до покращання основних глікемічних і метаболічних параметрів у групі порівняння через 3 місяці з наступним вираженим погіршенням через 6 місяців. Встановлену закономірність частково можна пояснити сезонністю включення пацієнтів у дослідження з наступною відповідною динамікою середнього значення вітаміну D у групі порівняння (рис. 7).

Основний етап набору в дослідження тривав у пізній весняний і на початку літнього періоду, з максимальною інсоляцією, характерною для даних широт, тому вихідний показник вітаміну D у групі порівняння становив $13,01 \pm 2,14$ нг/мл, після трьох місяців його значення зросло до $17,01 \pm 5,99$ нг/мл, що було статистично незначущим порівняно з базовим значенням. Більшість пацієнтів групи порівняння завершили участь у дослідженні в зимовий період. Оскільки вони не отримували замісної терапії препаратом вітаміну D, на тлі сезонної недостатності сонячного випромінювання концентрація вітаміну D у сироватці крові в них становила $12,55 \pm 3,10$ нг/мл, що було статистично значущо нижчим порівняно із тримісячним рівнем ($p = 0,019$), і більше того, відмічалось прогресування D-дефіциту, оскільки показник став нижчим від базового рівня.

З іншого боку, в пацієнтів основної групи на фоні замісної терапії спостерігалось прогресивне статистично значуще зростання концентрації вітаміну D у

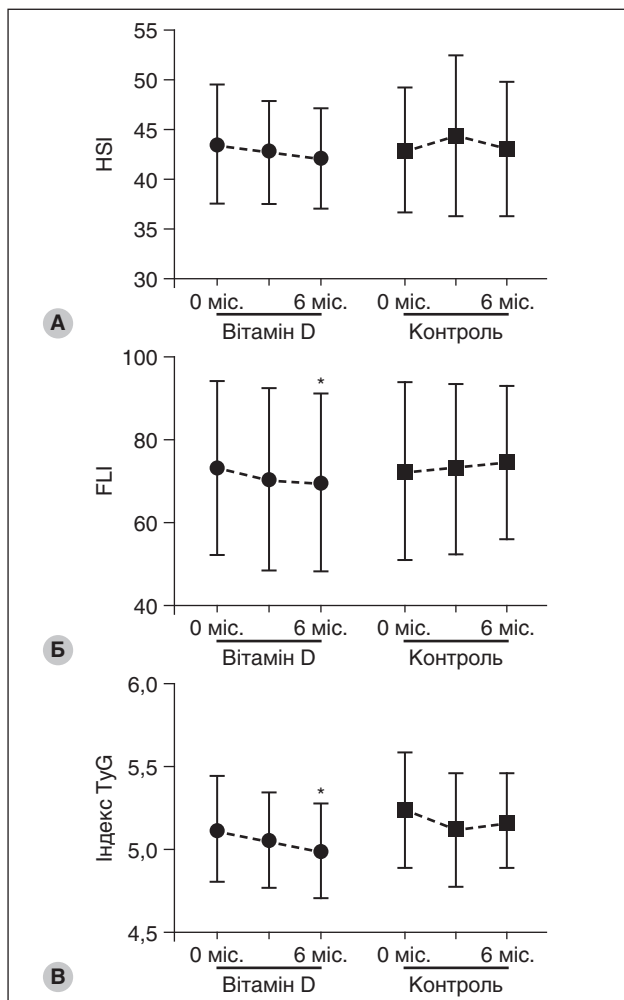


Рисунок 6. Індекси стеатозу печінки в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) HSI; Б) FLI; В) індекс TyG

сироватці крові. Рівень вітаміну D початково становив $13,67 \pm 3,12$ нг/мл, через 3 місяці його концентрація зросла до $23,45 \pm 8,99$ нг/мл ($p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем), а через 6 місяців досягла рівня $29,01 \pm 7,92$ нг/мл, що було статистично значущо вищим порівняно з показниками обох попередніх часових інтервалів. З іншого боку, середня концентрація

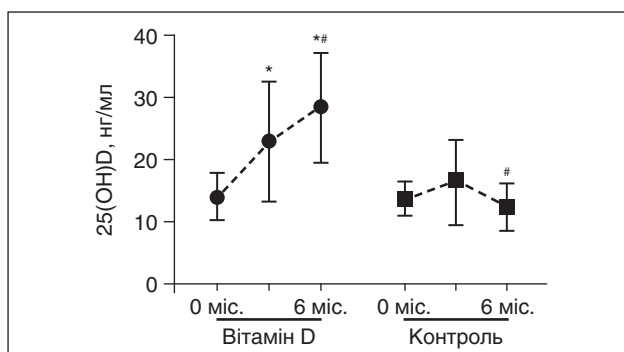


Рисунок 7. Рівні вітаміну D₃ в обстежуваних групах у динаміці лікування

Примітки: * — статистично значуща різниця порівняно з вихідним рівнем; # — статистично значуща різниця порівняно з показником 3 місяців.

вітаміну D не відповідала його оптимальному рівню в організмі, проте аналіз індивідуальних змін виявив, що в понад 65 % пацієнтів основної групи відповідності даному критерію було досягнуто.

Висновки

У даному проспективному дослідженні встановлено, що використання препарату Декап (вітамін D) у пацієнтів з його дефіцитом у дозі 4000 МО/доба на курс не менше за 6 місяців у хворих на ЦД типу 2 з НАЖХП приводить до практично трикратного підвищення його рівня в крові й досягнення в понад 65 % пацієнтів оптимального забезпечення організму вітаміном D. Зазначені зміни D-статусу асоційовані зі статистично значущим зниженням рівня глікемії натще, тригліцеридів, індексу ТyG та індексу жирового гепатозу.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J. Diabetes*. 2015. 6(6). 850-67. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2020. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
3. Eslami M., Bahar A., Hemati M., Rasouli Nejad Z., Mehranfar F., Karami S. et al. Dietary pattern, colonic microbiota and immunometabolism interaction: new frontiers for diabetes mellitus and related disorders. *Diabetic Medicine*. 2020. e14415. https://doi.org/10.1111/dme.14415.
4. Zimmet P.Z., Magliano D.J., Herman W.H., Shaw J.E. Diabetes: A 21st century challenge. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2014. 2. 56-64. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8.
5. Zimmet P., Alberti K.G., Magliano D.J., Bennett P.H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016. 12. 616-22. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105.
6. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2017. 5. 423-30. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
7. Rafiq S., Jeppesen P. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018. 10. 59. https://doi.org/10.3390/nu10010059.
8. Panda D.K., Miao D., Tremblay M.L., Sirois J., Farookhi R., Hendy G.N. et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: Evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001. 98. 7498-503. https://doi.org/10.1073/pnas.131029498.
9. Aludwan M., Kobyliak N., Abenavoli L., Kononenko L., Shuliarenko L., Kyriienko D. et al. Hepatic steatosis indices as predictors of vitamin D 3 deficiency in patients with NAFLD associated with type 2 diabetes. *Clinical Diabetology*. 2020. 9. https://doi.org/10.5603/DK.2020.0036.
10. Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A., Ortiz A., Egidio J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. 25. 2850-65. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq313.
11. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88. P. 720-55. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
12. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. 96. 1911-30. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385.
13. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020. 43. S14-31. https://doi.org/10.2337/dc20-S002.
14. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012. 55. 2005-23. https://doi.org/10.1002/hep.25762.
15. Abdel-Wareth L., Haq A., Turner A., Khan S., Salem A., Mustafa F. et al. Total vitamin D assay comparison of the roche diagnostics "vitamin D total" electrochemiluminescence protein binding assay with the chromsystems HPLC method in a population with both D₂ and D₃ forms of vitamin D. *Nutrients*. 2013. 5. 971-80. https://doi.org/10.3390/nu5030971.
16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. 28. 412-9. https://doi.org/10.1007/BF00280883.
17. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004. 27. 1487-95. https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487.
18. Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., Olivar L.C., Luzardo E., Navarro C. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*. 2018. 6. 1337. https://doi.org/10.12688/f1000research.12170.3.
19. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A. et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006. 6. 33. https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33.
20. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., Lee C.H., Yang J.I., Kim W. et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010. 42. 503-8. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002.
21. Angellotti E., D'Alessio D., Dawson-Hughes B., Nelson J., Cohen R.M., Gastaldelli A. et al. Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: The vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. *Journal of the Endocrine Society*. 2018. 2. 310-21. https://doi.org/10.1210/JS.2018-00015.
22. Gagnon C., Daly R.M., Carpentier A., Lu Z.X., Shore-Lorenti C., Sikaris K. et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and β -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: A pilot randomized, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*. 2014. 9. e109607. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109607.
23. Dabbaghmanesh M.H., Danafar F., Eshraghian A., Omrani G.R. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018. 12. 513-7. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.006.

24. Mansour-Ghanaei F., Pourmasoumi M., Hadi A., Ramezani-Jolfaie N., Joukar F. The Efficacy of Vitamin D Supplementation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Dietary Supplements*. 2020. 17. 467-85. <https://doi.org/10.1080/19390211.2019.1624671>.

25. Barchetta I., Del Ben M., Angelico F., Di Martino M., Fraio A., La Torre G. et al. No effects of oral vitamin D supplementation

on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Medicine*. 2016. 14. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0638-y>.

Отримано/Received 23.11.2020

Рецензовано/Revised 01.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.12.2020 ■

Information about authors

Mahmoud Aludwan, PhD Student at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nazarii Kobyljak, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

G.P. Pavlenko, MD, Chief Physician of the Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

Yulia Komisarenko, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Endocrinology, O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

M.B. Aludwan¹, N.M. Kobyljak¹, G.P. Pavlenko², Yu.I. Komisarenko¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

Evaluation of clinical efficiency of Decap replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant nonalcoholic fatty liver disease in vitamin D deficiency

Abstract. Background. Recently, vitamin D deficiency has been considered one of the factors in the development of type 2 diabetes mellitus (DM) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The purpose was to establish the effectiveness of Decap (cholecalciferol) in patients with its deficiency who suffered from type 2 DM and NAFLD. **Materials and methods.** Fifty-two people with NAFLD and type 2 DM on the background of established D-deficiency were treated, they were evenly divided into two groups. Patients in the comparison group (n = 26) received only traditional antidiabetic therapy, and the main group (n = 26) additionally took vitamin D — Decap, which was prescribed at a dose of 4,000 IU/day for 6 months. **Results.** Vitamin D use was associated with a statistically significant reduction in fasting blood glucose after 6 months of treatment — by 4.2 % (p = 0.041). The level of glycated hemoglobin in the main group of patients decreased on average by 0.38 % (p = 0.121) after 3 months, and remained almost

at the same level after 6 months — by 0.44 % (p = 0.088). In parallel with the improvement of glycemic control parameters in the main group, there was a tendency to a decrease in the HOMA-2-IR by 0.28 (−0.11; 0.86; p = 0.152) and to a better insulin sensitivity by 1.39 (−10.04; 6.01; p = 0.621) compared to the baseline. The use of vitamin D (Decap) is associated with a decrease in steatosis indices FLI and TyG. The baseline values for FLI was 74.11 ± 18.71 and for TyG — 5.21 ± 0.29, and after a six-month course of vitamin D treatment, they decreased by 4.4 % (p = 0.029) and 2.68 % (p = 0.031), respectively, compared to baseline. **Conclusions.** It was found that the use of Decap in patients with vitamin D deficiency at a dose of 4,000 IU/day for a course of at least six months improved glycemic control and metabolic profile in those with type 2 DM and NAFLD.

Keywords: Decap; vitamin D deficiency; type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; obesity

Алудван М.Б.¹, Кобыляк Н.М.¹, Павленко Г.П.², Комиссаренко Ю.И.¹

¹ Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

² КНП «Київський городський клінічний ендокринологічний центр», г. Київ, Україна

Оценка клинической эффективности заместительной терапии препаратом Декап у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени при дефиците витамина D

Резюме. Актуальность. В последнее время дефицит витамина D считается одним из факторов развития сахарного диабета 2-го типа (СД типа 2) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). **Цель:** установить эффективность препарата Декап (холекальциферол) у пациентов с его дефицитом, больных СД типа 2 с НАЖБП. **Материалы и методы.** Пролечены 52 пациента с НАЖБП и СД типа 2 на фоне установленного D-дефицита, которые были равномерно распределены на две группы. Больные группы сравнения (n = 26) получали исключительно традиционную антидиабетическую терапию, а больные основной группы (n = 26) дополнительно получали препарат витамина D Декап, который назначали в дозе 4000 МЕ/сут сроком на 6 месяцев. **Результаты.** Использование витамина D было ассоциировано со статистически значимым снижением гликемии натощак через 6 месяцев лечения на 4,2 % (p = 0,041). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в основной группе пациентов в среднем снизился на 0,38 % (p = 0,121) через 3 месяца и остался практически на том же уровне и через 6 месяцев —

на 0,44 % (p = 0,088). Параллельно с улучшением параметров гликемического контроля у пациентов основной группы наблюдалась тенденция к снижению индекса HOMA-2-IR на 0,28 (−0,11; 0,86; p = 0,152) и улучшение чувствительности к инсулину на 1,39 (−10,04; 6,01; p = 0,621) по сравнению с исходным уровнем. Использование препарата витамина D (Декап) ассоциировано со снижением индексов стеатоза: FLI и TyG. Базовое значение для FLI составило 74,11 ± 18,71, для TyG — 5,21 ± 0,29, а после шестимесячного курса лечения витамином D снизилось соответственно на 4,4 % (p = 0,029) и 2,68 % (p = 0,031) по сравнению с исходными показателями. **Выводы.** Установлено, что использование препарата Декап у пациентов с дефицитом витамина D, больных СД типа 2 с НАЖБП, в дозе 4000 МЕ/сут на курс не менее шести месяцев приводит к улучшению параметров гликемического контроля и метаболического профиля.

Ключевые слова: Декап; дефицит витамина D; сахарный диабет типа 2, неалкогольная жировая болезнь печени; инсулинорезистентность; ожирение

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

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

The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is closely associated with an increased risk of cardiovascular diseases. It was shown that endothelial dysfunction is one of the key pathological events in the development of chronic vascular diabetic complications. An important effect of endothelial dysfunction is that it increases the production and biological activity of the potent vasoconstrictor and the pro-inflammatory peptide — endothelin (ET). Metformin is used in the treatment of T2DM as a first-line medication. It has been shown that the mechanism of action of metformin may be associated with biochemical processes in the gastrointestinal tract. Brain natriuretic peptide (BNP) is used as a marker in the diagnosis of heart failure. The purpose of this work was to determine and compare ET-1, NT-proBNP and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) blood levels in diabetic patients treated with metformin. **Materials and methods.** NT-proBNP, GLP-1, endothelin-1 and glycated hemoglobin were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. To compare the data groups, Student's t-test and one-way ANOVA were used. **Results.** The content of ET-1 in the blood of patients with T2DM significantly exceeds its concentration in the control samples. Monotherapy with metformin leads to a decrease in ET-1 levels by more than 65 %. The combination therapy of metformin with insulin causes even greater decrease in ET-1. The blood level of GLP-1 in patients with T2DM is significantly, more than 2 times, reduced compared to healthy people. After metformin treatment, the content of GLP-1 is increased to the control level. The concentration of NT-proBNP in the blood of diabetic patients more than 2 times exceeds the control values. Treatment with metformin leads to a decrease in the content of natriuretic peptide by more than 40 %. **Conclusions.** Thus, treatment with metformin causes a decrease in ET-1 and NT-proBNP concentrations, and an increase in blood GLP-1 of patients with type 2 diabetes. These events together may indicate a positive protective effect of metformin on the cardiovascular system.

Keywords: type 2 diabetes; NT-proBNP; glucagon-like peptide-1; endothelin-1

Introduction

Diabetes mellitus is a metabolic disorder with high blood glucose levels for an extended period. Most studies show that type 2 diabetes mellitus (T2DM) is closely associated with an increased risk of cardiovascular diseases. Although the exact mechanisms responsible for accelerated atherosclerosis are not fully understood, it has been shown that endothelial dysfunction is one of the earliest

and key pathological events in the development of chronic vascular diabetic complications [1, 2]. It is a systemic pathological condition of the endothelium, which is defined as an imbalance between the vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium. An important effect of endothelial dysfunction is that it increases the production and biological activity of the potent vasoconstrictor and the pro-inflammatory peptide — en-

dothelin (ET). Diabetes is one of the diseases associated with pathologically elevated ET levels [3]. ET-1 is the main cardiovascular isoform of the endothelin system. Vascular ET-1 is produced primarily in the endothelium, although it can also be produced in vascular smooth muscle cells, macrophages, leukocytes, cardiomyocytes, and fibroblasts [4]. Two subtypes of receptors, endothelin A and B, mediate the effects of ET-1. On smooth muscle cells, A receptors mediate vasoconstriction and mitogenesis, while the B receptors have a dual function and have been shown to induce both vasoconstriction and vasodilation [5]. Changing the ET-1 endothelial balance is a key event in the initiation of arteriosclerosis [6].

Metformin is used in the treatment of T2DM as a first-line medication. Despite widespread use, precise mechanisms of its action are still insufficiently studied [7]. It is known to reduce liver gluconeogenesis and improve peripheral insulin sensitivity by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase in metabolically active organs such as the liver, in skeletal muscles, and in adipose tissue. It has been shown that the mechanism of action of metformin may be associated with biochemical processes in the gastrointestinal tract [7, 8]. There is growing evidence that the direct or indirect effects of metformin in the gastrointestinal tract explain most, if not all, its glucose-lowering effects [9].

Brain natriuretic peptide (BNP) is used as a marker in the diagnosis of heart failure. ProBNP is released in response to stimulation of ventricular cardiomyocytes

and is cleaved into two fragments: the active hormone BNP (32 amino acids) and the inactive N-terminal peptide NT-proBNP (76 amino acids). The plasma content of BNP and NT-proBNP significantly correlates with the functional classes of chronic heart failure [10]. Determination of the BNP level in the blood allows one to assess the severity of chronic heart failure, predict the further development of the disease and evaluate the effect of therapy [11, 12].

The purpose of this work was to determine and compare ET-1, NT-proBNP and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin.

Materials and methods

The study was conducted in the diabetology department of the State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine”. The study protocol (No 8, 09.03.2020) was approved by the Institute’s ethics committee. All patients signed informed consent to conduct further diagnostic and research study.

Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA vacutainer tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 min after blood sampling. The samples were stored at –80 °C until use. NT-proBNP (n = 78) was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit E-EL-H0902 (Elabsience, USA), GLP-1 (n = 78) — using ELISA kit BMS2194

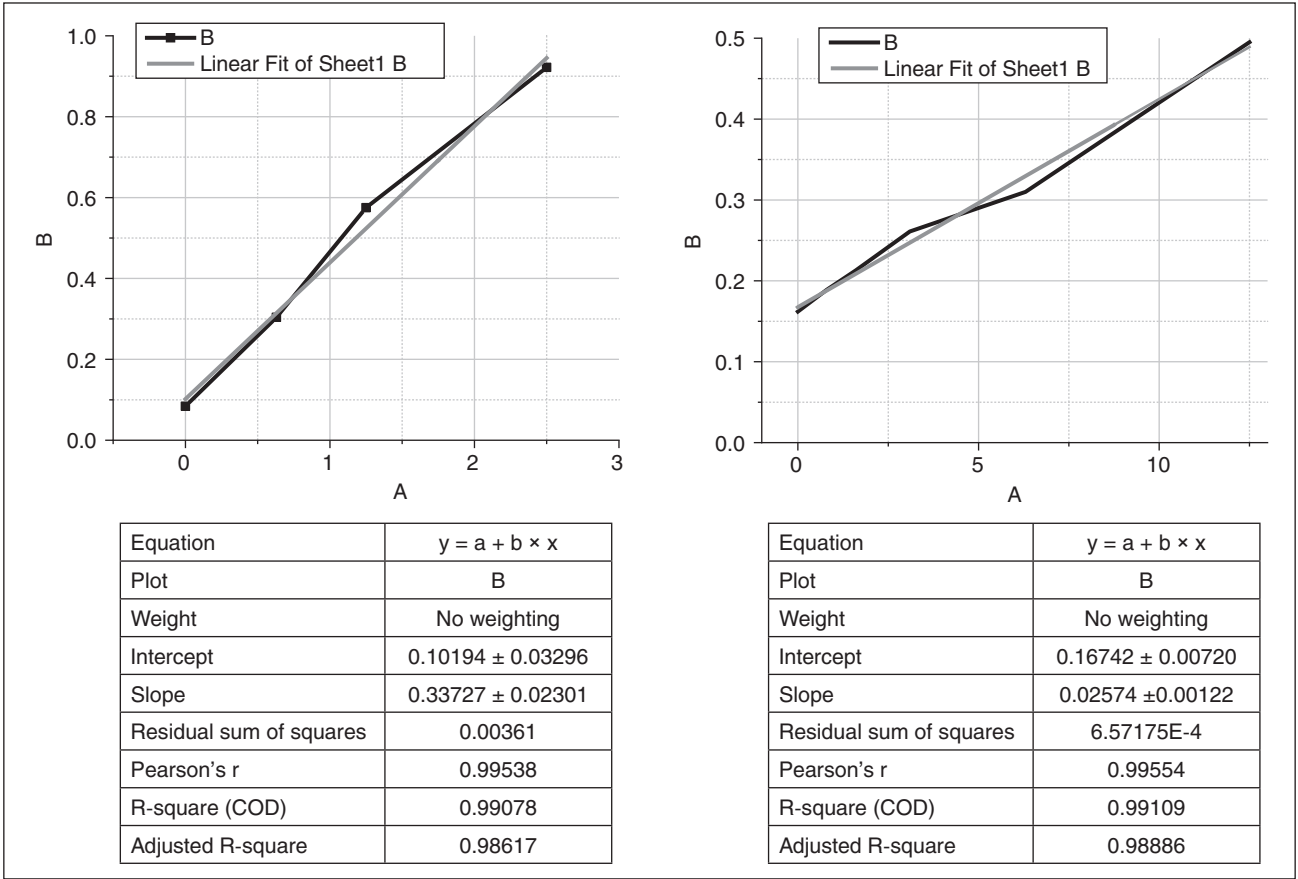


Figure 1. The calibration curves for the NT-proBNP (left) and GLP-1 (right) concentration determination in the blood

(eBioscience, Austria). The calibration curves for the NT-proBNP and GLP-1 indicate acceptable data dispersion (Fig. 1). The level of ET-1 was evaluated with ELISA in 103 individuals: 17 healthy volunteers and 86 patients with T2DM. To determine the concentration of ET-1, the endothelin (1-21) EIA kit (Biomedica, Austria) was used. The measurement was carried out at an optical density of 450 nm. Glycated hemoglobin was determined using one HbA1c FS kit (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany). The measurement was carried out at an optical density of 660 nm. The protein concentration in the blood plasma was determined using Novagen BCA protein assay kit (USA).

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

Results

ET-1 concentration was determined in 86 patients (+ 17 control samples). The average body mass index was $29.98 \pm 0.67 \text{ kg/m}^2$; average HbA1c level — $8.64 \pm 0.19 \%$; the average duration of the disease — 17.25 ± 1.42 years. NT-proBNP and GLP-1 concentrations were determined in 78 patients (+ 8 controls). The average body mass index was $29.13 \pm 0.83 \text{ kg/m}^2$; the average level of HbA1c — $8.65 \pm 0.23 \%$; the average duration of the disease — 16.01 ± 1.29 years.

As can be seen from Table 1, the blood content of ET-1 in patients with T2DM significantly exceeds its concentration in the control samples (lines 1 and 2). Monotherapy with metformin leads to a decrease in ET-1 levels by more than 65 %. The combination therapy of metformin with insulin causes even greater decrease (although not to the control value).

The level of GLP-1 in patients with T2DM is significantly, more than 2 times, reduced, compared to healthy people. After metformin treatment, the content of GLP-1 is increased to the control level.

The content of NT-proBNP in the blood of diabetic patients exceeds the control values more than 2 times. Treatment with metformin leads to a decrease in the content of natriuretic peptide by more than 40 %.

Clinical trials have shown the beneficial effects of metformin on the cardiovascular system. Moreover, drug can directly protect endothelial cells from damage [2]. Metformin positively affects the viability and functions of the endothe-

lium, it also markedly improves endothelium-dependent vasodilation, and simultaneously reduce the expression of dysfunctional biomarkers such as ET-1, plasminogen activator inhibitor-1, and C-reactive protein in endothelial cells, perhaps through activation of 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) [13].

It is known that transforming growth factor (TGF) β , an important regulator of ET-1 production in endothelial cells [14, 15], is a target of metformin. The direct binding of metformin to TGF- β 1 was identified, and it was found that metformin inhibits [^{125}I]-TGF- β 1 binding to its receptor [16], so probably can reduce ET-1 synthesis.

In combination therapy of insulin and metformin (Table 1, line 4), and other hypoglycemic drugs [17], the ET-1 level in patients with T2DM was significantly reduced. This is difficult to explain given the complex relationships of both agents. Metformin therapy improves insulin secretion and protects against pancreatic β -cell apoptosis [18]. Metformin-mediated activation of AMPK inhibits the NF- κ B cascade, resulting in improved insulin signaling [1, 19]. However, insulin suppresses AMPK activity in leucocytes, liver, muscles, and possibly in other tissues and organs [20, 21].

The normal action of insulin is associated with vasodilation and redistribution of blood flow. However, in type 2 diabetes and insulin resistance, insulin stimulates the secretion of ET-1 [22, 23]. It is possible that a decrease in insulin resistance after treatment with metformin normalizes the action of insulin, which leads to a synergistic effect of both agents in reducing the concentration of ET-1.

In addition to stimulation of glucose-dependent insulin secretion by β -cells in the pancreas, GLP-1 has extra-pancreatic effects. A recent study shows that treatment with the GLP-1 analogue liraglutide reduces the incidence of cardiovascular events and mortality in patients with T2DM [2]. New data indicate that GLP-1 and its analogues have a direct protective effect on the vascular endothelium [24].

Discussion

Glucagon like peptide-1, an incretin hormone, regulates glucose metabolism by inducing insulin secretion and suppressing glucagon secretion. In diabetes, the secretion of GLP-1 decreases [25]. According to the data obtained, the action of metformin in the intestine includes an increased secretion of the hormones of enteroendocrine L-cells — GLP-1 and peptide YY, possibly through a pathway dependent on intestinal AMPK, influence on the

Table 1. ET-1, GLP-1 and NT-proBNP concentration in the blood

N	Therapy	ET-1, fmol/ml	SD	GLP-1, pg/ml	SD	NT-proBNP, ng/ml	SD
1	Control	1.18	0.17	6.15	1.45	1.06	0.29
2	Average indices	7.78 _(1, 3, 4)	1.53	2.78 _(1, 3)	0.1	2.12 _(1, 3)	0.23
3	Metformin	4.7 _(1, 2, 4)	0.47	5.59	1.19	1.49 _(1, 2)	0.35
4	Metformin + insulin	3.03 _(1, 2, 3)	0.41	—	—	—	—

Notes: group 2 — average blood concentrations of ET-1, GLP-1 and NT-proBNP in patients with T2DM. Indexes show significant differences between corresponding groups.

metabolism of bile acids and on the microbiome [7, 26, 27]. The increased GLP-1 secretion may arise partially due to reduced glucose absorption in the gut during metformin treatment, as well as direct action of the drug in the distal intestine (unrelated to effects on glucose). Thus, more glucose influences distal intestinal L-cells that secrete GLP-1. The fact that the action of metformin is realized through the intestine is evidenced by the observation that intravenous metformin has a weakened glucose-lowering effect compared to oral administration, and has no acute effect on glucose utilization or glucose production in the liver in humans [9]. A synergistic or additive effect of metformin coadministered with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on increasing GLP-1 levels has also been shown in people with T2DM [27].

A decrease in BNP levels in the treatment of diabetic patients using metformin is another piece of evidence confirming the positive effect of the drug on the cardiovascular system. This is also confirmed by other data. Treatment with metformin alleviated the histological abnormalities in the heart, decreased the elevation of creatine kinase-myocardial band and BNP, probably through the phosphorylation and activation of AMPK α [28]. Additionally, cardiac expression of brain-like natriuretic peptide was significantly reduced in metformin-treated mice after 14 days of cardiac ischemia-reperfusion. Metformin represses cardiac apoptosis at least in part through inhibition of forkhead box protein O1 pathway [29]. It is interesting that metformin reduced all-cause mortality in myocardial infarction and heart failure, the incidence of cardiovascular events in T2DM but had no significant effect on non-T2DM patients [30].

Studies of cardiovascular protection with metformin in newly diagnosed and insulin-treated T2DM patients suggest that cotreatment with metformin may enhance the impact of newer incretin-based therapies on cardiovascular outcomes, an important observation as metformin can be combined with any other antidiabetic agent. Multiple potential mechanisms support the concept of cardiovascular protection with metformin beyond those provided by reduced blood glucose, including weight loss, improvements in haemostatic function, reduced inflammation and oxidative stress, and inhibition of key steps of atherosclerosis. Several studies have demonstrated increased secretion of GLP-1 following administration of metformin to people with or without T2DM [27].

The binding of monocytes to the activated endothelium and their differentiation into macrophages is an early event in the development of atherosclerosis. Recent experimental data have shown that metformin inhibited the conversion of monocytes to macrophages and angiotensin II-induced atherosclerotic plaque formation. Reduced infiltration of macrophages into the vascular wall, with reduced secretion of inflammatory cytokines, was also observed in a rabbit model of atherogenesis [31]. The effect of metformin on angiogenesis was associated with stimulation of the AMPK and inhibition of mechanistic target of rapamycin. Other potentially vascular protective mechanisms described for metformin in experimental studies include reduced cholesterol uptake or enhanced cholesterol efflux from macro-

phages, inhibition of fission of mitochondria in endothelial cells, protection of mitochondrial function during and after myocardial ischaemia, and reduced formation of foam cells or neointima in the developing plaque [27].

Conclusions

Thus, treatment with metformin leads to a decrease in ET-1 and NT-proBNP concentrations, and to an increase in GLP-1. These events together indicate a positive protective effect of metformin on the cardiovascular system of patients with type 2 diabetes mellitus.

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

References

1. Dhananjayan R., Koundinya K.S., Malati T., Kutala V.K. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Clin. Biochem.* 2016. 31(4). 372-9. doi: 10.1007/s12291-015-0516-y.
2. Ke J., Liu Y., Yang J., Lu R., Tian Q., Hou W., Wang G., Wei R., Hong T. Synergistic effects of metformin with liraglutide against endothelial dysfunction through GLP-1 receptor and PKA signalling pathway. *Sci. Rep.* 2017. 7. 41085. doi: 10.1038/srep41085.
3. Jain A., Chen S., Yong H., Chakrabarti S. Endothelin-1 traps potentially reduce pathologic markers back to basal levels in an in vitro model of diabetes. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2018. 17(2). 189-95. doi: 10.1007/s40200-018-0360-8.
4. Johnström P., Fryer T.D., Richards H.K., Maguire J.J., Clark J.C., Pickard J.D., Davenport A.P. Positron emission tomography of [18F]-big endothelin-1 reveals renal excretion but tissue-specific conversion to [18F]-endothelin-1 in lung and liver. *Br. J. Pharmacol.* 2010. 159. 812-9. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00641.x.
5. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. 4(5). 1061-8. doi: 10.2147/vhrm.s3920.
6. El-Mesallamy H., Suwailem S., Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients. *Mediators Inflamm.* 2007. 2007. 73635. doi: 10.1155/2007/73635.
7. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016. 59(3). 426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
8. Bahne E., Sun E.W.L., Young R.L., Hansen M., Sonne D.P., Hansen J.S., Rohde U. et al. Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes. *JCI Insight.* 2018. 3(23). e93936. doi: 10.1172/jci.insight.93936.
9. DeFronzo R.A., Buse J.B., Kim T., Burns C., Skare S., Baron A., Fineman M. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomized trials. *Diabetologia.* 2016. 59(8). 1645-54. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
10. Wolsk E., Claggett B., Pfeiffer M.A., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Lawson F.C. et al. Role of B-type natriuretic peptide and N-terminal prohormone BNP as predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with a recent coronary event and type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. 6(6). e004743. doi: 10.1161/JAHA.116.004743.

11. Mahadavan G., Nguyen T.H., Horowitz J.D. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. 29(2). 160-6. doi: 10.1097/HCO.0000000000000036.
12. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A., Fedele D., Pinach S., Lucchiari M., Vitale A.R. et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. 16(1). 119. doi: 10.1186/s12933-017-0601-z.
13. Markowicz-Piasecka M., Huttunen K.M., Sadkowska A., Sikora J. Pleiotropic activity of metformin and its sulfonamide derivatives on vascular and platelet haemostasis. *Molecules.* 2019. 25(1). 125. doi: 10.3390/molecules25010125.
14. Davenport A.P. Endothelin. *Pharmacol. Rev.* 2016. 68(2). 357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
15. Pscherer S., Freude T., Forst T., Nussler A.K., Braun K.F., Ehnert S. Anti-diabetic treatment regulates pro-fibrotic TGF- β serum levels in type 2 diabetics. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013. 5(1). 48. doi: 10.1186/1758-5996-5-48.
16. Xiao H., Zhang J., Xu Z., Feng Y., Zhang M., Liu J., Chen R. et al. Metformin is a novel suppressor for transforming growth factor (TGF)- β 1. *Sci. Rep.* 2016. 6. 28597. doi: 10.1038/srep28597.
17. Sokolova L.K., Belchina Yu.B., Pushkarev V.V., Cherviakova S.A., Vatsaba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D. 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.
18. Yang X., Xu Z., Zhang C., Cai Z., Zhang J. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. 1863(8). 1984-90. doi: 10.1016/j.bba-dis.2016.09.019.
19. Zhou L., Cai X., Li M., Han X., Ji L. Plasma NT-proBNP is independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2016. 30(4). 669-74. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.017.
20. Valentine R.J., Coughlan K.A., Ruderman N.B., Saha A.K. Insulin inhibits AMPK activity and phosphorylates AMPK Ser485/491 through Akt in hepatocytes, myotubes and incubated rat skeletal muscle. *Arch. Biochem. Biophys.* 2014. 562. 62-9. doi: 10.1016/j.abb.2014.08.013.
21. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Belchina Y.B., Vatsaba T.S., Tronko N.D. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Prob. Endocrin. Pathol.* 2019. 3. 74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
22. Lteif A., Vaishnava P., Baron A.D., Mather K.J. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. *Diabetes.* 2007. 56(3). 728-34. doi: 10.2337/db06-1406.
23. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(2). 379-85. doi: 10.1210/jc.2006-1819.
24. Koska J., Sands M., Burciu C., D'Souza K.M., Ravivakar K., Liu J., Truran S. et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes.* 2015. 64(7). 2624-35. doi: 10.2337/db14-0976.
25. Lastya A., Saraswati M.R., Suastika K. The low level of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus. *BMC Res. Notes.* 2014. 7. 849. doi: 10.1186/1756-0500-7-849.
26. Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W., Baker D., Van Horn S., Thomas E., Rajpal D. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014. 9(7). e100778. doi: 10.1371/journal.pone.0100778.
27. Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammmary A., Al Zahrani A., Amir A., Assaad Khalil S.H., Brand K. et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. 35(7). e3173. doi: 10.1002/dmrr.3173.
28. Liu G., Wu K., Zhang L., Dai J., Huang W., Lin L., Ge P. et al. Metformin attenuated endotoxin-induced acute myocarditis via activating AMPK. *Int. Immunopharmacol.* 2017. 47. 166-72. doi: 10.1016/j.intimp.2017.04.002.
29. Loi H., Boal F., Tronchere H., Cinato M., Kramar S., Oleshchuk O., Korda M., Kunduzova O. Metformin protects the heart against hypertrophic and apoptotic remodeling after myocardial infarction. *Front. Pharmacol.* 2019. 10. 154. doi: 10.3389/fphar.2019.00154.
30. Han Y., Xie H., Liu Y., Gao P., Yang X., Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. 18(1). 96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7.
31. Yang Q., Yuan H., Chen M., Qu J., Wang H., Yu B., Chen J. et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits. *Life Sci.* 2018. 198. 56-64. doi: 10.1016/j.lfs.2018.02.017.

Received 30.10.2020

Revised 25.11.2020

Accepted 02.12.2020 ■

Information about authors

L.K. Sokolova, MD, PhD, DSc, Leading researcher, Head of the Department of diabetology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

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

V.V. Pushkarev, PhD, Senior researcher, Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: viktorpushkarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5940-5510>

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

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

O.I. Kovzun, PhD, DSc in biology, Professor, Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kovzun.oi@gmail.com

V.M. Pushkarev, PhD, DSc in biology, Leading researcher, Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

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

Соколова Л.К., Бельчина Ю.Б., Пушкар'єв В.В., Червякова С.А., Вацеба Т.С., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив лікування метформіном на рівень GLP-1, NT-proBNP та ендотеліну-1 у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) тісно пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Було показано, що ендотеліальна дисфункція є однією з ключових патологічних подій у розвитку хронічних судинних ускладнень діабету. Важливим ефектом ендотеліальної дисфункції є те, що вона збільшує продукцію і біологічну активність сильнодіючого вазоконстриктора і прозапального пептиду — ендотеліну (ЕТ). Метформін використовується при лікуванні ЦД2 як препарат першої лінії. Встановлено, що механізм дії метформіну може бути пов'язаний з біохімічними процесами в шлунково-кишковому тракті. Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) використовується як маркер при діагностиці серцевої недостатності. **Метою** цієї роботи було визначення і зіставлення рівнів ЕТ-1, NT-proBNP і глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) у крові пацієнтів із ЦД2, які отримували метформін. **Матеріали та методи.** Концентрації NT-proBNP, GLP-1, ЕТ-1 і глікованого гемоглобіну визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Для порівняння груп даних використовували t-критерій Стюдента

і однофакторний дисперсійний аналіз. **Результати.** Кількість ЕТ-1 у крові хворих на ЦД2 значно перевищує його концентрацію в контрольних зразках. Монотерапія метформіном приводить до зниження рівня ЕТ-1 більше ніж на 65 %. Комбінована терапія метформіном з інсуліном викликає ще більше зменшення кількості ЕТ-1. Рівень GLP-1 у крові хворих на ЦД2 значно, більше ніж удвічі, знижений порівняно зі здоровими людьми. Після лікування метформіном уміст GLP-1 збільшується до контрольного рівня. Кількість NT-proBNP у крові хворих на цукровий діабет перевищує контрольні значення більше ніж удвічі. Лікування метформіном приводить до зниження рівня натрійуретичного пептиду більше ніж на 40 %. **Висновки.** Таким чином, лікування метформіном обумовлює зниження концентрацій ЕТ-1 і NT-proBNP, а також підвищення рівня GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2. Разом ці події можуть указувати на позитивний захисний ефект метформіну на серцево-судинну систему.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; NT-proBNP; глюкагоноподібний пептид-1; ендотелін-1

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

Влияние лечения метформином на уровень GLP-1, NT-proBNP и эндотелина-1 в крови больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) тесно связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых патологических событий в развитии хронических сосудистых осложнений диабета. Важным эффектом эндотелиальной дисфункции является то, что она увеличивает продукцию и биологическую активность сильнодействующего вазоконстриктора и провоспалительного пептида — эндотелина (ЭТ). Метформин используется при лечении СД2 в качестве препарата первой линии. Установлено, что механизм действия метформина может быть связан с биохимическими процессами в желудочно-кишечном тракте. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) используется в качестве маркера при диагностике сердечной недостаточности. **Целью** данной работы было определение и сопоставление уровней ЭТ-1, NT-proBNP и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в крови пациентов с СД2, получавших метформин. **Материалы и методы.** Концентрации NT-proBNP, GLP-1, ЭТ-1 и гликированного гемоглобина определяли с помощью иммуноферментного анализа. Для сравнения групп данных использовались

t-критерий Стюдента и однофакторный дисперсионный анализ. **Результаты.** Количество ЭТ-1 в крови больных СД2 значительно превышает его концентрацию в контрольных образцах. Монотерапия метформином приводит к снижению уровня ЭТ-1 более чем на 65 %. Комбинированная терапия метформином и инсулином вызывает еще большее уменьшение количества ЭТ-1. Уровень GLP-1 в крови больных СД2 значительно, более чем в 2 раза, снижен по сравнению со здоровыми людьми. После лечения метформином содержание GLP-1 увеличивается до контрольного уровня. Количество NT-proBNP в крови больных сахарным диабетом превышает контрольные значения более чем в 2 раза. Лечение метформином приводит к снижению уровня натрийуретического пептида более чем на 40 %. **Выводы.** Таким образом, лечение метформином обуславливает снижение концентраций ЭТ-1 и NT-proBNP, а также повышение уровня GLP-1 в крови пациентов с СД2. Вместе эти события могут указывать на положительный защитный эффект метформина на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; NT-proBNP; глюкагоноподобный пептид-1; эндотелин-1

Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я.

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

Вплив кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2

Резюме. Метою дослідження було з'ясування ймовірного впливу комплексу засобів — метформіну, розувастатину, есенціальних фосфоліпідів та кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), діабетичної хвороби нирок, цукрового діабету (ЦД) типу 2, а також на стан ліпідного спектра крові, параметри компенсації вуглеводного обміну, ступінь інсулінорезистентності, які є чинниками прогресування НАСГ та діабетичної хвороби нирок. **Матеріали та методи:** Проведені дослідження в динаміці лікування у 60 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 та діабетичною хворобою нирок I–III стадії, серед яких у 48 пацієнтів було встановлено НАСГ слабкої активності, а у 12 — помірної активності. Коморбідним захворюванням у всіх хворих на НАСГ був ЦД типу 2 середнього ступеня тяжкості, у 15 осіб він був у стані компенсації, у 45 — субкомпенсований. Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після їди глюкозооксидазним методом, за вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуноферментного аналізу, вмістом у крові глікованого гемоглобіну за допомогою стандартних наборів реактивів «Simko Ltd» (Львів). **Результати.** Через місяць від початку терапії астеновегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише в однієї особи (3,13 %) другої групи, тоді як у першій групі він залишався у 9 хворих (32,1 %) ($p < 0,05$). У той же час у більшості хворих другої групи зникли відчуття тяжкості та біль у правій підреберній ділянці (відповідно у 31 (96,9 %) проти 16 (57,1 %) у першій групі ($p < 0,05$), а також практично не турбували диспептичні явища (24 хворі другої групи (75,0 %) проти 11 осіб (39,3 %) у першій групі). Через місяць від початку лікування не було зареєстровано клінічних проявів синдрому холестазу в 20 (62,5 %) хворих другої групи та лише у 10 хворих (35,7 %) у першій групі ($p < 0,05$). Відзначається позитивний вплив додаткового до комплексної терапії призначення кверцетину на регресію гепатомегалії, яка після лікування упродовж одного місяця залишалася лише у 5 осіб другої групи (15,6 %), у той час як у першій групі її мали 19 осіб (67,9 %) ($p < 0,05$). **Висновок.** Комплексна терапія есенціальними фосфоліпідами, розувастатином, метформіном у комбінації із кверцетином в осіб із коморбідними НАСГ, ЦД типу 2 та діабетичною хворобою нирок сприяє усуненню основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, вірогідному зниженню інтенсивності запального процесу в печінці, зворотному розвитку явищ стеатозу печінки, сприяє нормалізації глікемії. Комплексна терапія з додаванням кверцетину вірогідно сприяла підвищенню ефективності лікування діабетичної хвороби нирок на тлі ЦД типу 2, зменшенню частоти виявлення протеїнурії, підвищенню швидкості клубочкової фільтрації, зниженню ступеня гіперкреатиніємії.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; цукровий діабет типу 2; діабетична хвороба нирок; кверцетин

Вступ

Актуальність пошуку оптимальних способів лікування пацієнтів із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що розвинувся на тлі цукрового діабету типу 2 (ЦД2), зумовлена тим, що зазначені захворювання мають низку спільних причинно-наслідкових механізмів, а за умов розвитку діабетичної хвороби нирок (ДХН) — ще і низку механізмів взаємообтяження [1–4]. Велика кількість досліджень, присвячених вивченню даної коморбідності, свідчить про значну актуальність цієї проблеми в Україні та у світі і низку не вирішених на сьогодні питань, які стосуються особливостей клінічного перебігу цих захворювань, не відомих досі механізмів їх прогресування і, найголовніше, нагальної потреби в розробці методів лікування шляхом усунення якомога більшої кількості ланок патогенезу їх взаємообтяження.

Чільне місце в механізмах прогресування НАСГ та ДХН у хворих на ЦД2 займає ендотеліальна дисфункція (ЕД), найважливішими чинниками якої є гіперглікемія, дис- та гіперліпідемія, діабетична мікро- та макроангіопатія, атеросклеротичне ураження судин [1, 3, 5–7]. Упродовж останніх років проведена низка досліджень, які доводять патогенетичну роль корекції ЕД, гіперліпідемії та гіперглікемії у комплексному лікуванні гострих та хронічних форм ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, гострих порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт), макроангіопатій при ЦД2 за допомогою кверцетину [8–10].

Кверцетин — флавоноїд рослинного походження, модулює активність ферментів фосфоліпаз, ліпопротеїнілази, фосфогеназ, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, проатерогенних ліпопротеїдів; чинить власну гіполіпідемічну дію [11, 12]. Препарат справляє потужну протизапальну дію, гальмуючи 5-ліпоксигеназу, циклооксигеназу, гіалуронідазу, низку протеїназ, кальційзалежну АТФазу, синтез лейкотрієнів LTC₄ і LTC₄, має імуномодулюючі властивості, нормалізує субпопуляційний склад лімфоцитів і знижує рівень їх активації, гальмує продукцію прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-8 [13, 14]. Існує низка повідомлень про гіпохолестеринемічні, жовчогінні, антихолестатичні, гепатопротекторні властивості кверцетину, встановлені в експерименті у шурів із ожирінням та НАСГ [15–19]. Водночас ймовірний вплив кверцетину на функціональний стан печінки та нирок, маркери їх пошкодження за умов ураження запальним, дисметаболічним процесом (НАСГ) та дисциркуляторних змін нирок (ДХН) у хворих на ЦД2, вплив на ланки їх патогенезу та механізми прогресування досі вивчалися на обмежених контингентах пацієнтів або лише в експерименті.

Метою дослідження було з'ясування ймовірного впливу комплексу засобів — метформіну, розувастатину, есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) та кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок, цукрового діабету типу 2, а також на стан ліпідного спектра крові, параметри компенсації вуглеводного обміну, ступінь інсулінорезистентності, які є чинниками прогресування НАСГ та ДХН.

Матеріали та методи

Проведені дослідження в динаміці лікування у 60 хворих на НАСГ із ЦД2 та ДХН I–III стадії, серед яких у 48 пацієнтів (80,0 %) було встановлено НАСГ слабкої активності, а у 12 (20,0 %) — НАСГ помірної активності. Коморбідним захворюванням у 100 % хворих на НАСГ був ЦД2 середнього ступеня тяжкості, у 15 осіб (25,0 %) він був у стані компенсації, у 45 (75,0 %) — субкомпенсований. Усі хворі на НАСГ та ЦД2 мали коморбідну ДХН, зокрема 21 пацієнт із ДХН I–II стадії (35,0 %), 20 осіб із ДХН III стадії (33,3 %), 19 осіб із ДХН IV стадії (31,7 %). У 15 (25,0 %) обстежених осіб було встановлено вторинну артеріальну гіпертензію (АГ) ниркового генезу I–II ступеня, у 11 осіб (18,3 %) було встановлено есенціальну АГ I–II стадії, I–II ступеня. Крім ЦД2 та ДХН із АГ, у хворих на НАСГ на момент включення в дослідження не було встановлено іншої хронічної загальносоматичної патології в активній фазі або у стані декомпенсації (серця, судин, нирок, системи травлення, крові та кровотворення, неврологічних, психіатричних, онкологічних, ендокринних, ревматологічних захворювань, жирової хвороби печінки алкогольної етіології), гострих захворювань, вагітності, лактації.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на дві групи. Хворі першої групи (контрольна, 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, есенціальні фосфоліпіди 1800 мг/добу, 30 днів з метою лікування активного НАСГ; із приводу супутнього ЦД2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид 1000 мг/добу, розувастатин 5 мг/добу упродовж одного місяця.

Другу групу становили пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, антигіперглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії упродовж місяця додатково отримували кверцетин по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду упродовж 10 днів. Середній вік пацієнтів становив $53,8 \pm 3,52$ року. Групу порівняння для презентації середніх референтних значень показників гомеостазу становили 30 здорових осіб (30) відповідного віку.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімального-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ) на ультразвуковому сканері Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна) із зсувнохвильовою еластографією для визначення стадії фіброзу печінки, обчисленням гепаторенального індексу та біохімічного розширеного стеатотесту («SteatoTest», «ASH» та «NASH-Test» (BioPredictive, Франція)) — для встановлення ступеня стеатозу печінки та його природи (алкогольної чи неалкогольної).

Діагностику ЦД2 здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Діагностику та лікування хронічної хвороби нирок здійснювали за рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). Обчислення показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здійснювали за допомогою калькулятора ШКФ ДУ «Інститут нефрології НАМН України» за середньою величиною трьох обчислених показників: кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта — Голта, MDRD та СКД EPI. Визначення стадій ДХН здійснювали за класифікацією С.Е. Mogensen (1983).

Досліджували в динаміці лікування: клінічні симптоми захворювань, УСГ-картину печінки та нирок, маркери пошкодження та функціональні проби печінки, ліпідний спектр крові, показники компенсації вуглеводного обміну, ступінь ІР. Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після їди глюкозооксидазним методом, за вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуноферментного аналізу, вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів реактивів «Simko Ltd» (Львів). Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу HOMA-IR (D.R. Matthews et al.), який обчислювали із використанням програми HOMA2 Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестерину (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою діагностичних наборів фірми «Simko Ltd» (Львів).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

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

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана — Шапіро — Уїлка. Вірогідність різниці середнього арифметичного та його похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. Т-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна — Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці

лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках — за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Для виявлення ефективності застосування лікувальних програм використовували методику розрахунку показника відношення шансів — Odds Ratio (OR) та визначення його 95% довірчого інтервалу за допомогою програмного забезпечення Past3. Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft Inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати

Динаміка клінічних синдромів у хворих на НАСГ та коморбідні ДХН та ЦД2 до та після лікування наведена у табл. 1. Під впливом отримуваної терапії пацієнти другої групи відмічали покращення самопочуття, зменшення симптомів астеновегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспептичних проявів на 6–7-й день від початку лікування, тоді як хворі першої групи — лише з 12–13-го дня. Через місяць від початку терапії астеновегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише в однієї особи (3,13 %) другої групи, тоді як у першій групі він залишався у 9 хворих (32,1 %) ($p < 0,05$). У той же термін у більшості хворих другої групи зникло відчуття тяжкості та біль у правій підреберній ділянці (відповідно у 31 (96,9 %) проти 16 (57,1 %) у першій групі ($p < 0,05$)), а також практично не турбували диспептичні явища (у 24 хворих другої групи (75,0 %) проти 11 осіб (39,3 %) у першій групі). Через місяць від початку лікування не було зареєстровано клінічних проявів синдрому холестази в 20 (62,5 %) хворих другої групи та лише у 10 хворих (35,7 %) у першій групі ($p < 0,05$) (табл. 1). Відзначається позитивний вплив додаткового до комплексної терапії призначення кверцетину на регресію гепатомегалії, яка після лікування упродовж одного місяця залишалася лише у 5 осіб другої групи (15,6 %), у той час як у першій групі гепатомегалія спостерігалася у 19 осіб (67,9 %) ($p < 0,05$). Після проведеного лікування спленомегалія реєструвалася лише в одного хворого другої групи (3,13 %), у той час як у першій групі збільшення селезінки встановлено у 8 осіб (28,6 %) ($p < 0,05$).

Ефективність проведеної терапії щодо усунення стеатозу гепатоцитів була вищою у хворих другої групи, оскільки, згідно з результатом біохімічного стеатотесту, стеатоз гепатоцитів мінімального ступеня залишався в 11 осіб другої групи (34,4 %) проти 24 осіб першої групи (85,7 %) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Патогенетичним підґрунтям отриманих даних є вірогідна гіполіпідемічна дія кверцетину із потенціюванням дії статинів: так, після лікування у другій групі було зареєстровано лише 10 осіб із загальною гіперліпідемією за рахунок ХС ЛПНЩ (31,3 %), у той час як у першій групі гіперліпідемію реєстрували після лікування у 23 осіб (82,1 %), тобто ефективність терапії кверцетином перевищує традиційну у 2,63 раза, із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$).

Проаналізовані результати дослідження біохімічних маркерів ДХН після лікування також вказують на вищу ефективність терапії у хворих другої групи у 3,2 раза порівняно з першою групою за показником підвищення ШКФ ($p < 0,05$), у 3,1 раза щодо зменшення частоти виявлення протеїнурії ($p < 0,05$), у 4,3 раза щодо усунення гіперкреатиніємії ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$).

Аналіз показників біохімічного аналізу крові, які вказують на динаміку біохімічних синдромів НАСГ, глікемії та ліпидограми, свідчить про вищу ефективність додаткового призначення кверцетину до терапії, передбаченої протоколом, у хворих на ЦД2 із ДХП. Так, підвищений до лікування вміст у крові загального білірубину (у 1,8 раза, $p < 0,05$) в обох групах вірогідно зменшився — у другій групі у 1,4 раза ($p < 0,05$) за рахунок як його некон'югованої фракції, що зменшилась у 1,4 раза із нормалізацією показника, так і кон'югованої фракції — у 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). У першій групі вміст загального білірубину знизився в 1,2 раза ($p < 0,05$) за рахунок зниження лише некон'югованої фракції у 1,2 раза ($p < 0,05$), прямий білірубін мав лише тенденцію до зниження на 10,3 % ($p > 0,05$).

Нами встановлено істотний вплив лише терапії із додаванням кверцетину на маркери холестазу: так, підвищені до лікування активність лужної фосфатази

(ЛФ) у 1,9 раза ($p < 0,05$) та гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТ) в 1,4 раза ($p < 0,05$) знизилась лише у другій групі — у 1,2 раза ($p < 0,05$) без нормалізації показників, а у хворих першої групи показники активності ЛФ та ГГТ навіть мали тенденцію до підвищення. Як демонструють результати дослідження (табл. 2), вміст загальних ліпідів крові, підвищений до лікування у 1,5 раза ($p < 0,05$), під впливом лікування у другій групі знизився в 1,4 раза ($p < 0,05$), у той час як у першій групі зниження становило 1,2 раза ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між показниками після лікування в групах ($p < 0,05$). Вміст загального ХС крові, підвищений до лікування в 1,7 раза ($p < 0,05$), після лікування у другій групі знизився на 27,6 % ($p < 0,05$), а у першій групі — на 10,5 % ($p < 0,05$) від показника до лікування, із наявністю вірогідної різниці між показниками після лікування в групах ($p < 0,05$). Найбільш істотним показником гіперліпідемії у хворих на НАСГ та тлі ЦД2 із ДХН є зростання вмісту у крові ТГ у 1,9 раза, що становить патоморфологічну основу стеатозу печінки. Максимальне зниження вмісту ТГ після лікування серед показників ліпідного спектра крові встановлено у хворих другої групи — на 43,6 % із нормалізацією показника проти зниження на 11,3 % у хворих першої групи ($p < 0,05$). Позитивний вплив кверцетину відзначений нами і щодо підвищеного в 1,8 раза ($p < 0,05$) до лікування вмісту в крові ХС

Таблиця 1. Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та коморбідної діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 до та після лікування (%)

Синдроми	Перша група (контрольна), n = 28				Друга група (основна), n = 32				OR	95% ДІ
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування			
	п	%	п	%	п	%	п	%		
Астеновегетативний	26	92,9	9	32,1	29	90,6	1	3,13	10,29*	1,23–86,33
Диспептичний	23	82,1	17	60,7	26	81,3	8	25,0	2,43	0,91–6,48
Холестаз	19	67,9	19	67,9	21	65,6	12	37,5	1,70	0,70–4,17
Абдомінально-больовий	15	53,6	12	42,9	18	56,3	1	3,13	13,71*	1,68–112,20
Гепатомегалія	28	100	19	67,9	32	100	5	15,6	4,34*	1,43–13,15
Спленомегалія	8	28,6	8	28,6	9	28,1	1	3,13	9,14*	1,08–77,7
Цитоліз	28	100	17	60,7	32	100	6	15,6	3,24*	1,12–9,35
Холестаз	19	67,9	23	82,1	21	65,6	16	50,0	1,64	0,73–3,71
Мезенхімально-запальний	26	92,9	19	67,9	29	90,6	7	21,9	3,10*	1,14–8,47
Печінковоклітинна недостатність	18	64,3	17	60,7	21	65,6	5	15,6	3,89*	1,27–11,89
Стеатоз	28	100	24	85,7	32	100	11	34,4	2,49*	1,04–5,99
Гіперліпідемія	28	100	23	82,1	30	93,8	10	31,3	2,63*	1,07–6,46
Протеїнурія	25	89,3	19	67,9	29	90,6	7	21,9	3,10*	1,14–8,47
Гіперкреатиніємія	28	100	19	67,9	32	100	5	15,6	4,34*	1,43–13,15
ШКФ < 60 мл/кг/1,72 м²	18	64,3	17	60,7	21	65,6	6	15,6	3,24*	1,12–9,35

Примітка: * — різниця між показниками в першій та другій групах вірогідна ($p < 0,05$).

ЛПНЩ: зниження після лікування в другій групі у 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими першої групи — у 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проведений аналіз показників глікемії натще та постпрандіальної глікемії у групах порівняння показав більш суттєве зниження і оптимізацію вмісту глюкози в крові у другій групі хворих: відповідно в 1,3 та 1,6 раза ($p < 0,05$) проти вірогідного зниження лише вмісту постпрандіальної глюкози у 1,4 раза ($p < 0,05$) у першій групі (табл. 2). Оскільки, крім дієтичних рекомендацій, хворі обох груп отримували як антигіперглікемізуювальний засіб метформін, зазначені ефекти у хворих другої групи ми можемо віднести на рахунок впливу комбінації метформіну із кверцетином. Свідченням цього стало істотне зниження інсулінемії в обох групах (у 1,3 та 2,4 раза ($p < 0,05$)) із нормалізацією показника в другій групі хворих, вірогідне зниження із нормалізацією показника вмісту в крові HbA1c як маркера тривалос-

ті гіперглікемії (лише у хворих другої групи у 1,2 раза ($p < 0,05$)), а також істотне зниження НОМА IR — у 1,3 та 2,4 раза відповідно ($p < 0,05$) як маркера ступеня ІР (табл. 2). Таким чином, нами відзначений вірогідний позитивний вплив статинів, метформіну та ЕФЛ у комбінації з кверцетином на показники ліпідного спектру крові, глікемії та ІР, що свідчить про гіполіпідемічні властивості кверцетину, здатність оптимізувати вміст глюкози в крові та знижувати ступінь ІР.

Обговорення

Зважаючи на дані літератури, які вказують на те, що статини та метформін можуть негативно впливати на функціональний стан печінки і викликати підвищення маркерів пошкодження гепатоцитів за умов тривалого застосування, ми вивчили ймовірний вплив комплексної терапії на біохімічні маркери цитолізу, холестеразу, а також прояви печінковоклітинної недостат-

Таблиця 2. Показники функціональних проб та маркерів пошкодження печінки, ліпідного спектру крові, компенсації вуглеводного обміну у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ДХН та ЦД типу 2 до та після лікування

Показники	30, n = 30	Перша група (контрольна), n = 28		Друга група (основна), n = 32	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін заг., мкмоль/л	19,12 ± 1,27	34,25 ± 1,21*	29,03 ± 1,19**/**	34,30 ± 1,27*	24,11 ± 1,24**/**
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,03 ± 0,41	7,56 ± 0,45*	6,78 ± 0,37*	7,58 ± 0,43*	5,34 ± 0,29**/**
Білірубін непряний, мкмоль/л	15,09 ± 0,88	26,69 ± 1,13*	22,25 ± 0,97**/**	26,72 ± 1,25*	18,77 ± 0,72**/**
АсАТ, ммоль/л × год	0,41 ± 0,04	1,24 ± 0,04*	0,87 ± 0,02**/**	1,23 ± 0,06*	0,63 ± 0,01**/**
АлАТ, ммоль/л × год	0,42 ± 0,05	1,51 ± 0,16*	1,13 ± 0,08**/**	1,52 ± 0,17*	0,89 ± 0,06**/**
ГГТ, ммоль/год × л	5,06 ± 0,17	7,22 ± 0,14*	7,63 ± 0,15*	7,25 ± 0,16*	6,08 ± 0,13**/**
Лужна фосфатаза, ммоль/год × л	1,24 ± 0,01	2,35 ± 0,05*	2,72 ± 0,06*	2,33 ± 0,04*	1,74 ± 0,02**/**
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,87 ± 0,11	8,85 ± 0,43*	7,43 ± 0,25**/**	8,86 ± 0,22*	6,35 ± 0,14**/**
ХС, ммоль/л	4,38 ± 0,10	7,26 ± 0,21*	6,50 ± 0,10**/**	7,28 ± 0,16*	5,27 ± 0,13**/**
ТГ, ммоль/л	1,47 ± 0,03	2,75 ± 0,07*	2,44 ± 0,05**/**	2,73 ± 0,06*	1,54 ± 0,03**/**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 ± 0,04	0,92 ± 0,03*	0,98 ± 0,02*	0,92 ± 0,02*	1,23 ± 0,01**/**
ЛПНЩ, ммоль/л	2,43 ± 0,02	4,42 ± 0,33*	3,53 ± 0,21**/**	4,41 ± 0,34*	2,59 ± 0,19**/**
Індекс атерогенності	2,39 ± 0,05	6,89 ± 0,15*	5,63 ± 0,13**/**	6,91 ± 0,14*	3,28 ± 0,12**/**
Глікемія натще, ммоль/л	5,23 ± 0,57	6,90 ± 0,62*	6,24 ± 0,25*	6,94 ± 0,64*	5,30 ± 0,18**/**
Глікемія через 2 год, ммоль/л	7,51 ± 0,31	12,31 ± 0,31*	8,97 ± 0,24**/**	12,28 ± 0,28*	7,56 ± 0,19**/**
Інсулін, мкОД/мл	9,86 ± 2,37	32,17 ± 3,12*	25,73 ± 2,35**/**	32,21 ± 3,14*	13,55 ± 1,23**/**
HbA1c, %	4,09 ± 0,49	6,43 ± 0,59*	6,21 ± 0,53*	6,45 ± 0,51*	5,25 ± 0,52**/**
НОМА2 IR	1,29 ± 0,26	4,31 ± 0,12*	3,41 ± 0,14**/**	4,33 ± 0,13*	1,77 ± 0,08**/**

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у 30 ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); # — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

ності (ПКН) та мезенхімального запалення. Результати дослідження наведені у табл. 1. Так, через місяць від початку терапії активність цитолізу гепатоцитів значно меншої інтенсивності зберігалася лише у 6 осіб (15,6 %) другої групи, тоді як у першій групі він залишався у 17 хворих (60,7 %), із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Встановлено позитивний вплив додаткового призначення кверцетину щодо усунення мезенхімально-запального синдрому, маркери якого після лікування залишалися активними лише у 7 осіб другої групи (21,9 %), у той час як у першій групі — у 19 осіб (67,9 %), та синдрому ПКН (15,6 проти 60,7 % відповідно), із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Аналіз біохімічних маркерів холестази після лікування вказує на вищу ефективність терапії у хворих другої групи у 1,6 раза порівняно з першою групою, де взагалі маркери холестази мали тенденцію до зростання, однак аналіз довірчого інтервалу вказує на відсутність вірогідної різниці показників між групами ($p > 0,05$) (табл. 1).

Незважаючи на те, що статини і метформін можуть справити негативний вплив на цілісність мембрани гепатоцита, нами не було встановлено їх негативного впливу на ферментативні маркери цитолізу. Навпаки, під впливом призначеної терапії у хворих обох груп активність АсАТ, підвищена до лікування у 3,0 раза ($p < 0,05$), знизилась вірогідно у першій групі в 1,4 раза, у другій групі — у 1,9 раза ($p < 0,05$), активність АлАТ, підвищена до лікування у 3,6 раза ($p < 0,05$), знизилась відповідно у 1,3 та 1,7 раза ($p < 0,05$), із наявністю істотної різниці між показниками після лікування у групах ($p < 0,05$). При порівнянні показників після лікування із такими показниками у 30 слід вказати, що в жодній групі ці показники референтних значень не досягли ($p < 0,05$).

Комплексна терапія з включенням кверцетину сприяла вірогідному підвищенню вмісту в крові антиатерогенних ЛПВЩ (в 1,3 раза ($p < 0,05$)) із нормалізацією показника після проведеного лікування, у той час як традиційна терапія у даного контингенту осіб до будь-яких вірогідних змін показників не призводила (табл. 2). Після проведеної терапії кверцетином з точки зору досягнення цільових рівнів ЛПВЩ було відзначено істотне зниження індексу атерогенності: у 2,1 раза у хворих другої групи ($p < 0,05$) проти 1,2 раза у хворих першої групи ($p < 0,05$) (табл. 2). Підсумовуючи вищесказане, можна дійти висновку про те, що кверцетин у комбінації із розувастатином, метформіном та ЕФЛ, кожен із яких є самостійним гіполіпідемічним засобом, потенціює їх дію і тим самим знижує вміст ХС ЛПНЩ у сироватці крові; терапія із додаванням кверцетину перевищує за інтенсивністю впливу традиційну комбінацію цих засобів без кверцетину.

Висновок

Комплексна терапія ЕФЛ, розувастатином, метформіном у комбінації з кверцетином в осіб із коморбідними НАСГ, ЦД2 та ДХН сприяє усуненню основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, вірогідному зниженню інтенсивності запально-

го процесу в печінці (зниження маркерів цитолізу, мезенхімального запалення), оборотному розвитку явищ стеатозу печінки (зниження ступеня стеатозу за даними стеатотесту) завдяки оптимізації ліпідного спектра крові зі зниженням вмісту ХС проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, холестерину та тріацилгліцеролів у крові, вірогідному зростанню вмісту антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності в крові, сприяє нормалізації глікемії, зниженню інсулінемії, зниженню ступеня ІР із усуненням патогенетичного підґрунтя НАСГ. Комплексна терапія з додаванням кверцетину вірогідно сприяла підвищенню ефективності лікування ДХН на тлі ЦД2, зменшенню частоти виявлення протеїнурії, підвищенню ШКФ, зниженню ступеня гіперкреатиніемії.

Перспективою наших подальших досліджень у даному напрямку є встановлення інших плейотропних ефектів кверцетину за умов комплексного лікування різних коморбідних патологій.

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

Список літератури

1. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T., Cobbold J.F., Tomlinson J.W. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016. 65(8). 1096–108. Doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001.
2. Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.Y., Smandyk V.S., Matushchak M.R. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2019. 72(4). 523–526. PMID: 31055525.
3. Dharmalingam M., Yamasandhi P.G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2018. 22(3). 421–428. Doi: 10.4103/ijem.IJEM_585_17.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J. Hepatol*. 2016. 64(6). 1388–402. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
5. Sberna A.L., Bouillet B., Rouland A., Brindisi M.C., Nguyen A., Mouillot T., et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet. Med*. 2018. 35(3). 368–375. Doi: 10.1111/dme.13565.
6. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornson E.S., Charatcharoenwitthaya P., et al. Liver Fibrosis, but Not Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015. 149(2). 389–97.e10. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1647), “cardiovascular system” (ID 1844), “mental

state and performance" (ID 1845), and "liver, kidneys" (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011. 9(4). 2067. [15 pp.]. Doi:10.2903/j.efsa.2011.2067.

8. Salehi B., Machin L., Monzote L., Sharifi-Rad J., Ez-zat S.M., Salem M.A., et al. Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*. 2020. 5(20). 11849–11872. Doi: 10.1021/acsomega.0c01818.

9. Kaşıkçı M.B., Bağdathoğlu N. Bioavailability of quercetin. *Curr. Res. Nutr. Food Sci*. 2016. 4. 146–151. Doi: 10.12944/CRNFSJ.4.

10. David A.V.A., Arulmoli R., Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn. Rev*. 2016. 10. 84–89. Doi: 10.4103/0973-7847.194044.

11. Son H.Y., Lee M.S., Chang E., Kim S.Y., Kang B., Ko H., et al. Formulation and Characterization of Quercetin-loaded Oil in Water Nanoemulsion and Evaluation of Hypocholesterolemic Activity in Rats. *Nutrients*. 2019. 11(2). 244. Doi: 10.3390/nu11020244.

12. Miltonprabu S., Tomczyk M., Skalicka-Woźniak K., Rastrelli L., Daglia M., Nabavi S.F., et al. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine. *Food Chem. Toxicol*. 2017. 108(Pt B). 365–374. Doi: 10.1016/j.fct.2016.08.034.

13. Vovkun T.V., Yanchuk P.I., Shanova L.Y., Veselsky S.P., Reshetnik E.N., Shalamay A.S., Baranowskyy V.A. Exocrine function

of the liver in rats exposed to corvutin. *Int. J. Physiol. Pathophysiol*. 2017. 8(3). 207–217. Doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v8.i3.20

14. Sytar O., Kosyan A., Taran N., Smetanska I. Anthocyanin's as marker for selection of buckwheat plants with high rutin content. *Gesunde Pflanzen*. 2014. 66. Doi: 165.10.1007/s10343-014-0331-z.

15. Miles S.L., McFarland M., Niles R.M. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human diseases. *Nutr. Rev*. 2014. 72. 720–734. Doi: 10.1111/nure.12152.

16. Guo Y., Bruno R.S. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. *J. Nutr. Biochem*. 2015. 26. 201–210. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.10.008.

17. Mouradov A., Spangenberg G. Flavonoids: a metabolic network mediating plants adaptation to their real estate. *Front. Plant Sci*. 2014. 5. 620. Doi: 10.3389/fpls.2014.00620.

18. Zhang M., Xie Z., Gao W., Pu L., Wei J., Guo C. Quercetin regulates hepatic cholesterol metabolism by promoting cholesterol-to-bile acid conversion and cholesterol efflux in rats. *Nutr. Res*. 2016. 36(3). 271–279. Doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.019

Отримано/Received 05.10.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

Information about authors

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

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

Z.Ya. Kotsiubiichuk, Assistant at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kotsiubiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua

O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, Z.Ya. Kotsiubiichuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Effect of quercetin on the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease against comprehensive treatment of type 2 diabetes patients

Abstract. Background. The purpose of the study was to determine the probable effect of a complex of metformin, rosuvastatin, essential phospholipids, and quercetin on the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, as well as on the state of blood lipid spectrum, parameters of carbohydrate metabolism compensation which are the factors of the progression of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease. **Materials and methods.** The dynamic of treatment was studied in 60 patients with non-alcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes mellitus and stage I–III diabetic kidney disease, among whom 48 patients were diagnosed with mild non-alcoholic steatohepatitis and 12 with moderate activity. The comorbid disease in all patients with non-alcoholic steatohepatitis was type 2 diabetes mellitus of moderate severity, among which 15 people were at the stage of compensation, 45 were subcompensated. The state of carbohydrate metabolism was determined by fasting blood glucose and 2 hours after a meal by glucose oxidase method, fasting insulin content (DRG System) by enzyme-linked immunosorbent assay, blood glycosylated hemoglobin content using standard sets of reagents "Simko Ltd". **Results.** One month after the start of therapy, asthenic syndrome of much lower intensity persisted only in 1 person (3.13 %) of the second group, while in the first group, it remained in 9 patients (32.1 %). At the same

time in the majority of patients of the second group, the feeling of heaviness and pain in the right hypochondrium disappeared (in 31 (96.9 %) against 16 (57.1 %) in the first group ($p < 0.05$), respectively, and almost no dyspeptic symptoms disturbed (in 24 patients of group 2 (75.0 %) against 11 people (39.3 %) in group 1). A month after the start of treatment, no clinical manifestations of cholestasis were registered in 20 (62.5 %) patients of group 2 and only in 10 patients (35.7 %) in group 1 ($p < 0.05$). Quercetin in a complex treatment was found to have a positive effect on hepatomegaly regression, which remained in 5 patients (15.6 %) in group 2. **Conclusions.** The complex therapy with essential phospholipids, rosuvastatin, metformin in combination with quercetin in patients with comorbid non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, and diabetic renal disease helps to eliminate the main clinical and laboratory symptoms of exacerbation of non-alcoholic steatohepatitis, helps to normalize blood glucose. The complex therapy with the addition of quercetin probably helped to increase the effectiveness of treatment of diabetic kidney disease against the background of type 2 diabetes mellitus, reduced the incidence of proteinuria, increased glomerular filtration rate, reduced hypercreatininemia.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; quercetin

Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбийчук З.Я.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Влияние кверцетина на клиническое течение неалкогольного стеатогепатита и диабетической болезни почек на фоне комплексного лечения больных сахарным диабетом типа 2

Резюме. *Цель исследования* — установление возможного влияния комплекса средств — метформина, розувастатина, эссенциальных фосфолипидов и кверцетина на клиническое течение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), диабетической болезни почек, сахарного диабета (СД) типа 2, а также на состояние липидного спектра крови, параметры компенсации углеводного обмена, степень инсулинорезистентности, которые являются факторами прогрессирования НАСГ и диабетической болезни почек. *Материалы и методы.* Проведенные исследования в динамике лечения у 60 больных НАСГ с СД типа 2 и диабетической болезнью почек I–III стадии, среди которых у 48 пациентов был установлен НАСГ легкой активности, а у 12 — умеренной активности. Коморбидным заболеванием у всех пациентов с НАСГ был СД типа 2 средней степени тяжести, у 15 человек он был в состоянии компенсации, у 45 — субкомпенсированный. Состояние углеводного обмена устанавливали по уровню гликемии натощак и через 2 часа после еды глюкозооксидационным методом, по содержанию в крови инсулина натощак (DRG System) методом иммуноферментного анализа, содержанию в крови гликированного гемоглобина с помощью стандартных наборов реактивов «Simko Ltd» (Львов). *Результаты.* Через месяц от начала терапии астеновегетативный синдром значительно меньшей интенсивности сохранялся лишь у одного человека (3,13 %) второй группы, тогда как в первой группе он оставался у 9 больных (32,1 %). В то же время у большинства больных второй группы исчезли ощу-

щение тяжести и боль в правой подреберной области (соответственно у 31 (96,9 %) против 16 (57,1 %) в первой группе ($p < 0,05$), а также практически не беспокоили диспептические явления (24 больных второй группы (75,0 %) против 11 человек (39,3 %) в первой группе). Через месяц от начала лечения не было зарегистрировано клинических проявлений синдрома холестаза у 20 (62,5 %) больных второй группы и только у 10 больных (35,7 %) в первой группе ($p < 0,05$). Отмечено положительное влияние дополнительного к комплексной терапии назначения кверцетина на регрессию гепатомегалии, которая после лечения в течение одного месяца оставалась лишь у 5 лиц второй группы (15,6 %). *Выводы.* Комплексная терапия эссенциальными фосфолипидами, розувастатином, метформином в сочетании с кверцетином у лиц с коморбидными НАСГ, СД типа 2 и диабетической болезнью почек способствует устранению основных клинико-лабораторных симптомов обострения НАСГ, снижению интенсивности воспалительного процесса в печени, обратному развитию явлений стеатоза печени, способствует нормализации гликемии. Комплексная терапия с добавлением кверцетина достоверно способствовала повышению эффективности лечения диабетической болезни почек на фоне СД типа 2, уменьшению частоты выявления протеинурии, повышению скорости клубочковой фильтрации, снижению степени гиперкреатинемии.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит; сахарный диабет типа 2; диабетическая болезнь почек; кверцетин

The relationship between serum thyroid-stimulating hormone, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in obese patients with subclinical hypothyroidism

Abstract. Background. The epidemic of overweight and obesity presents a major challenge to chronic disease prevention and health across the life course around the world. The putative relationships between thyroid hormones, body weight, and adipose tissue homeostasis have been the focus of several studies in recent years, but the causal relationships between these parameters have not been well established. The purpose of the study: to investigate the relationship between serum thyroid-stimulating hormone (TSH), insulin resistance (IR), and cardiovascular risk factors in a sample of obese people with subclinical hypothyroidism. **Materials and methods.** A retrospective, longitudinal analysis of 145 obese patients was performed. The TSH and free thyroxine (fT₄) levels, anthropometric measurements, and laboratory test results were analyzed. **Results.** Twenty-three individuals presented with TSH levels above the normal level (subclinical hypothyroidism). Their waist circumference (WC) was significantly higher than that of euthyroid individuals. Serum TSH positively correlated with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Using TSH and body mass index as independent variables, TSH levels were shown to be independently related to HOMA-IR ($p = 0.002$) and triglycerides ($p = 0.006$). Among euthyroid subjects, individuals with TSH values < 2.5 mIU/ml exhibited statistically significant decreases in waist-to-hip ratio, HDL-C levels, and HOMA-IR scores and a tendency toward lower WC values. **Conclusions.** Subclinical hypothyroidism in overweight and obese people appears to be associated with excess weight, especially visceral weight. In the present sample of obese patients, TSH levels appear to be associated with insulin resistance.

Keywords: subclinical hypothyroidism; obesity; cardiovascular risk factors

Introduction

The incidence of obesity is increasing in developing and developed countries [1]. In Ukraine, a developing country, the incidence of childhood obesity until recently was much lower but has shown a significant rise over the last decade, increasing from 0.083 % among age groups 0–18 years in 2003 to 1.23 % in 2009 and 1.34 in 2016 [2, 3].

The well-established association between obesity and lipid metabolism disorders, hypertension and increased cardiovascular risk is frequently referred to as metabolic syndrome [4].

Thyroid hormones play a key role in regulating metabolism through the modulation of thermogenesis and energy expenditure. The putative relationships between thyroid

hormones, body weight, and adipose tissue homeostasis have been the focus of several studies in recent years, but the causal relationships between these parameters have not been well established [5–7]. One review [8] included several population-based studies that revealed a correlation between increased serum thyrotropin (TSH) levels and increased body mass index (BMI).

Thyroid diseases have been associated with atherosclerotic cardiovascular disease [9, 10]. Although this association has been documented conclusively for overt hypothyroidism, it remains controversial whether it is also present in subclinical hypothyroidism [11, 12]. The association of thyroid diseases with atherosclerotic cardiovascular disease may be partially explained by the roles of thyroid hormones in the regulation of lipid metabolism and blood pressure (BP). Indeed, several recent population-based studies have observed positive correlations between TSH and lipid parameters and between TSH and BP, even in euthyroid populations [13–15].

The purpose of this study was to investigate the relationship between obesity, thyroid function, lipids, insulin resistance in a sample of overweight patients. The study also aimed to assess the metabolic and anthropometric differences of euthyroid patients with TSH in the upper limit of normality ($\geq 2.5 \mu\text{IU/mL}$) in comparison to patients with the lower levels.

Materials and methods

This study evaluated a total of 145 obese individuals of both genders aged from 19 to 59 years, from May 2018 to February 2019. The protocol was approved by the Ethics Committee of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (protocol 4, 23.04.2018) and a written informed consent was obtained from the participants.

The exclusion criteria were as follows: previous diagnosis of either type 1 or type 2 diabetes mellitus; patients who were receiving anti-diabetic and/or anti-obesity medications; those who had an endocrine disease diagnosis; diagnosed thyroid disease (the use of levothyroxine or thionamides); creatinine and urea levels above normal values; aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase

(ALT) levels three times above the upper limit of normality; alcohol or drug abuse; chronic and constant-dose concomitant use of beta-blockers, diuretics, antidepressants, neuroleptics, bromocriptine, systemic steroids, appetite suppressants, or drugs that interfere with amine activity or are used to treat psychiatric disorders within the past three months; pregnant and lactating females; or a history of neoplasia in the past five years.

All participants underwent a complete medical history-taking and physical exam. The following parameters were evaluated: weight (kg), height (m), body mass index (kg/m^2), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR), BP (mmHg), and demographic factors (gender and age). WC was measured at the midpoint between the iliac crest and the costal margin. Hip circumference (HC) was obtained by measuring the largest diameter over the great trochanters. The WHR was calculated by determining the ratio between WC and HC. BMI was calculated by dividing the weight (kg) by the height squared (m^2).

Blood samples were collected after a 12-h fasting period, and the results from the following blood tests were evaluated: fasting glucose, 2-h glucose following glucose overload with 75 g glucose, complete blood count, urea, creatinine, sodium, potassium, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, ALT, AST, TSH, free T4 (fT_4), and basal insulin.

Using the results of fasting glucose and basal insulin, the homeostasis model assessment — insulin resistance (HOMA-IR) index for each patient was calculated using the following formula: $\text{HOMA-IR} = [\text{glucose (mmol)} \times \text{insulin } (\mu\text{U/ml})] / 22.5$. To evaluate TSH levels, an electrochemiluminescence method was employed. Electrochemiluminescence consists of an immunoassay that quantitatively determines TSH levels from human serum and plasma samples. The normal range of values that have been reported using this kit is $0.27\text{--}4.2 \mu\text{IU/ml}$. The fT_4 levels of the patients were also evaluated by electrochemiluminescence, and the reference values ranged between 0.93 and 1.7 ng/ml . The fT_4 values were only used to exclude patients if the values outside of the normal range were obtained.

Table 1. Anthropometric and metabolic data of the studied sample

Anthropometric and laboratory data	Median	Variation (minimum to maximum)
Age	42	19–59
BMI, kg/m^2	34.9	30.9–42.3
WC, cm	109	91–137
SBP, mmHg	130	90–160
DBP, mmHg	85	60–100
Glucose, mmol/l	5.3	3.7–11.2
2-h glucose, mmol/l	6.9	3.9–14.8
HOMA-IR	4.7	3.1–24.2

Notes: here and in Table 2: BMI — body mass index; WC — waist circumference; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HOMA-IR — homeostasis model assessment — insulin resistance.

Table 2. A comparison of metabolic and anthropometric parameters between patients with subclinical hypothyroidism and those with normal thyroid function

Parameter	Normal (n = 122)	Subclinical hypothyroidism (n = 23)	p
Age, years	41.0 (19–59)	44.0 (19–59)	0.33
BMI, kg/m ²	33.9 (30.9–41.4)	37.8 (32.3–43.9)	0.043
WC, cm	101 (92–137)	114 (94–139)	0.0018
WHR	0.92 ± 0.07	0.94 ± 0.06	0.23
SBP, mmHg	125 (90–160)	130 (90–160)	0.46
DBP, mmHg	80 (60–100)	85 (65–105)	0.37
Glucose, mmol/l	5.3 (3.7–11.1)	5.9 (3.8–11.7)	0.081
2-h glucose, mmol/l	6.8 (3.9–13.7)	7.1 (3.8–11.9)	0.39
HOMA-IR	4.6 (3.1–23.8)	4.9 (3.6–24.2)	0.17

Notes: WHR — waist-to-hip ratio. Data are presented as median (minimum — maximum).

The diagnosis of subclinical hypothyroidism was based on the recommendation 14.1 of the Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults, cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [16]: the reference range of a given laboratory exam should determine the upper limit of normal for a third-generation TSH assay. Therefore, the diagnosis of subclinical hypothyroidism was defined as normal fT₄ associated with TSH above 5.0 μIU/ml.

Euthyroid patients were also divided into two groups according to TSH levels. There has been some discussion about lowering the upper value of TSH to 2.5 μIU/ml. This

Table 3. Correlations between serum TSH levels and various anthropometric and metabolic parameters in 122 patients with normal thyroid function

Parameter	Correlation	p
Age, years	–0.14	0.11
BMI, kg/m ²	0.16	0.063
WC, cm	0.11	0.14
WHR	0.06	0.47
Glucose, mmol/l	0.11	0.081
2-h glucose, mmol/l	0.07	0.46
HOMA-IR	0.15	0.02
TG, mmol/l	0.17	0.034
HDL-C, mmol/l	–0.15	0.052
LDL-C, mmol/l	0.04	0.62

Notes: BMI — body mass index; WC — waist circumference; WHR — waist-to-hip ratio; HOMA-IR — homeostasis model assessment — insulin resistance; TG — triglycerides; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol.

discussion is based on some data that indicated that patients with TSH ≥ 2.5 may have different profiles than those with TSH < 2.5 μIU/ml [17].

Data were analyzed using Social Sciences Statistical Data Processing Package, version 20 (software for statistical analysis SPSS, version 20.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The different groups were compared using Student’s t-tests for parametric variables and Mann-Whitney tests for nonparametric variables. For parametric variables, the data are presented as means ± standard deviations. For nonparametric variables, the data are presented as medians with maximum and minimum values. Correlational analyses were performed with Pearson’s test for parametric variables and Spearman’s test for nonparametric variables. All tests were two-tailed, and the level of significance was set at p = 0.05 for all analyses.

Results

A total of 145 patients with obesity examined at I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Hospital were consecutively evaluated. Table 1 shows the anthropometric and metabolic data of the studied population.

Regarding glucose metabolism, 15.2 % of the sample (22 out of 145) had abnormal fasting glucose levels (between 5.5 and 6.9 mmol/l). Also, 11.7 % (17 out of 145) had a 2-h glucose level following a load with 75 g glucose between 7.2 and 11.1 mmol/l and thus were classified as having impaired glucose tolerance. Finally, three individuals (2.1 %) were diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Having HOMA-IR value above 2.7, 87.6 % (127 out of 145) of the patients presented insulin resistance.

Thyroid function was evaluated by measuring TSH levels. There were no individuals exhibited TSH levels below the normal range (subclinical hyperthyroidism), and 23 individuals (15.9 %) presented with TSH levels above the normal level (subclinical hypothyroidism). All these patients had fT₄ within normal limits. No patient was diagnosed with overt hypothyroidism (low fT₄ and TSH above 5.0 μIU/ml).

Table 2 shows a comparison of the anthropometric and metabolic parameters of individuals diagnosed with subclinical hypothyroidism and euthyroid patients. Patients with subclinical hypothyroidism exhibited a significantly higher WC than those with normal thyroid function. No significant differences were observed between the groups in any of the metabolic parameters examined.

After excluding patients with subclinical hypothyroidism, the rest 122 patients (TSH levels within the normal range) were analyzed separately. Table 3 shows the correlations between TSH levels and various anthropometric and metabolic parameters in individuals with normal thyroid function.

Multiple linear regression analysis was used to assess the relationship between TSH and metabolic parameters. In this first model, TSH and BMI were used as independent variables, and each metabolic parameter as the dependent variable. After regression, TSH levels remained independently associated with HOMA-IR ($p = 0.002$), HDL ($p = 0.042$), and TG levels ($p = 0.006$). The same analysis was also used to assess whether the relationship between TSH and metabolic parameters would remain statistically significant independent of age and gender. In this second model, age, gender, and TSH levels were used as independent variables, and each metabolic parameter as the dependent variable. After regression, TSH remained independently related to HOMA-IR ($p = 0.002$) and triglycerides ($p = 0.006$). A trend toward significance was still found for HDL cholesterol ($p = 0.051$) and fasting glucose ($p = 0.07$).

Individuals with TSH levels > 2.5 had higher WHR and HOMA-IR and a trend toward higher WC.

Discussion

In this sample of obese people, 84.1 % of patients exhibited normal thyroid function and 15.9 % exhibited subclinical hypothyroidism. The frequency of subclinical hypothyroidism observed in this sample was higher than that reported in the literature, even using a cutoff value of $5.0 \mu\text{IU/ml}$ [17]. In the population in general, the prevalence of subclinical hypothyroidism is less than 2 %, but it is important to note that epidemiological studies in this age group are scarce [18].

Several studies have indicated a positive correlation between weight and TSH levels. These studies have also demonstrated that 10–23 % of obese persons have moderately high levels of TSH ($4\text{--}10 \mu\text{IU/ml}$), which are associated with normal levels of fT_4 or slightly elevated fT_4 and/or fT_3 levels. The levels of TSH in obese adults have been consistently reported to be elevated when compared with normal-weight individuals [19]. Prior research has revealed not only a positive correlation between BMI and TSH but also between five-year weight gain and a gradual increase in serum TSH levels [20].

This is the first study to evaluate TSH levels in the Ukrainian population of obese persons. Further studies are necessary to investigate whether the prevalence of subclinical hypothyroidism is higher in Ukraine and/or other European countries.

When patients with subclinical hypothyroidism were compared with euthyroid individuals, it was observed that patients with subclinical hypothyroidism had higher WC.

This finding is extremely important, as WC provides information regarding fat distribution. Central or abdominal obesity, which is characterized by increased WC, has been shown to be correlated with SBP, DBP, total cholesterol, TG, LDL-C, and HDL-C [21].

In the euthyroid individuals, a weak, but statistically significant correlation was observed between TSH and HOMA-IR, HDL, and TG. Using TSH and BMI as independent variables, TSH was found to be independently related to HOMA-IR and TG.

Even when examining only euthyroid patients, individuals with higher TSH levels ($> 2.5 \mu\text{IU/mL}$) had higher HOMA-IR and WHR, lower levels of HDL-C, and a tendency toward lower WC. There have been relatively few studies investigating euthyroid obese patients, but the correlation of HOMA-IR with TSH has been reported in several studies [22].

The present study has several limitations. First, the fact that it was a cross-sectional study prevented the establishment of temporal relationships between the variables under investigation. Also, because this study was performed retrospectively, the authors were unable to analyze other parameters, including the levels of fT_3 and leptin. More importantly, thyroid antibodies were also not evaluated. Therefore, it was not possible to determine whether this increased frequency of subclinical hypothyroidism was related to Hashimoto's thyroiditis or another etiology.

Conclusions

The frequency of subclinical hypothyroidism is 15.9 % in a sample of obese persons. These individuals, despite exhibiting a metabolic condition similar to that of patients with normal thyroid function, have a higher WC, suggesting that subclinical hypothyroidism may be associated with excess body weight, especially visceral weight. In persons with normal thyroid function, there also appears to be a direct relationship between TSH and some of the primary markers of insulin resistance.

Multiple linear regression analysis was used to assess the relationship between TSH and metabolic parameters. After regression, TSH levels remained independently associated with HOMA-IR ($p = 0.002$), HDL ($p = 0.042$), and TG levels ($p = 0.006$).

The clinical significance of these findings needs to be determined in prospective studies.

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

References

1. Hruby A., Hu F.B. *The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics. 2015. 33 (7). 673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.*
2. Dyachuk D., Yaschenko Y., Zabolotna I., Yaschenko L. *Prevalence of excessive body weight and obesity among children; organization of prevention of child obesity in Ukraine. Georgian Med. News. 2019. 289. 62-67. PMID: 31215881.*

3. Yakovenko V., Henn L., Bettendorf M., Zelinska N., Soloviova G., Hoffmann G.F., Grulich-Henn J. Risk Factors for Childhood Overweight and Obesity in Ukraine and Germany. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019. 11 (3). 247-252. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0157.
4. Han T.S., Lean M.E. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2016. 5. doi: 10.1177/2048004016633371.
5. Laurberg P., Knudsen N., Andersen S., Carlé A., Pedersen I.B., Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur. Thyroid J.* 2012. 1 (3). 159-67. doi: 10.1159/000342994.
6. Sanyal D., Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016. 20 (4). 554-7. doi: 10.4103/2230-8210.183454.
7. Gajda S.N., Kuryłowicz A., Żach M., Bednarczyk T., Wyleżół M. Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients — what do we know? *Endokrynol. Pol.* 2019. 70 (3). 271-276. doi: 10.5603/EP.a2018.0089.
8. Nyren A., Jorde R., Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int. J. Obes. (Lond).* 2006. 30 (1). 100-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0803112.
9. Martin S.S., Daya N., Lutsey P.L., Matsushita K., Fretz A., McEvoy J.W., Blumenthal R.S. et al. Thyroid Function, Cardiovascular Risk Factors, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. 102 (9). 3306-3315. doi: 10.1210/jc.2017-00986.
10. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2010. 52 (3-4). 151-6. doi: 10.1016/j.vph.2009.09.004.
11. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000. 10 (8). 665-79. doi: 10.1089/10507250050137743.
12. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., Asvold B.O. et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010. 304 (12). 1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
13. Berta E., Lengyel I., Halmi S., Zrínyi M., Erdei A., Harangi M., Páll D., Nagy E.V., Bodor M. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. 10. 482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482.
14. Young W.F., Calhoun D.A., Lenders J.W.M., Stowasser M., Textor S.C. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* 2017. 38. 103-22. doi: 10.1210/er.2017-00054.
15. Yin D.T., He H., Yu K., Xie J., Lei M., Ma R. et al. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2018. 57. 66-75. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.07.013.
16. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012. 22. 1200-35. doi: 10.1089/thy.2012.0205.
17. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019. 322 (2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
18. Deshmukh V., Behl A., Iyer V., Joshi H., Dholye J.P., Varthakavi P.K. Prevalence, clinical and biochemical profile of subclinical hypothyroidism in normal population in Mumbai. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. 17 (3). 454-9. doi: 10.4103/2230-8210.111641.
19. Janssen I.M., Homan J., Schijns W., Betzel B., Aarts E.O., Berends F.J., de Boer H. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2015. 11 (6). 1257-63. doi: 10.1016/j.soard.2015.02.021.
20. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
21. Jin H.Y. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J. Paediatr. Child Health.* 2018. 54 (9). 975-980. doi: 10.1111/jpc.13926.
22. Sanyal D., Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016. 20 (4). 554-7. doi: 10.4103/2230-8210.183454.

Received 14.09.2020

Revised 26.10.2020

Accepted 05.11.2020 ■

Information about authors

N.V. Pasiechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>
 Yuliia Yevstratieva, post-graduate student of the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7227-9870>

Пасечко Н.В.¹, Євстратєва Ю.В.^{1,2}¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна² КП «Хмельницький міський лікувально-діагностичний центр», м. Хмельницький, Україна

Взаємозв'язок між рівнем тиреотропного гормону, інсулінорезистентністю та серцево-судинними факторами ризику в пацієнтів з ожирінням та субклінічним гіпотиреозом

Резюме. Актуальність. Епідемія надмірної ваги та ожиріння розглядається як головний виклик системі охорони здоров'я і потребує проведення профілактики. Взаємозв'язок між функціональним станом щитоподібної залози, масою тіла та гомеостазом жирової тканини перебуває в центрі уваги декількох досліджень протягом останніх років, але причинно-наслідкові зв'язки між цими параметрами чітко не встановлені. **Мета:** дослідити взаємозв'язок між вмістом тиреотропно-

го гормону (ТТГ), інсулінорезистентністю (ІР) та факторами серцево-судинного ризику у вибірці людей із ожирінням та субклінічним гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 145 осіб з ожирінням. Проаналізовано рівні ТТГ та вільного тироксину (вТ₄), антропометричні показники та результати лабораторних досліджень. **Результати.** У 23 осіб рівень ТТГ перевищував нормальний рівень (субклінічний гіпотиреоз). Обвід талії (ОТ) у цих осіб

був вірогідно вищим, ніж в осіб у стані еутиреозу. Рівень ТТГ у сироватці крові позитивно корелював з індексом НОМА-IR, вмістом тригліцеридів та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). З використанням ТТГ та індексу маси тіла як незалежних змінних було показано, що рівні ТТГ незалежно пов'язані з НОМА-IR ($p = 0,002$) та вмістом тригліцеридів ($p = 0,006$). Серед еутиреоїдних пацієнтів в осіб зі значеннями ТТГ $< 2,5$ мМО/мл спостерігалися статистично значуще

зниження співвідношення ОТ і обводу стегон, рівня ЛПВЩ та показників НОМА-IR, а також тенденція до зниження значень ОТ. **Висновки.** Субклінічний гіпотиреоз у людей з ожирінням асоціюється зі збільшенням маси висцерального жиру. У цій вибірці людей з ожирінням рівні ТТГ вірогідно пов'язані з наявністю інсулінорезистентності.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; ожиріння; серцево-судинні фактори ризику

Пасечко Н.В.¹, Евстрат'єва Ю.В.^{1,2}

¹ Тернопольський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, г. Тернопіль, Україна

² КП «Хмельницький городской лечебно-диагностический центр», г. Хмельницький, Україна

Взаимосвязь между уровнем тиреотропного гормона, инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистыми факторами риска у пациентов с ожирением и субклиническим гипотиреозом

Резюме. Актуальность. Эпидемия избыточного веса и ожирения представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения во всем мире и требует проведения профилактических мероприятий. Предполагаемые взаимосвязи между гормонами щитовидной железы, массой тела и гомеостазом жировой ткани находятся в центре внимания нескольких исследований в последние годы, однако причинно-следственные связи между этими параметрами четко не установлены. **Цель:** изучить взаимосвязь между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), инсулинорезистентностью (ИР) и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке лиц с ожирением и субклиническим гипотиреозом. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный продольный анализ 145 лиц с ожирением. Проанализированы уровни ТТГ и свободного тироксина (свТ₄), антропометрические измерения и результаты лабораторных тестов. **Результаты.** У 23 человек уровень ТТГ был выше нормы (субклинический гипотиреоз). Окружность талии (ОТ) у

них была достоверно выше, чем у людей в состоянии эутиреоза. Уровень ТТГ в сыворотке положительно коррелировал с индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR), содержанием триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). С использованием ТТГ и индекса массы тела в качестве независимых переменных было показано, что уровни ТТГ независимо связаны с НОМА-IR ($p = 0,002$) и содержанием триглицеридов ($p = 0,006$). Среди эутиреоидных пациентов лица со значениями ТТГ $< 2,5$ мМЕ/мл демонстрировали статистически значимое снижение соотношения ОТ и охвата бедер, уровня ЛПВП и показателей НОМА-IR, а также тенденцию к более низким значениям ОТ. **Выводы.** Субклинический гипотиреоз у людей с ожирением связан с избыточным наличием висцеральной жировой ткани. В настоящей выборке людей с ожирением уровни ТТГ связаны с инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз; ожирение; факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

УДК 612.434'14:616.61:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222880>

Оленович О.А.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ренін-ангіотензинова система в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету

Резюме. Метою дослідження було вивчення ролі ренін-ангіотензинової системи в порушенні екскреторної функції нирок у динаміці алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету.

Матеріали та методи. Дослідження виконані на 78 нелінійних статевозрілих самцях білих щурів з 11-, 26- та 46-денним експериментальним цукровим діабетом, викликаним внутрішньоочеревинним введенням алоксану (160 мг/кг), на тлі фармакологічної блокади внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи, індукованої внутрішньоочеревинним введенням каптоприлу (10 мг/кг). Вивчення екскреторної функції нирок здійснювали кліренс-методом за умов водного індукованого 2-годинного діурезу з визначенням кліренсу ендogenous креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, умісту білка в сечі, його екскреції. **Результати.** Аналіз змін функції нирок після фармакологічної блокади ренін-ангіотензинової системи у щурів на 11-й день алоксанового діабету показав вірогідне зростання діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентраційного індексу ендogenous креатиніну, а також екскреції білка. При цьому фармакологічна блокада ренін-ангіотензинової системи практично не впливала на інтенсивність відносної реабсорбції води в алоксан-діабетичних щурів. На 26-й день розвитку алоксанового діабету після введення каптоприлу спостерігалось незначне зменшення об'єму кінцевої сечі, інтенсивності гломерулярної фільтрації, відносної реабсорбції води, концентраційного індексу ендogenous креатиніну. Разом із тим каптоприл не викликав антипротейнуричного ефекту, а екскреція білка навіть виявила тенденцію до зростання. На 46-й день алоксан-індукованого діабету після введення каптоприлу вірогідно зменшувалися діурез щурів, кліренс ендogenous креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації, а також концентрація білка в сечі та його екскреція. **Висновки.** Результати дослідження дозволяють дійти висновку, що початковий етап формування ренальних порушень за алоксан-індукованого експериментального діабету пов'язаний із гемодинамічно-гіперперфузійним характером функціонування нирок за збереженого ниркового функціонального резерву та структури клубочково-канальцевого апарату нирки, авторегуляторних механізмів. Зазначені компенсаторно-функціональні зміни функцій нирок поступово ускладнюються виснаженням ниркового функціонального резерву та патологічною активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи з подальшим прогресуванням гіперперфузійно-ішемічного ураження нирок, зменшенням маси функціонуючих нефронів.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет; алоксан; каптоприл; екскреторна функція нирок; внутрішньониркова ренін-ангіотензинова система

© «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: Оленович Ольга Анатоліївна; кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua.

For correspondence: Olenovych Olha, PhD, MD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University; Teatralnaya sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua.

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

Вступ

З огляду на твердження щодо відносної універсальності каскаду патологічних процесів, що ініціюються за будь-яких нефропатій, незважаючи на специфічність механізмів, обумовлених безпосередньо характером захворювання, та, у свою чергу, визначають перебіг хвороби нирок, дослідженню значущості зазначених патофізіологічних каскадів надається пріоритетне значення, що вимагає детального вивчення ролі кожного з них на різних стадіях розвитку нефропатії. Належність ренін-ангіотензинової системи (РАС) до провідних регуляторних систем організму людини, що мають першочергове значення в патогенезі хронічної патології нирок, визначає необхідність дослідження наслідків її впливу на розвиток ренопатій на тлі різноманітних захворювань.

Загальновизнаним є факт як захисної, так і пошкоджувальної ролі РАС у розвитку та прогресуванні нефропатій. У нирках надзвичайно високими є концентрації ангіотензиногену й найвищі в організмі концентрації ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Установлено, що інтратренальний ангіотензин II (Ang II) — основний ефектор РАС формується з ангіотензину I, що потрапляє з кровотоку, й утворюється в самій нирковій тканині. Основним джерелом Ang II у внутрішньонирковій РАС є гломерулярні подоцити, а також гломерулярні мезангіальні клітини та клітини проксимальних звивистих каналців. Тому вміст Ang II значно зростає в нирках навіть за умов зниженого в плазмі крові рівня реніну, причому внутрішньониркова його концентрація в тисячі разів більша, ніж рівень циркулюючого Ang II [1].

Ang II має велике самостійне значення у пошкодженні нирок. Більшість із його пошкоджуючих ефектів реалізуються через AT_1 -рецептори [2]. Так, гемодинамічний ефект Ang II через дію на судинний тонус, і зокрема на модуляцію тонусу артерійол, сприяє підтримці клубочкової фільтрації у нефроні, а при зменшенні кількості діючих нефронів — розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії й гіперфільтрації [3]. З іншого боку, негемодинамічні ефекти забезпечують дію Ang II як потужного індуктора факторів росту: він посилює експресію в подоцитах і мезангіальних клітинах клубочків трансформуючого фактора росту бета, судинного епітеліального і тромбоцитарного факторів росту, унаслідок чого прискорюються апоптоз, патологічна структурно-функціональна перебудова ниркових клітин, їх ріст та проліферація [4]. Таким чином, Ang II збільшує експресію і синтез позаклітинного матриксу, що призводить до його накопичення й подальшого розвитку фіброзу [3, 5, 6].

Крім того, одним із механізмів розвитку дисфункції нирок вважають активацію макрофагів і фагоцитозу під впливом Ang II, що посилює запальний компонент прямого гемодинамічного пошкодження подоцитів і мезангіальних клітин при гіперреактивності ренальної РАС [5]. Нарешті, Ang II стимулює утворення наднирниками мінералокортикоїду альдостерону, який (як і ендотелін-1) залучається до процесу ремоделювання нирок. Більше того, встановлено прямий вплив Ang II

на проникність клубочкової мембрани і розвиток протеїнурії — незалежного і вельми значущого фактора прогресування ренальної патології.

Отже, з огляду на провідну роль гемодинамічних та негемодинамічних ефектів внутрішньониркової РАС в ініціації та прогресуванні нефросклерозу й тубулоінтерстиціального фіброзу [2, 7–10] особливої уваги потребує вивчення характеру залучення внутрішньониркової РАС до розвитку одного з найсерйозніших мікрovasкулярних ускладнень цукрового діабету — діабетичного ураження нирок, частка якого серед причин термінальної ниркової недостатності щороку невинно зростає [11]. У комплексному патогенезі діабетичної нирки, що, окрім гормональних та гемодинамічних, включає спадковий, метаболічний, імунний та інші компоненти, беззаперечно залишається роль гіперглікемії як основного ініціуючого фактора в ланцюгу реакцій, що призводять до структурних та функціональних ренальних розладів [11]. Водночас компенсація вуглеводних порушень на окремих стадіях захворювання не здатна забезпечити нормалізацію ниркових функцій. Синхронна взаємодія гіперглікемії та активації РАС може посилювати вплив на різні сигнальні шляхи, що, зрештою, призводить до виникнення та прогресування діабетичного ураження нирок [12].

З огляду на це **метою** нашого **дослідження** стало вивчення ролі РАС у порушенні екскреторної функції нирок в динаміці алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 78 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів, масою 0,18–0,20 кг, яких утримували за ідентичних стандартних умов віварію. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 48 тваринам розчину алоксану (Alloxan monohydrate, «Acros Organics», Бельгія) 160 мг/кг маси тіла після попередньої 12-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води. Через 10, 25 та 45 діб після введення діабетогенної речовини 24 щури виводили з експерименту (група 1). З метою визначення ролі РАС у патогенезі ренальних дисфункцій на тлі цукрового діабету 24 алоксан-діабетичним щурам (група 2) на 11, 26 та 46-й день експерименту (по 8 тварин у кожній підгрупі) внутрішньоочеревинно вводили водний розчин інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) каптоприлу (Kaptopril, КРКА, Словенія) 10 мг/кг маси тіла. Через 2 години після введення іАПФ всім щурам з алоксановим діабетом відповідної тривалості, а також 30 контрольним (інтактним) тваринам (по 10 у кожній групі на кожній стадії експерименту) проводили навантаження водою в об'ємі 5 % маси тіла, сечу збирали упродовж 2 годин, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболюванням. У пробах крові, відібраній в момент декапітації тварин, визначали рівень глюкози та враховували в подальшому лише показники щурів зі стійкою гіперглікемією, що перевищувала 7,0 ммоль/л.

Подальший аналіз проб сечі та плазми крові дозволив оцінити дію судинно-клубочкового апарату нирок кліренс-методом [13]. Після оцінки водного індукованого 2-годинного діурезу (в мл/100 г маси тіла за 2 години) розраховували значення відносної реабсорбції води, а також швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну [13], для чого концентрацію останнього визначали в реакції з пікриновою кислотою в сечі (за методикою Фоліна) та в плазмі крові (за методикою А.К. Мерзон). Уміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом, показник екскреції білка співвідносили з одиницею діючого нефрона (абсолютні її величини перераховували на 100 мкл клубочкового фільтрату) [14].

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась із визначенням середньої величини, стандартних відхилень. Для оцінки вірогідності різниці між досліджуваними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна — Уїтні за алгоритмами, що реалізовані в комп'ютерній програмі Statistica for Windows, version 8.0.

Дослідження проводилися із дотриманням положень Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин» та після позитивного висновку комісії з біомедичної етики при ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 2 від 19.02.2020).

Результати

Аналіз змін функцій нирок після фармакологічної блокади внутрішньониркової РАС у щурів з 11-денною моделлю алоксанового діабету показав вірогідне зростання діурезу на 66,7 % щодо контролю та на 42,9 % — щодо алоксан-діабетичних щурів групи 1 (табл. 1). Подібна тенденція стосувалася і ШКФ, яка зростала у тварин цієї групи у 2,1 раза порівняно з інтактними щурами й в 1,5 раза — порівняно з алоксан-діабетичними щурами групи 1. При цьому слід зауважити, що фармакологічна блокада РАС практично не впливала на інтенсивність відносної реабсорбції води в алоксан-діабетичних щурів. Водночас концентраційний індекс ендogenous креатиніну у тварин після введення каптоприлу на 10,1 % зростав щодо відповідного показника алоксан-діабетичних щурів групи 1.

Установлені нами вже на 11-ту добу після індукції алоксанового діабету ознаки гіперфільтрації [15–17] узгоджуються із загальновідомим для цукрового діабету гіпердинамічним функціональним станом нирок, коли клубочкова гіперфільтрація супроводжується зростанням об'єму кінцевої сечі. Гіперфільтрація не лише виникає за гемодинамічних та метаболічних порушень, а ще й слугує найбільш ранньою ознакою порушень внутрішньониркової гемодинаміки, що зберігаються навіть за умов ефективної етіотропної та патогенетичної терапії. За даними численних досліджень, гіперфільтрація є проявом внутрішньоклубочкової гіпертензії та зростання гідростатичного тиску в клубочку внаслідок

Таблиця 1. Характеристика екскреторної діяльності нирок у щурів з 11-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом за умов фармакологічної блокади РАС ($\bar{X} \pm S_x$)

Показник	Контроль, n = 10	Група, кількість тварин	
		11-денний алоксановий діабет (група 1), n = 8	11-денний алоксановий діабет + каптоприл (група 2), n = 8
Діурез, мл за 2 год	2,94 ± 0,15	3,43 ± 0,16 p < 0,05	4,90 ± 0,41 p < 0,01 p ₁ < 0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	355,06 ± 19,83	515,60 ± 49,36 p < 0,01	755,31 ± 62,08 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	14,52 ± 0,35	18,19 ± 1,87 p > 0,07	20,02 ± 3,38 p > 0,1 p ₁ > 0,9
Відносна реабсорбція води, %	93,08 ± 0,17	94,16 ± 0,49 p > 0,07	94,30 ± 0,65 p > 0,1 p ₁ > 0,9
Концентрація білка в сечі, г/л	0,067 ± 0,001	0,098 ± 0,004 p < 0,001	0,100 ± 0,008 p < 0,001 p ₁ > 0,6
Екскреція білка, мг за 2 год	0,197 ± 0,010	0,335 ± 0,023 p < 0,001	0,481 ± 0,049 p < 0,001 p ₁ < 0,01
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,056 ± 0,001	0,067 ± 0,005 p < 0,05	0,067 ± 0,010 p > 0,2 p ₁ > 0,5

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні; p — вірогідність розбіжності показників порівняно з контролем; p₁ — вірогідність розбіжності показників з групою 1.

док дисбалансу системи регуляції тону аферентної та еферентної артерій при цукровому діабеті, що визнає інтенсифікацію ШКФ [18–20].

Навіть якщо розглядати клубочкову гіперфільтрацію як гранично високий рівень ШКФ для окремої нирки, слід враховувати її здатність до ще більшої інтенсифікації клубочкової фільтрації під впливом відповідних стимулів (навантаження білком, введення окремих амінокислот, глюкагону тощо) або за мінімізації обмежувальних впливів (фармакологічна блокада РАС). Таким чином, стимульована ШКФ може слугувати відображенням функціональної та анатомічної цілісності ниркової паренхіми, свідчить про наявність «ниркового функціонального резерву» (НФР). Обмеження або відсутність НФР (відсутність збільшення ШКФ або її обмеження у відповідь на стимуляцію) є маркером гіперфільтрації.

Отже, приріст ШКФ та зростання водного індукованого діурезу з практично незмінною інтенсивністю реабсорбції води на 11-день ЕЦД, коли на тлі застосування каптоприлу пригнічуються обмежувальні впливи локально-ниркової РАС на тонус *vas efferens*, вказують на гемодинамічно-гіперперфузійний характер сечовиділення на початковій стадії розвитку ЕЦД за збереженого НФР. Саме функціональна гіпердинамічність нирок, а не патологічна активація внутрішньониркової РАС визначає характер клубочкової гіпертензії та гіперфільтрації, за яких значно зростає навантаження на тубулоцити, пов'язане з необхідніс-

тю посиленої реабсорбції компонентів надмірної кількості ультрафільтрату, у тому числі білків. Так, концентрація білка в сечі тварин після введення каптоприлу на 49,3 % перевищувала показник інтактних шурів, водночас екскреція білка з сечею за фармакологічної блокади РАС виявилася на 43,6 % вищою за відповідний показник алоксан-діабетичних шурів групи 1 та у 2,4 раза перевищувала контрольний рівень. Водночас приведення зазначеного показника до одиниці діючого нефрона вірогідних змін екскреції білка серед алоксан-діабетичних шурів обох груп не виявила. Таким чином, розвиваючись на тлі вираженої ренальної гіперфільтрації за умов мобілізації всіх функціонуючих нефронів на максимумі функціонального ниркового резерву, загальні втрати білка, які ми спостерігаємо в ранній період експериментального ЦД, є здебільшого наслідком збільшення швидкості клубочкової фільтрації із зростанням фільтраційного завантаження нефрона. Отже, виникає феномен перевантаження транспортних систем реабсорбції у проксимальних канальцях за їх структурної неушкодженості.

Для функціонального стану нирок на 26-й день розвитку алоксанового діабету на тлі фармакологічної блокади РАС було характерне незначне зменшення об'єму кінцевої сечі, який, однак, залишався на 8,8 % більшим за показник інтактних тварин (табл. 2). Аналогічна тенденція стосувалася й інтенсивності гломерулярної фільтрації, яка, зменшуючись на 19,2 % після введення алоксан-діабетичним шурам каптоприлу, за-

Таблиця 2. Характеристика екскреторної діяльності нирок у шурів із 26-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом за умов фармакологічної блокади РАС ($\bar{X} \pm S_x$)

Показник	Контроль, n = 10	Група, кількість тварин	
		26-денний алоксановий діабет (група 1), n = 8	26-денний алоксановий діабет + каптоприл (група 2), n = 8
Діурез, мл за 2 год	3,42 ± 0,12	3,83 ± 0,17 p > 0,1	3,72 ± 0,11 p > 0,1 p ₁ > 0,6
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	423,51 ± 21,80	1804,02 ± 56,53 p < 0,001	1512,97 ± 39,48 p < 0,001 p ₁ < 0,01
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	14,87 ± 0,50	57,31 ± 2,84 p < 0,001	48,99 ± 1,39 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Відносна реабсорбція води, %	93,20 ± 0,27	98,22 ± 0,10 p < 0,001	97,95 ± 0,06 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	0,088 ± 0,002	0,094 ± 0,002 p < 0,05	0,101 ± 0,002 p < 0,001 p ₁ < 0,01
Екскреція білка, мг за 2 год	0,302 ± 0,013	0,359 ± 0,017 p < 0,05	0,376 ± 0,009 p < 0,01 p ₁ > 0,4
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,072 ± 0,003	0,020 ± 0,001 p < 0,001	0,025 ± 0,001 p < 0,001 p ₁ < 0,01

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні; p — вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p₁ — вірогідність розбіжності показників з групою 1.

лишалась, однак, у 3,6 раза вищою за показник ШКФ інтактних тварин. Водночас вірогідно зменшувалась і відносна реабсорбція води на тлі фармакологічної блокади РАС (на 0,3 %). При цьому за дії каптоприлу концентраційний індекс ендogenous креатиніну у групі 2 тварин з 26-денним ЕЦД після введення каптоприлу був на 14,5 % меншим за відповідний показник алоксан-діабетичних тварин групи 1 (та у 3,3 раза нижчим за рівень контролю).

Уведення тваринам з 26-денним алоксановим діабетом каптоприлу не супроводжувалося антипротейнуричним ефектом: екскреція білка та концентрація білка в сечі тварин групи 2 вірогідно не відрізнялася від відповідних показників алоксан-діабетичних тварин групи 1 і навіть виявила тенденцію до зростання, значно перевищуючи контрольні значення (відповідно на 24,5 та 14,8 %). Разом із тим стандартизована за КФ двогодинна протеїнурія за дії каптоприлу підвищувалася на 25,0 % щодо її значення у групі 1, залишаючись, однак, на 65,3 % меншою за показник інтактних тварин.

Таким чином, тривала гіперфільтрація із залученням максимальної кількості дієвих нефронів переводить їх у несприятливий режим функціонування на межі функціональних можливостей з надлишковим навантаженням за рахунок розширення приносячих судин, гіперперфузії клубочків, констрикції виносящих артерій, що викликає клубочкову гіпертензію.

Обговорення

Декомпенсація авторегуляції ниркового кровотоку за принципом канальцево-клубочкового зворотного зв'язку посилює навантаження на залишкові функціональні нефрони з наступним зменшенням ренальної маси. Таким чином, обмеження ШКФ, концентраційного індексу ендogenous креатиніну та об'єму кінцевої сечі за 26-денного ЕЦД свідчить про виснаження НФР та патологічну активацію внутрішньониркової РАС, що не усувається застосуванням каптоприлу. За розвитку зазначених початкових проявів гіперперфузійного ураження нирок кожний діючий нефрон втрачає більше білка не лише тому, що на нього збільшується навантаження за рахунок фільтрації й виникає перевищення «порогу реабсорбції», а й унаслідок ушкодження клубочково-канальцевого бар'єра для білків та обмеження реабсорбційного потенціалу нефронів.

Для функціонального стану нирок на 46-й день алоксан-індукованого діабету після введення каптоприлу була характерна тенденція до обмеження сечовиділення — діурез алоксан-діабетичних тварин цієї групи зменшувався на 7,2 % і практично досягав рівня інтактних шурів, супроводжуючись зменшенням відносної реабсорбції води (табл. 3). Важливо відмітити, що ШКФ після введення каптоприлу хоча все ще перевищувала у 2,3 раза показник інтактних тварин, проте на 21,3 % знижувалася відносно рівня алоксан-

Таблиця 3. Характеристика екскреторної діяльності нирок у щурів із 46-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом за умов фармакологічної блокади РАС ($\bar{X} \pm Sx$)

Показник	Контроль, n = 10	Група, кількість тварин	
		46-денний алоксановий діабет (група 1), n = 8	46-денний алоксановий діабет + каптоприл (група 2), n = 8
Діурез, мл за 2 год	3,28 ± 0,22	3,60 ± 0,12 p > 0,1	3,34 ± 0,29 p > 0,9 p ₁ > 0,5
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	424,44 ± 41,77	1267,06 ± 114,36 p < 0,001	996,71 ± 55,09 p < 0,001 p ₁ > 0,07
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	15,32 ± 0,61	42,30 ± 3,39 p < 0,001	37,96 ± 3,81 p < 0,001 p ₁ > 0,5
Відносна реабсорбція води, %	93,38 ± 0,26	97,51 ± 0,24 p < 0,001	97,11 ± 0,37 p < 0,001 p ₁ > 0,5
Концентрація білка в сечі, г/л	0,066 ± 0,0004	0,147 ± 0,007 p < 0,001	0,136 ± 0,026 p < 0,001 p ₁ > 0,1
Екскреція білка, мг за 2 год	0,218 ± 0,016	0,528 ± 0,026 p < 0,001	0,440 ± 0,069 p < 0,05 p ₁ > 0,2
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,053 ± 0,002	0,043 ± 0,003 p < 0,05	0,044 ± 0,006 p > 0,1 p ₁ > 0,8

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні; p — вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p₁ — вірогідність розбіжності показників з групою 1.

діабетичних щурів групи 1. Після введення каптоприлу спостерігалось статистично невірне зменшення (на 10,3 %) концентраційного індексу ендogenous креатиніну відносно рівня алоксан-діабетичних щурів групи 1, який все ще у 2,5 рази перевищував контрольне значення.

Введення шурам з 46-денним алоксановим діабетом каптоприлу призвело до незначного зменшення концентрації білка в сечі (на 7,5 %). Антипротейнуричну тенденцію у тварин цієї експериментальної групи підтверджує зменшення на 16,7 % екскреції білка з сечею, разом із тим приведена до одиниці діючого нефрона остання практично не відрізнялася від показника алоксан-діабетичних щурів групи 1.

Отже, тривалий вплив надмірної активності ниркової тканинної РАС, імовірно, супроводжується структурними змінами аферентних артерій, що призводять до звуження їх просвіту та наростаючої гломерулярної та тубулоінтерстиційної ішемії. У частині залишкових нефронів зберігається феномен гіперфільтрації, котрий відображає компенсаторну реакцію, скеровану на збереження задовільного об'єму гломерулярної гемодинаміки та ШКФ. Однак компенсаторне збільшення гломерулярного тиску істотно змінює характер порушень ниркової авторегуляції у ішемічно неушкоджених нефронах, ініціюючи гіпертрофічні (проліферативні) процеси в них.

Висновки

Результати дослідження дозволяють дійти висновку, що початковий етап формування ренальних порушень за алоксан-індукованого ЕЦД пов'язаний із гемодинамічно-гіперперфузійним характером функціонування нирок за збереженого НФР та структури клубочково-каналцевого апарату нирки, авторегуляторних механізмів. Зазначені компенсаторно-функціональні зміни функцій нирок поступово ускладнюються виснаженням НФР та патологічною активацією внутрішньониркової РАС із подальшим прогресуванням гіперперфузійно-ішемічного ураження нирок, зменшенням маси функціонуючих нефронів.

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

Список літератури

1. Radchenko G.D., Torbas O.O., Sirenko Y.M. Predictors of high central blood pressure in young with isolated systolic hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2016. 12. 321-8. doi: 10.2147/VHRM.S97304.
2. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron.* 2015. 129(4). 276-82. doi: 10.1159/000381195.
3. Tomino Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: a review of our recent basic and clinical data. *Kidney Blood Press Res.* 2014. 39(5). 450-89. doi: 10.1159/000368458.
4. Cerquozzi S., Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature

review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 2015. 5(11). e366. doi: 10.1038/bcj.2015.95.

5. Meyer K.C. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl. Respir. Med.* 2014. 2. 4. doi: 10.1186/2213-0802-2-4.

6. Hannedouche T., Krummel T., Parvez-Braun L. Nephroprotection: how to slow the progression of chronic renal insufficiency? *Nephrol. Ther.* 2005. 1(2). 135-44. (in French). doi: 10.1016/j.nephro.2005.05.003.

7. Atlas S.A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* 2007. 13. 9-20. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9.

8. Park Y.S. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J. Pediatr.* 2012. 55(10). 367-70. doi: 10.3345/kjp.2012.55.10.367.

9. Ihm C.G. Hypertension in Chronic Glomerulonephritis. *Electrolyte Blood Press.* 2015. 13(2). 41-5. doi: 10.5049/EBP.2015.13.2.41.

10. Sulaiman M.K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019 Jan 23. 11. 7. doi: 10.1186/s13098-019-0403-4.

11. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. 12(12). 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.

12. Bryukhanov V.M., Zverev Y.F., Lampatov V.V., Zharikov A. Yu. Methodical approaches to the study of renal function in animal experiments. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2009. 13(3). 52-62. (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-52-62>

13. Modern methods of experimental and clinical studies of the central research laboratory of Bukovinian State Medical Academy. Chernivtsi: Medical Academy, 2001. 42 p. (in Ukrainian).

14. Pressler B.M. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2013. 43(6). 1193-208. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.07.011. Epub 2013 Aug 1. PMID: 24144085.

15. Boychuk T.M., Olenovych O.A., Gozhenko A.I. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Herald of Marine Medicine.* 2018. 3(80). 102-9. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849/>

16. Fu H., Liu S., Bastacky S.I., Wang X., Tian X.J., Zhou D. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Mol. Metab.* 2019. 30. 250-263. doi: 10.1016/j.molmet.2019.10.005.

17. Lin Y.C., Chang Y.H., Yang S.Y., Wu K.D., Chu T.S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J. Formos Med. Assoc.* 2018. 117(8). 662-675. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.

18. Li L., Chen L., Zang J. et al. C3a and C5a receptor antagonists ameliorate endothelial-myofibroblast transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in diabetic kidney disease. *Metabolism.* 2015. 64(5). 597-610. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.014.

19. Bomszyk K., Denisenko O., Wang Y. DNA methylation yields epigenetic clues into the diabetic nephropathy of Pima Indians. *Kidney Int.* 2018. 93(6). 1272-1275. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.015.

20. Colombo M., Looker H.C. et al.; SUMMIT Investigators. Serum kidney injury molecule 1 and α_2 -microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019. 62(1). 156-168. doi: 10.1007/s00125-018-4741-9.

Отримано/Received 07.10.2020

Рецензовано/Revised 26.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.11.2020 ■

Information about author:

Olenovych O.A., PhD, MD; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>

O.A. Olenovych

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Renin-angiotensin system in the regulation of renal excretory function in case of experimental diabetes mellitus

Abstract. Background. The purpose of the study was to explore the role of the renin-angiotensin system in the disturbance of renal excretory function in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes mellitus. **Materials and methods.** The experiments were carried out on 78 white non-linear mature male rats with 11-, 26- and 46-day long experimental diabetes mellitus caused by intraperitoneal administration of alloxan (160 mg/kg), against the background of pharmacological blockade of intrarenal renin-angiotensin system, induced by intraperitoneal administration of captopril (10 mg/kg). The study of excretory function of the kidneys was provided by the clearance method under the condition of induced water 2-hour diuresis to determine the clearance of endogenous creatinine, glomerular filtration rate, relative water reabsorption, protein content in urine, its excretion. **Results.** Analysis of changes in renal function after pharmacological blockade of the renin-angiotensin system in rats on day 11 of alloxan diabetes showed a significant increase in diuresis, glomerular filtration rate, endogenous creatinine concentration index, and protein excretion. The pharmacological blockade of the renin-angiotensin system had practically no effect on the intensity of the relative reabsorption of water in alloxan-diabetic rats. On day 26 of alloxan diabetes after

captopril administration, there was a slight decrease in final urine volume, glomerular filtration rate, relative water reabsorption, and endogenous creatinine concentration index. At the same time, captopril did not cause an antiproteinuric effect, and protein excretion even demonstrated a tendency to increase. On day 46 of alloxan-induced diabetes after administration of captopril, there was a significant reduction in diuresis, endogenous creatinine clearance and glomerular filtration rate of rats, as well as in urinary protein concentration and excretion. **Conclusions.** The results of the study allow us to conclude that the initial stage of renal disorders formation in alloxan-induced experimental diabetes is associated with hemodynamic-hyperperfusion nature of renal functioning with preserved renal functional reserve and the structure of the glomerular-tubular apparatus of the kidney, autoregulatory mechanisms. Mentioned compensatory-functional changes in renal function are gradually complicated by an exhaustion of renal functional reserve and pathological activation of intrarenal renin-angiotensin system with subsequent progression of hyperperfusion-ischemic kidney damage, a decrease in the number of functioning nephrons.

Keywords: experimental diabetes mellitus; alloxan; captopril; excretory renal function; intrarenal renin-angiotensin system

Оленович О.А.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Ренин-ангиотензиновая система в регуляции экскреторной функции почек при экспериментальном сахарном диабете

Резюме. Целью исследования было изучение роли ренин-ангиотензиновой системы в нарушении экскреторной функции почек в динамике аллоксан-индуцированного экспериментального сахарного диабета. **Материалы и методы.** Исследования выполнены на 78 нелинейных половозрелых самцах белых крыс с 11-, 26- и 46-дневным экспериментальным сахарным диабетом, вызванным внутрибрюшинным введением аллоксана (160 мг/кг), на фоне фармакологической блокады внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы, индуцированной внутрибрюшинным введением каптоприла (10 мг/кг). Изучение экскреторной функции почек осуществляли клиренс-методом в условиях водного индуцированного 2-часового диуреза с определением клиренса эндогенного креатинина, скорости клубочковой фильтрации, относительной реабсорбции воды, содержания белка в моче, его экскреции. **Результаты.** Анализ изменений функции почек после фармакологической блокады ренин-ангиотензиновой системы у крыс на 11-й день аллоксанового диабета показал достоверное возрастание диуреза, скорости клубочковой фильтрации, концентрационного индекса эндогенного креатинина, а также экскреции белка. При этом фармакологическая блокада ренин-ангиотензиновой системы практически не влияла на интенсивность относительной реабсорбции воды у аллоксан-диабетических крыс. На 26-й день развития аллоксанового диабета после введения каптоприла наблюдалось незначительное уменьшение

объема конечной мочи, интенсивности гломерулярной фильтрации, относительной реабсорбции воды, концентрационного индекса эндогенного креатинина. Вместе с тем каптоприл не вызывал антипротеинурического эффекта, а экскреция белка даже продемонстрировала тенденцию к увеличению. На 46-й день аллоксан-индуцированного диабета после введения каптоприла достоверно снижались диурез крыс, клиренс эндогенного креатинина и скорость клубочковой фильтрации, а также концентрация белка в моче и его экскреция. **Выводы.** Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что начальный этап формирования ренальных нарушений при аллоксан-индуцированном экспериментальным сахарным диабетом связан с гемодинамически-гиперперфузионным характером функционирования почек при сохранном почечном функциональном резерве и структуре клубочково-канальцевого аппарата почки, авторегуляторных механизмов. Указанные компенсаторно-функциональные изменения функций почек постепенно осложняются истощением почечного функционального резерва и патологической активацией внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы с последующим прогрессированием гиперперфузионно-ишемического поражения почек, уменьшением массы функционирующих нефронов.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет; аллоксан; каптоприл; экскреторная функция почек; внутрипочечная ренин-ангиотензиновая система

Тирозол®

Тіамазол



Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки^{1*}
- Дозволений для застосування:¹
 - у період вагітності*
 - у період годування груддю*
 - дітям із 3-річного віку
 - особам похилого віку



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина. Thiamazole. Лікарська форма. 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТС Н03ВВ02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведенні раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії. Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

Виробник. «Мерк КГаА», Німеччина. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

* Під час вагітності слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 10 мг/добу).

UA-THYR-IMI-052020-007
RUS-CIS/THYR/0520/0004

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

MERCK

acino

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози
до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Сприятливий профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діяча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг.
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину.
Показання. **Еутирокс® 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антигипертиреозної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Противопоказання.** 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 антигипертиреозними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор

мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

Kristien Boelaert¹, W. Edward Visser², Peter Nicholas Taylor³,
Carla Moran⁴, Juliane Léger⁵, Luca Persani⁶⁻⁸

¹ Institute of Applied Health Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

² Academic Centre for Thyroid Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

³ Thyroid Research Group School of Medicine Cardiff University, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, UK

⁴ Beacon Hospital, Sandyford, Dublin, Ireland

⁵ Pediatric Endocrinology Diabetology Department, Reference Center for Growth and Development Endocrine Diseases, Université de Paris, Hôpital Robert Debre, Paris, France

⁶ Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

⁷ Postgraduate School of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Milan, Milan, Italy

⁸ Department of Endocrine and Metabolic Diseases, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, San Luca Hospital, Milan, Italy

Ендокринологія в період пандемії COVID-19: менеджмент гіпертиреозу й гіпотиреозу

Резюме. Ця стаття містить керівництво щодо лікування дисфункції щитоподібної залози під час пандемії COVID-19. Автоімунні захворювання щитоподібної залози не асоціюються з підвищеним ризиком захворювання на COVID-19. Неконтрольований тиреотоксикоз може призвести до більш тяжких ускладнень інфекції SARS-CoV-2, включно з тиреоїдним кризом. Через обмежену доступність біохімічних досліджень менеджмент пацієнтів з уперше діагностованим гіпертиреозом найкраще проводити в режимі використання блокаторів і замісної терапії. Нейтропенія, спричинена антитиреоїдними препаратами (АТП), може сприяти прогресуванню COVID-19, а симптоми інфекції можна сплутати з інфекцією SARS-CoV-2. У разі виникнення грипоподібних симптомів у перші місяці лікування слід розглянути можливість відміни використання АТП і термінове визначення рівня нейтрофілів. У деяких випадках неконтрольованого тиреотоксикозу може бути проведено термінове хірургічне втручання або призначення ¹³¹I. У пацієнтів з інфекцією COVID-19 може спостерігатися кон'юнктивіт, що може спричинити діагностичні труднощі в пацієнтів з уперше діагностованою або існуючою офтальмопатією Грейвса. Пацієнти, які отримують замісну терапію гормонами щитоподібної залози, повинні бути забезпечені достатнім запасом ліків. Під час вагітності слід дотримуватися загальноприйнятих рекомендацій щодо збільшення дози левотироксину. У багатьох випадках для ведення нових пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози, а також пацієнтів з раніше діагностованою тиреоїдною патологією достатньо використовувати віртуальні телефонні або відеоконсультації.

Цей матеріал є частиною замовленої серії невідкладних клінічних рекомендацій щодо лікування ендокринних захворювань за умови COVID-19. Він пройшов прискорену відкритку експертну перевірку М. Alevizaki (Alexandra University Hospital, Greece), L. Leenhardt (Hopital Pitie-Salpetriere, France) і H. Krude (Charité, Germany).

Вступ

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила коронавірусну інфекцію (SARS-CoV-2) такою, що спричиняє глобальну пандемію захворювання на COVID-19 [1]. Більшість країн упровадили місцеві й національні плани управлін-

ня кризовими ситуаціями, щоб спробувати впоратися з найтяжчою і наймасштабнішою за останнє століття кризою в галузі охорони здоров'я. Багато медичних працівників були перенаправлені на передову боротьби з цією інфекцією, а надання рутинної медичної допомоги й проведення деяких процедур було відкладено. Крім того, оскільки більше ніж третина населення світу опинилася в умовах локдауну, пацієнти почали стикатися з труднощами доступу до медичних клінік, а також до діагностичних і лікувальних процедур.

Гіпо- і гіпертиреоз — це хронічні захворювання, що зазвичай лікуються амбулаторно, і ведення пацієнтів із цими захворюваннями значною мірою залежить від

результатів біохімічних аналізів і томографічних обстежень. Більше того, деякі з часто використовуваних методів лікування можуть обумовити певні діагностичні й терапевтичні проблеми для медиків і пацієнтів. Ця стаття має на меті надати рекомендації щодо безпечного ведення пацієнтів під час кризи, спричиненої обмеженням ресурсів, і, можливо, їх доведеться адаптувати до місцевої практики й наявної інфраструктури.

Автори проаналізували доступні літературні джерела й включили такі пошукові терміни, як «щитоподібна залоза та COVID-19/SARS/корона», «щитоподібна залоза та вплив» і «щитоподібна залоза та рецептор АПФ». Оскільки не було знайдено доказових даних щодо ведення пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ) під час пандемії COVID-19, автори вирішили об'єднати зусилля й створити рекомендації, засновані на думці експертів. Ключові положення наведені в табл. 1.

Як COVID-19 і дисфункція щитоподібної залози впливають одна на одну?

Вплив автоімунної патології щитоподібної залози на COVID-19

Як гіпер-, так і гіпотиреоз зазвичай викликані автоімунними станами. Майже у 80 % випадках патогенез хвороби Грейвса й тиреоїдиту Хашимото визначається генетичними факторами, а фактори навколишнього середовища становлять лише 20 %. Вірусні інфекції, включно з парвовірусом, вірусами Епштейна — Барр і гепатиту С, вважаються потенційними зовнішніми тригерами [2], проте немає доказів того, що пацієнти з наявними автоімунними захворюваннями ЩЗ більш сприйнятливі до зараження вірусними інфекціями, включно з інфекцією SARS-CoV-2, або що в них є ризик розвитку більш тяжкої хвороби COVID-19. Деякі підгрупи пацієнтів, такі як пацієнти з офтальмопатією Грейвса, які отримують імуносупресивну терапію, ймовірно, мають підвищений ризик розвитку тяжкої коронавірусної інфекції.

Вплив антитиреоїдних препаратів (АТП) на COVID-19

Як відомо, АТП не підвищують ризик інфекції, і пацієнтів, які приймають АТП, ми не вважаємо такими, що мають більш високий ризик зараження COVID-19

або розвитку більш тяжкого захворювання в разі ураження коронавірусною інфекцією.

Вплив COVID-19 на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь

Відомо, що системні захворювання асоціюються із синдромом низького T_3 або нетиреоїдною патологією [3]. Очікується розвиток цих станів у разі тяжкого перебігу COVID-19, особливо коли в пацієнта з COVID-19 є лихоманка й ураження нижніх дихальних шляхів. Крім того, повідомляється, що інфекція SARS-CoV-2 впливає на нервову систему із залученням черепно-мозкових нервів, що пов'язані з рецепторами нюху й смаку [4]. Для оцінки ризику гіпоталамічного синдрому, що потенційно може призвести до центрального гіпотиреозу в пацієнтів з COVID-19 після ремісії, необхідне проведення подальших досліджень [5, 6]. Однак ми не радимо проводити рутинний скринінг дисфункції ЩЗ у пацієнтів у гострій стадії захворювання, якщо немає підозри, що захворювання ЩЗ сприяє розвитку COVID-19.

Вплив контролю функції щитоподібної залози на COVID-19

Немає доказів того, що пацієнти з погано контрольованою патологією ЩЗ мають більшу ймовірність зараження вірусними інфекціями. Однак цілком ймовірно, що пацієнти з неконтрольованим порушенням функції ЩЗ, особливо з тиреотоксикозом, можуть мати більш високий ризик ускладнень (наприклад, тиреоїдний криз) будь-якої інфекції [7]. Ми наполегливо рекомендуємо пацієнтам з дисфункцією ЩЗ продовжувати приймати препарати для лікування тиреоїдної патології, щоб зменшити цей ризик. У разі неконтрольованого гіпертиреозу, коли є загроза життю пацієнта, можна розглянути виконання екстреного хірургічного втручання на ЩЗ або введення ^{131}I , хоча в багатьох країнах прийом радіоїоду призупинено.

Вплив лікування ^{131}I та хірургічного лікування патології щитоподібної залози на COVID-19

Немає доказів того, що пацієнти, які отримували радіоактивний йод або перенесли операцію на ЩЗ, мають підвищений ризик інфікування будь-яким вірусом, включно з вірусом SARS-CoV-2.

Таблиця 1. Дисфункція щитоподібної залози та COVID-19: ключові положення

Неконтрольований тиреотоксикоз може асоціюватися з більш тяжкими ускладненнями COVID-19.
Симптоми COVID-19 нічим не відрізняються від симптомів нейтропенії, викликані антитиреоїдними препаратами (АТП). Рекомендується скасування прийому АТП і термінове визначення рівня нейтрофілів.
У дорослих і дітей з уперше діагнованим гіпертиреозом слід надавати перевагу використанню блокаторів і замісної терапії.
Ураження кон'юнктиви при COVID-19 може ускладнити діагностику офтальмопатії, обумовленої патологією ЩЗ, і може визначати особливий ризик зараження.
Слід запобігти прогресуванню офтальмопатії, обумовленої патологією ЩЗ, і посилити рекомендації щодо відмови від куріння і/або вживання добавок селену.
Не існує будь-яких проблем у питаннях ведення пацієнтів з гіпотиреозом під час пандемії COVID-19.
Під час вагітності дозу левотироксину слід збільшити, навіть якщо моніторинг функції ЩЗ буде ускладненим.
Рекомендується використовувати віртуальні телефонні або відеоконсультації пацієнтів із захворюваннями ЩЗ для зменшення ризиків, пов'язаних з відвіданням лікарні під час пандемії COVID-19.

Якою має бути тактика ведення пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози в умовах обмежених ресурсів?

Гіпертиреоз

Діагностика гіпертиреозу

Там, де це можливо, діагностика гіпертиреозу й надалі повинна базуватися на клінічних симптомах, підкріплених характерними результатами біохімічних аналізів. Якщо є можливість, необхідно перевірити наявність антитіл до рецептора ТТГ (TRAb), щоб визначитися з основним діагнозом [8, 9]. Це особливо важливо, оскільки більшість медичних центрів призупинили використання діагностичного радіоізотопного сканування під час COVID-19 через відсутність персоналу й ресурсів і з метою зменшення відвідування пацієнтами лікарень. Ультразвукове дослідження ЩЗ може допомогти встановити етіологію [8], хоча зі зменшенням доступності відвідування лікарень і з обмеженням можливості лікування гіпертиреозу, незалежно від його основної етіології, роль цього методу візуалізації, імовірно, обмежена. Визначення ризику малігнізації вузлів ЩЗ, що пальпуються, зазвичай можна відкласти, якщо окремі характеристики (швидкий ріст вузла, характерні підозрілі особливості при пальпації або візуалізації) не вказують на високий ризик раку ЩЗ.

Схеми лікування тиреотоксикозу

Пацієнти з добре контрольованим гіпертиреозом за допомогою режиму титрування або використання схеми «блокуй і замішуй» повинні продовжувати лікування без змін. Однак протягом найближчих тижнів і місяців, якщо можливості провести біохімічний моніторинг тиреотоксикозу будуть обмеженими, таку схему слід розглядати як початкове лікування, особливо в пацієнтів з уперше діагнованим гіпертиреозом або його рецидивом. Ефективність і показники такого довготривалого лікування, як правило, такі самі, як і в разі використання режиму титрування, але зазвичай у разі використання зазначеної схеми зменшується

необхідна частота обстеження функції ЩЗ, і ці препарати дозволяють досягти й підтримувати еутиреоз у більшості пацієнтів з гіпертиреозом незалежно від етіології цього захворювання [9, 10]. Запропонована схема терапії для дорослих і дітей наведена на рис. 1 і 2 відповідно. Відновлення тестування функції щитоподібної залози слід впровадити якомога швидше. Якщо в пацієнтів розвиваються виражені симптоми, під час лікування слід перевірити функцію ЩЗ відповідно до алгоритму й проконсультувати пацієнта з ендокринологом, який може надати рекомендації щодо подальшого лікування. Оцінка стану ЩЗ особливо важлива, якщо є нові симптоми або погіршуються очні симптоми патології ЩЗ.

Диференціальна діагностика між інфекцією, спричиненою агранулоцитозом, і COVID-19

У пацієнтів, які приймають АТП, існує ризик розвитку нейтропенії (кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) або агранулоцитозу (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), що виникає у 0,2–0,5 % випадків, особливо в перші місяці лікування [7, 11]. Симптоми нейтропенії (біль у горлі, виразки слизової оболонки ротової порожнини, лихоманка й грипоподібні симптоми) можуть перекриватися симптомами COVID-19 (лихоманка, постійний кашель і грипоподібні симптоми). Пацієнтам і лікарям важко або неможливо клінічно розрізнити ці два діагнози. Оскільки нейтропенія, спричинена прийомом АТП, асоціюється з підвищеним ризиком зараження, цілком ймовірно, що цей рідкісний побічний ефект антигипертиреозних препаратів сприяє прогресуванню COVID-19, можливо, через зменшення вродженої імунної відповіді або загальне пригнічення імунітету. Важливо, що 50 % пацієнтів, які померли від COVID-19, мали супутні вторинні бактеріальні інфекції, і наявність нейтропенії з великою ймовірністю збільшує ризик таких коінфекцій і, отже, впливає на тяжкість захворювання [12].

На даний час більшість країн не рекомендують брати мазки з носоглотки в пацієнтів з легкими грипоподібними симптомами. Ми рекомендуємо розглянути

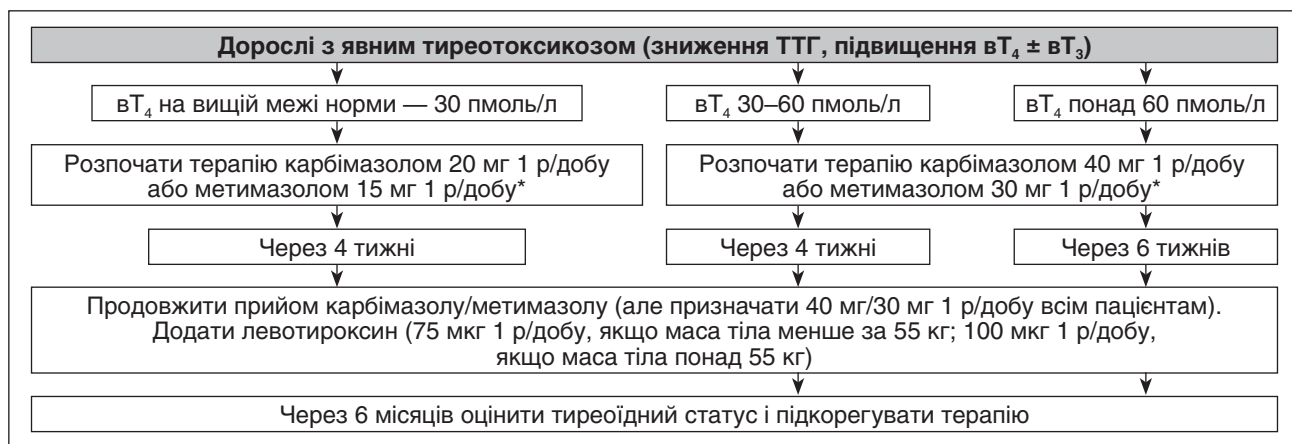


Рисунок 1. Алгоритм лікування тиреостатичними препаратами або замісною терапією в разі тиреотоксикозу у дорослих в умовах обмежених медичних ресурсів

Примітка: * — перед призначенням карбімазолу/метимазолу пацієнта слід інформувати про можливі побічні ефекти, включно з вродженими вадами, агранулоцитозом і порушенням функції печінки. Рекомендації щодо консультацій і менеджменту пацієнтів з підозрою на агранулоцитоз під час COVID-19 містяться в даній статті.

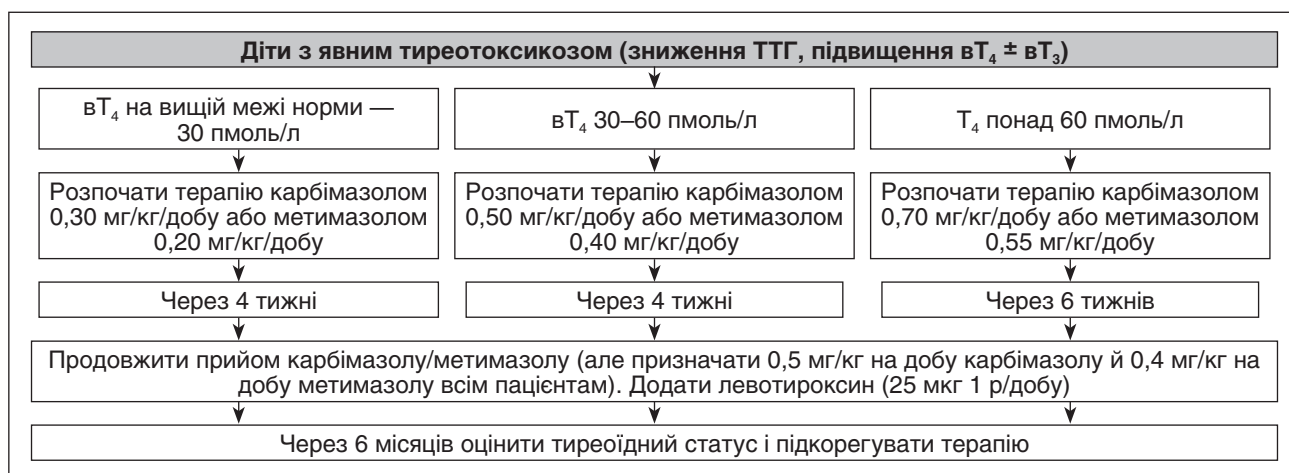


Рисунок 2. Алгоритм лікування тиреостатичними препаратами або замісною терапією в разі тиреотоксикозу в дітей в умовах обмежених медичних ресурсів

Примітка: * — перед призначенням карбімазолу/метимазолу пацієнта слід інформувати про можливі побічні ефекти, що включають вроджені вади, агранулоцитоз і порушення функції печінки. Рекомендації щодо консультацій і менеджменту пацієнтів з підозрою на агранулоцитоз під час COVID-19 містяться в даній статті.

можливість припинення антитиреоїдної терапії в пацієнтів із симптомами, що свідчать про нейтропенію. Слід наполегливо рекомендувати терміновий повний аналіз крові для визначення кількості нейтрофілів [8]. Залежно від клінічних проявів та анамнезу слід також розглянути тестування на COVID-19. Відповідно до стандартної практики ми рекомендуємо всім пацієнтам, які починають прийом АТП, надавати письмову інформацію з інструкціями щодо дій у разі виникнення симптомів, що свідчать про нейтропенію. Слід зазначити, що лімфопенія і тромбоцитопенія спостерігаються при інфекції COVID-19 [13], але вони не є показанням для припинення прийому антитиреоїдних препаратів.

Ведення пацієнтів з нейтропенією в разі обмеженого доступу до медичних ресурсів

Імовірно, що протягом найближчих тижнів/місяців доступ до медичних ресурсів буде значно обмеженим, у тому числі не завжди буде нагода зробити загальний аналіз крові при появі симптомів, що свідчать про нейтропенію. У цій надзвичайній ситуації ми рекомендуємо пацієнтам зупинити прийом АТП і в разі зникнення симптомів нейтропенії через 1 тиждень знов відновити використання АТП. Можна розглянути можливість зменшення дози антитиреоїдних препаратів або використання альтернативного препарату. Якщо під час призупинення лікування АТП симптоми погіршуються або знов виникають після відновлення прийому препарату, пацієнту слід негайно звернутися по медичну допомогу; у таких ситуаціях необхідно визначити кількість нейтрофілів і розглянути альтернативні методи лікування гіпертиреозу.

Хірургічне лікування гіпертиреозу

У більшості країн були скасовані планові хірургічні процедури, тож навряд чи тим, хто чекає на тиреоїдектомію при доброякісному захворюванні, буде проведена операція на щитоподібній залозі під час пандемії. Для кожного випадку неконтрольованого тиреоток-

сикозу в пацієнтів, у яких розвинулися значні побічні ефекти антитиреоїдних препаратів, може знадобитися термінова операція на щитоподібній залозі [14].

Призначення радіоактивного йоду при гіпертиреозі

У більшості країн відкладено вибіркоче призначення радіоактивного йоду ¹³¹I як при доброякісних, так і при злоякісних захворюваннях щитоподібної залози. Це рішення базується на визначенні пріоритетності надання невідкладної допомоги з передислокацією медичного персоналу й ресурсів, а також на передбачуваних труднощах і неможливості з боку пацієнтів дотримуватися рекомендацій щодо радіаційного захисту під час пандемії COVID-19. Ми впевнені, що в більшості випадків відстрочення терапії ¹³¹I не призведе до довгострокових побічних ефектів. Дуже важливо виявити тих пацієнтів, які пройшли лікування ¹³¹I від гіпертиреозу до початку пандемії COVID-19, і призначити низькі дози левотироксину, якщо в них розвиваються симптоми гіпотиреозу. Пацієнтам із хворобою Грейвса, коли їм терміново потрібне лікування ¹³¹I, за призначенням слід проводити профілактичне лікування стероїдами [15].

Гіпотиреоз Менеджмент гіпотиреозу

Під час COVID-19 не передбачається будь-яких особливих змін щодо діагностики й лікування гіпотиреозу [16]. Пацієнтам рекомендується продовжувати таку ж форму й дози замісної терапії гормонами щитоподібної залози. Регулярний моніторинг аналізів крові може бути ускладненим, але коли пацієнти, яким проводиться замісна терапія гормонами ЩЗ, відчувають значне погіршення стану або в них спостерігаються значні зміни маси тіла, рекомендується обстеження функції ЩЗ, бажано з вимірюванням ТТГ і вТ₄ у сироватці крові, з метою коригування призначення лікарських засобів, якщо це необхідно.

Неонатальний скринінг щодо вродженого гіпотиреозу

Щоб уникнути затримки діагностики й лікування, дуже важливо уважно проводити скринінг. Протягом перших місяців життя необхідно продовжувати ретельний і регулярний моніторинг функції ЩЗ [17]. Для забезпечення вимірювання показників функції ЩЗ у період карантину можуть знадобитися створення окремих лабораторій і співпраця з вузькоспеціалізованими скринінговими лабораторіями. Крім того, необхідні відповідні заходи для забезпечення своєчасного транспортування й обробки зразків, наприклад, за допомогою кур'єрських служб.

Забезпечення пацієнтів препаратами для замісної терапії гормонами щитоподібної залози

Під час пандемії COVID-19 пацієнтам слід уникати створення надмірного запасу будь-яких ліків, щоб була можливість забезпечити достатній запас для всіх хворих, якій цього потребують. Ми рекомендуємо пацієнтам зробити адекватний запас ліків.

Які групи пацієнтів мають особливий ризик інфікування COVID-19?

Пацієнти з очними симптомами захворювань щитоподібної залози, які приймають імунодепресанти

Пацієнти з очними симптомами захворювань ЩЗ, які проходять лікування імунодепресантами, вважаються надзвичайно вразливими щодо інфікування й мають дуже високий ризик тяжкого перебігу коронавірусної інфекції (COVID-19) і її ускладнень, і їм слід рекомендувати самоізолюватись принаймні протягом 12 тижнів [18]. До даної категорії належать пацієнти, які отримують глюкокортикоїди в імунодепресивних дозах, а також пацієнти, які отримують інші імунодепресанти, такі як мікофенолат, азатіоприн і біологічні агенти, включно з тепротумабом, ритуксимабом і тоцілізумабом. Особливо важливо зменшити ризик прогресування офтальмопатії під час цієї пандемії: слід посилити рекомендації з припинення куріння і/або вживання добавок селену [15]. Крім того, повідомляється, що кон'юнктивіт є проявом COVID-19, а в краплях сліз виявлена мРНК SARS-CoV-2. Тому в пацієнтів з офтальмопатією є значний ризик інфікування COVID-19, особливо якщо в них є помітне ураження м'яких тканин ока. Пацієнтам з очними симптомами захворювання ЩЗ слід порекомендувати уникати слюзотечі, а медичним працівникам, які беруть участь у їх лікуванні, слід ретельно дотримуватися рекомендацій щодо засобів індивідуального захисту.

Вагітні жінки з гіпо- і гіпертиреозом

Вагітним жінкам рекомендується особливо суворо дотримуватися соціальної дистанції, оскільки вони мають підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 [21]. Загальні рекомендації щодо спостереження за станом плода й новонародженого під час пандемії COVID-19

[22] виходять за рамки даної статті. Майбутнім матерям, які проходять лікування гіпотиреозу, слід продовжувати дотримуватися рекомендацій збільшувати дозу левотироксину, як тільки вони отримують позитивний тест на вагітність, наприклад, подвоюючи поточну дозу левотироксину 2 дні на тиждень. В ідеалі слід регулярно перевіряти функцію ЩЗ, використовуючи референтні діапазони для популяції і триместру [23, 24], хоча в жінок зі стабільним контролем функції ЩЗ частоту тестування можна зменшити, щоб зменшити частоту відвідування установ, де проводяться аналізи крові. Слід дотримуватися звичних принципів прийому АТП, особливо пропілтіоурацилу до вагітності і в першому її триместрі, і застосовувати мінімально можливу дозу АТП [23]. Пацієнтам, які приймають АТП, рекомендується вимірювання TRAb і регулярне обстеження функції ЩЗ, якщо це дозволяють робити наявні ресурси.

Як мають бути змінені принципи ведення ендокринологічного пацієнта в умовах пандемії?

Телефонні й відеоконсультації

Спільно з лікарями первинної медичної допомоги ендокринологи можуть надавати підтримку у формі листів-порад і рекомендацій, телефонних консультацій, віртуальних або очних зустрічей залежно від необхідності невідкладних втручань і наявності ресурсів персоналу. Якщо під час віртуальної консультації виникають якісь сумніви, доцільно організувати очні консультації вибраних пацієнтів. Багато центрів створили спеціальні лінії довіри, на яких за підтримки ендокринологів працюють медсестри, які спеціалізуються в ендокринології.

Віддалений моніторинг

Деякі центри вже запровадили дистанційне спостереження за пацієнтами, які продовжують курс терапії або знаходяться на довготривалому лікуванні АТП, а також за тими, хто приймає замісну терапію гормонами ЩЗ при ендемогенному або ятрогенному гіпотиреозі, і спостереження за пацієнтами, які пройшли лікування радіоактивним йодом. Можна й надалі використовувати ці сервіси, якщо це доступно й зручно для медичного персоналу.

Очні консультації

Пацієнтам з уперше діагностованою патологією ЩЗ або наростанням тяжкості вже існуючої тиреоїдної патології, пацієнтам із збільшенням зоба, що викликає симптоми обструкції, і пацієнтам, які не реагують на стандартні методи лікування, можуть бути необхідні особисті очні консультації і ретельне обстеження. Ми передбачаємо, що це потрібно лише для невеликої кількості пацієнтів.

Супутнє дослідження крові

Лікування дисфункції ЩЗ значною мірою залежить від результатів біохімічних аналізів крові. У багатьох центрах створені оптимальні умови для забору крові й проведення аналізів, необхідних для подальшого ведення пацієнтів з дисфункцією ЩЗ, і вони не потребують спеціальних заходів.

Які можуть бути довгострокові наслідки?

Менеджмент пацієнтів з дисфункцією ЩЗ не буде настільки ретельним, як це було б в ідеальних умовах у некризових ситуаціях. Слід надати пріоритет пацієнтам з тяжким гіпер- і гіпотиреозом. У значній кількості пацієнтів основна етіологія гіпертиреозу не буде встановлена, а пацієнти з токсичним вузловим гіпертиреозом не отримають найбільш оптимального лікування, а саме лікування ¹³¹I або операції на ЩЗ. Крім того, буде значна кількість пацієнтів, які своєчасно не отримали певних призначень і які будуть потребувати дистанційної або очної консультації.

Здається ймовірним, що досвід дистанційного й віртуального спостереження за пацієнтами перетвориться на низку систем, використання яких можна продовжити й після пандемії COVID-19, що призведе до більш ефективного менеджменту пацієнтів з дисфункцією ЩЗ.

Список літератури

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Antonelli A., Ferrari S.M., Ragusa F., Elia G., Paparo S.R., Ruffilli I., Patrizio A., Giusti C., Gonnella D., Cristaudo A. et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020. 34. 101387. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>.
3. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L., Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet: Diabetes and Endocrinology*. 2015. 3. 816-825. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00225-9).
4. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinquin L. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Epub. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
5. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*. 2005. 202. 415-424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
6. Wei L., Sun S., Zhang J., Zhu H., Xu Y., Ma Q., McNutt M.A., Korteweg C., Gu J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochemistry and Cell Biology*. 2010. 88. 723-730. <https://doi.org/10.1139/O10-022>.
7. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016. 388. 906-918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6).
8. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., Rivkees S.A., Samuels M., Sosa J.A., Stan M.N. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016. 26. 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>.
9. Abraham P., Avenell A., McGeoch S.C., Clark L.F., Bevan J.S. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. CD003420. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003420.pub4>.
10. Burch H.B., Cooper D.S. ANNIVERSARY REVIEW: Anti-thyroid drug therapy: 70 years later. *European Journal of Endocrinology*. 2018. 179. R261-R274. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0678>.
11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. 395. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
12. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziakas G., Dimopoulos M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology* 2020 Epub. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
13. <https://www.endocrinology.org/clinical-practice/covid-19-resources-for-managing-endocrine-conditions>.
14. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedus L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018. 7. 167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384>.
15. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017. 390. 1550-1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).
16. Leger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G., Polak M., Butler G., ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES- ISPAE & Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. 99. 363-384. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>.
17. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19>, 2020.
18. Taylor P.N., Zhang L., Lee R.W.J., Muller I., Ezra D.G., Dayan C.M., Kahaly G.J., Ludgate M. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nature Reviews: Endocrinology*. 2020. 16. 104-116. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0305-4>.
19. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020. Epub. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>.
20. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
21. Deprest J., Choolani M., Chervenak F., Farmer D., Lagrou K., Lopriore E., McCullough L., Olutoye O., Simpson L., Van Mieghem T. et al. Fetal diagnosis and therapy during the COVID-19 pandemic: guidance on Behalf of the international fetal medicine and Surgery Society. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2020. 1-10. Epub. <https://doi.org/10.1159/000508254>.
22. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A., Laurberg P., Lazarus J.H., Mandel S.J. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease During pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017. 27. 315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
23. Korevaar T.I.M., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews: Endocrinology*. 2017. 13. 610-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>.

Оригінал статті надрукований
у *European Journal of Endocrinology*.
2020. 183. G33-G39
UA-THYR-PUB-012021-008 ■

Kristien Boelaert¹, W. Edward Visser², Peter Nicholas Taylor³, Carla Moran⁴, Juliane Léger⁵, Luca Persani⁶⁻⁸

¹ Institute of Applied Health Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

² Academic Centre for Thyroid Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

³ Thyroid Research Group School of Medicine Cardiff University, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, UK

⁴ Beacon Hospital, Sandyford, Dublin, Ireland

⁵ Pediatric Endocrinology Diabetology Department, Reference Center for Growth and Development Endocrine Diseases, Université de Paris, Hôpital Robert Debre, Paris, France

⁶ Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

⁷ Postgraduate School of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Milan, Milan, Italy

⁸ Department of Endocrine and Metabolic Diseases, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, San Luca Hospital, Milan, Italy

Endocrinology in the time of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism

Abstract. This manuscript provides guidance on the management of thyroid dysfunction during the COVID-19 pandemic. Autoimmune thyroid diseases are not linked to increased risks of COVID-19. Uncontrolled thyrotoxicosis may result in more severe complications from SARS-CoV-2 infection, including thyroid storm. The management of patients with a new diagnosis of hyperthyroidism is best undertaken with a block-and-replace regimen due to limited biochemical testing availability. Antithyroid drug (ATD)-induced neutropenia may favour the progression of COVID-19 and symptoms of infection may be confused with SARS-CoV-2 infection. The withdrawal of ATDs and urgent measurement of neutrophils should be considered in case of flu-

like manifestations occurring in the initial months of treatment. Urgent surgery or ¹³¹I may be undertaken in selected cases of uncontrolled thyrotoxicosis. Patients with COVID-19 infection may present with conjunctivitis, which could cause diagnostic difficulties in patients with new or existing Graves' ophthalmopathy. Patients who are on replacement treatment with thyroid hormones should ensure they have sufficient supply of medication. The usual advice to increase dosage of levothyroxine during pregnancy should be adhered to. Many newly presenting and previously diagnosed patients with thyroid dysfunction can be managed through virtual telephone or video clinics supported by a dedicated nurse-led service, depending on available facilities.

Kristien Boelaert¹, W. Edward Visser², Peter Nicholas Taylor³, Carla Moran⁴, Juliane Léger⁵, Luca Persani⁶⁻⁸

¹ Institute of Applied Health Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

² Academic Centre for Thyroid Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

³ Thyroid Research Group School of Medicine Cardiff University, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, UK

⁴ Beacon Hospital, Sandyford, Dublin, Ireland

⁵ Pediatric Endocrinology Diabetology Department, Reference Center for Growth and Development Endocrine Diseases, Université de Paris, Hôpital Robert Debre, Paris, France

⁶ Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

⁷ Postgraduate School of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Milan, Milan, Italy

⁸ Department of Endocrine and Metabolic Diseases, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, San Luca Hospital, Milan, Italy

Эндокринология в период пандемии COVID-19: менеджмент гипертиреоза и гипотиреоза

Резюме. Эта статья содержит руководство по лечению дисфункции щитовидной железы во время пандемии COVID-19. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы не ассоциируются с повышенным риском заболевания COVID-19. Неконтролируемый тиреотоксикоз может привести к более тяжелым осложнениям инфекции SARS-CoV-2, включая тиреоидный криз. При ограниченной доступности биохимических исследований менеджмент пациентов с впервые диагностированным гипертиреозом лучше всего проводить в режиме использования блокаторов и заместительной терапии. Нейтропения, вызванная антигипотиреотическими препаратами (АТП), может способствовать прогрессированию COVID-19, а симптомы инфекции можно спутать с инфекцией SARS-CoV-2. В случае возникновения гриппоподобных симптомов в первые месяцы лечения следует рассмотреть возможность отмены использо-

вания АТП и срочное определение уровня нейтрофилов. В некоторых случаях неконтролируемого тиреотоксикоза может быть проведено срочное хирургическое вмешательство или назначение ¹³¹I. У пациентов с инфекцией COVID-19 может наблюдаться конъюнктивит, что может вызвать диагностические трудности у пациентов с впервые диагностированной или существующей офтальмопатией Грейвса. Пациенты, получающие заместительную терапию гормонами щитовидной железы, должны быть обеспечены достаточным запасом лекарств. Во время беременности следует придерживаться общепринятых рекомендаций по увеличению дозы левотироксина. Во многих случаях для ведения новых пациентов с дисфункцией щитовидной железы, а также пациентов с ранее диагностированной тиреоидной патологией достаточно использовать виртуальные телефонные или видеоконсультации.

В Україні оригінальний левотироксин натрію ЕУТИРОКС і оригінальний тіамазол ТИРОЗОЛ представляє компанія «Асіно»

Hypothyroidism and chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. *The risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as thyroid diseases increases with age. COPD is a common systemic disease associated with chronic inflammation. Many endocrinological disorders, including thyroid gland diseases are related to systemic inflammation. Epidemiological studies suggest that patients with COPD are at higher risk of thyroid disorders. These associations are not well-studied and thyroid gland diseases are not included on the broadly acknowledged list of COPD comorbidities. They may seriously handicap quality of life of COPD patients. Unfortunately, the diagnosis may be difficult, as many signs are masked by the symptoms of the index disease. The comprehension of the correlation between thyroid gland disorders and COPD may contribute to better care of patients. In this review, we attempt to revise available literature describing existing links between COPD and thyroid diseases. The signs or symptoms of thyroid disorders may be non-specific, especially among the elderly, therefore the differential diagnosis between symptoms of COPD and symptoms related to thyroid disease can cause difficulties. Many data show higher risk of thyroid hormones alterations in COPD patients. Hypothyroidism may influence respiration by different mechanisms, even in subjects with intact respiratory system. Therefore, it is hard to distinguish whether hormonal changes are the reason or a consequence of different respiratory signs and symptoms. In some instances, the correction of hormonal alternations may improve the quality of life of COPD patients and other disease outcomes. The comprehension of an association between COPD, thyroid gland function and thyroid disorders may provide important information about the systemic nature of COPD.*

Keywords: *hypothyroidism; chronic obstructive pulmonary disease; comorbidity; thyroid gland*

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide [1]. The risk increases suddenly with age, and the peak incidence falls when patients are over 60 [1]. It has been acknowledged that chronic inflammation occurring in COPD is systemic in nature, but it occurs primarily in the lung, from where inflammatory cytokines “spill over” and inflammation spreads to other organs of the body [2].

Systemic inflammation may be driven by the main risk factor — cigarette smoking, and it persists after smoking cessation [3]. The inflammation has an impact on other systems, for example: cardiovascular, skeletal muscles, skeleton, brain etc. [4]. According to GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), many comorbidities like coronary artery disease, diabetes and metabolic syndrome, depression, cachexia, osteoporosis are undoubtedly associated with COPD by their frequent co-occurrence [1]. The link

between other chronic diseases and COPD may not be so obvious, but some data suggest many underrecognized associations [5]. COPD interferes with endocrinological homeostasis not only by means of systemic inflammation [6]. Other factors like neurohormones, blood gas abnormalities, glucocorticoid administration also disturb hormonal balance [6]. On the other hand, hormones may affect regulation of breathing [7]. Some hormones act on the level of the central nervous system, some have an impact on peripheral chemoreceptors, others may contribute to this process by influencing the metabolism rate, and others exert their effect directly on receptors in the respiratory tract [7]. Drugs frequently used by COPD patients to treat comorbidities, such as amiodarone [8], lithium carbonate [9] or potassium iodine [10] may lead to hypothyroidism.

There is a growing evidence that thyroid gland function may be disturbed in COPD patients [2, 7, 11]. Some studies show that thyroid diseases are more frequent among patients

with COPD. In a big population-based study performed in the city of Madrid, Spain, it was shown that the prevalence of a thyroid disease was higher in COPD patients (14.2 %) than the expected standardized prevalence of chronic diseases (11.16 %) [6]. The general occurrence of thyroid disorders is estimated at 14–20 % among stable COPD patients and at 70 % during an exacerbation [12].

The thyroid diseases occur more frequently among women than men with COPD [6], the same as in the general population [13].

The purpose of this review is to discuss the available data on the coexistence of hypothyroidism and COPD.

Materials and methods

The initial search was conducted using PubMed with the subject headings “pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease” and “hypothyroidism”. All abstracts were assessed for relevance, and articles of the relevant studies were retrieved. Subsequent searches utilized the following combinations of subject headings on PubMed: “COPD & thyroid hormones” or “COPD & thyroid disorders” or “COPD & hypothyroidism” or “COPD & non-thyroidal illness syndrome”.

Chronic inflammation as a possible link between COPD and hypothyroidism

Chronic inflammation in COPD is associated with production of interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-8, IL-6, and fibrinogen by alveolar macrophages and neutrophils [14]. In humans, intravenous administration of recombinant IL-6 resulted in acute reduction of triiodothyronine (T_3) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels [15]. Tobacco smoke contains considerable amounts of free radicals that may damage the structure of the respiratory tract and promote inflammation [1, 16]. Cigarette smoke attracts activated inflammatory cells to the lungs — another source of free radicals and oxidants contributing to sustained inflammation [17]. Also the endocrine system is not inert to the components of cigarette smoke. Higher levels of serum total triiodothyronine (tT_3) were found in young healthy smokers comparing to non-smoking control subjects [16], what may suggest that smoking acts independently of coexistent diagnosis of COPD.

Hypothyroidism

The prevalence of hypothyroidism in the general population is 0.9 % among men and 4.8 % among women [19]. Its frequency increases with age [20]. Some studies have shown the relationship between thyroid hormone levels and blood gas parameters [2]. C. Terzano et al. [2] described lower blood oxygen pressure (pO_2) in patients with overt hypothyroidism, compared to other groups consisting of patients with subclinical hypothyroidism, normal subjects and patients with hyperthyroidism. Moreover, in the same research, the authors observed significant increase of the blood carbon dioxide pressure (pCO_2) levels in patients with hypothyroidism, although a correlation between TSH and pCO_2 was not present [2]. Dimopoulou et al. reported strong positive correlation between serum total triiodothyronine/total thyroxine (tT_3/tT_4) ratio and arterial oxygen pressure

(PaO_2), but only in COPD patients with $FEV_1 < 50$ % predicted value, and not in those above this threshold [21]. This observation suggests the relationship between low conversion rate of T_4 to T_3 in peripheral tissues and hypoxemia in most severe COPD patients [22]. In another study, it was demonstrated that obstruction severity is associated with reduced basal and stimulated TSH [23]. However, the exact mechanism of the above connection is not known.

Muscle weakness is one of the symptoms of hypothyroidism [24, 25]. The deterioration of main respiratory muscle function [26] aggravates already weakened ventilation in patients with COPD [2]. Some adapting mechanisms in COPD patients have been described, like shortening of the length of sarcomeres and an increase in the concentration of mitochondria [26]. The muscle weakness may manifest in worse spirometry results [2]. In hypothyroidism mean inspiratory pressure (MIP) and mean expiratory pressure (MEP) are decreased [2, 27], supposedly due to decreased respiratory muscle strength [28].

The association of free T_3 (fT_3) level with arterial blood gases and pulmonary function parameters (vital capacity (VC) or forced vital capacity (FVC), FEV_1 , peak expiratory flow (PEF)) has been demonstrated [29]. Another study also confirmed lower values of MEP in COPD patients with hypothyroidism than in those without this condition [30]. The authors observed significantly lower values of FVC, FEV_1/FVC , forced expiratory flow at 25 and 75 % (FEF_{25-75}) in this group of patients [31]. Others reported on correlation between MEP and MIP values and thyroid function [2]. Interestingly, there is also a positive correlation between TSH values and acute exacerbations frequency [31]. Among the patients with hypothyroidism, the exacerbations occurred more frequently than in patients without hypothyroidism, and TSH value turned out to be the only significant determinant of exacerbation frequency [31].

Further studies are needed to verify if impaired thyroid function really increases the risk of COPD exacerbation and if proper hormonal treatment would impact the clinical outcome. Authors of other studies reported on lower spirometry parameters in patients without clinically diagnosed hypothyroidism, but with low values of thyroid hormones, that still remained within normal limits [29]. It is of note that the muscle weakness, caused by hypothyroidism, is reversible after treatment [32]. Thyroid dysfunction, defined by the use of thyroid function tests (TFT), was demonstrated in more than half of COPD patients with respiratory failure (52.3 %) and in slightly lower percentage of patients without this condition (44.4 %) [33], however, the difference between the groups was not statistically significant. Moreover, patients with both low levels of fT_3 and free T_4 (fT_4) needed invasive mechanical ventilation more often than those from the group with normal TFT scores [34]. The authors also observed the higher rate of in-hospital mortality among patients with low levels of either fT_3 or fT_4 [34]. Significant difference of TSH level between groups of patients with COPD exacerbation and healthy subjects was demonstrated [34]. Lower fT_3 in the course of COPD exacerbation was also confirmed by other authors [29]. The authors also found that fT_3 negatively correlated with bicarbonate levels and fT_4 , also negatively, with hemoglobin [35].

Non-thyroidal illness syndrome

Non-thyroidal illness syndrome (NTIS) may be defined as reduced conversion of T_4 to T_3 in different acute and chronic systemic disorders. NTIS occurs more frequently than hypothyroidism and subclinical hypothyroidism [36]. This clinical entity is characterized by a decreased tT_3 and fT_3 , normal or decreased tT_4 and fT_4 , and unchanged TSH levels [37]. The mechanisms leading to NTIS are largely unknown and further studies in this field are required [38].

The hormonal changes during follow-up after COPD exacerbation followed normalization of PaO_2 and $PaCO_2$ during recovery. The increase of TSH levels following improvement of hypoxia and stabilization of clinical condition denotes delayed pituitary response to TRH, which was earlier impaired by hypoxia [39]. Serum tT_3 , fT_3 and tT_3/tT_4 , which decrease with age and in COPD exacerbations as shown in the cited study, indicate decreased metabolic clearance of T_4 and decreased peripheral conversion to T_3 . This inverse correlation suggests that aging may also play a role in thyroid dysfunction in addition to hypoxemia [40]. According to foregoing findings, thyroid disease should not be recognized during COPD exacerbation because of alterations in thyroid hormones related to severe clinical condition and not to true thyroid disease [41]. In another study, it was shown, that NTIS may be regarded as independent predictor of prolonged weaning in intubated COPD patients [42]. Importantly, prolonged weaning is associated with increased mortality and morbidity in the intensive care unit [43].

Presumably, NTIS (especially low fT_3) may reflect severity of inflammation, hypoxia or other pathological processes associated with COPD exacerbation [44]. The authors also reported on successful weaning from mechanical ventilation (MV) after proper hormonal supplementation in patients with newly diagnosed hypothyroidism [45]. Although the authors noticed that further studies are necessary to assess the significance of thyroid hormones supplementation in patients with NTIS [45]. It should be remembered that various factors can affect thyroid function by stimulating or suppressing it. More frequent occurrence of pulmonary infections among patients with NTIS has been demonstrated [46]. Some cytokines and immune system cells restrain thyroid gland activity. Therefore, treatment of pulmonary infections or any infection, becomes an important aim to reach.

Conclusions

The signs or symptoms of thyroid disorders may be non-specific, especially among the elderly, therefore the differential diagnosis between symptoms of COPD and symptoms related to thyroid disease can cause difficulties. Many data show higher risk of thyroid hormones alterations in COPD patients. Hypothyroidism may influence respiration by different mechanisms, even in subjects with intact respiratory system. Therefore, it is hard to distinguish whether hormonal changes are the reason or a consequence of different respiratory signs and symptoms. In some instances, the correction of hormonal alternations may improve the quality of life of COPD patients and other disease outcomes. The

comprehension of an association between COPD, thyroid gland function and thyroid disorders may provide important information about the systemic nature of COPD.

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

References

1. Singh D., Agusti A., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Criner G.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019. 53(5). 1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
2. Terzano C., Romani S., Paone G., Conti V., Oriolo F. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung.* 2014. 192(1). 103-109. doi: 10.1007/s00408-013-9537-6.
3. Oudijk E.J., Lammers J.W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. 46. 5s-13s. doi: 10.1183/09031936.03.00004603a.
4. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E., Vestbo J. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012. 7(5). e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
5. van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim. Care Respir. J.* 2010. 19(4). 326-334. doi: 10.4104/pcrj.2010.00053.
6. García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V., García-Sagredo P., Morales L., Carmona M., de Tena-Dávila M.J. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam. Pract.* 2013. 14. 11. doi: 10.1186/1471-2296-14-11.
7. Doehner W., Haeusler K.G., Endres M., Anker S.D., MacNee W., Lainscak M. Neurological and endocrinological disorders: orphans in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2011. 105. 12-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(11\)70005-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(11)70005-1).
8. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med. J.* 2010. 103(9). 922-930. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181e90500.
9. Bocchetta A., Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2006. 2. 23. doi: 10.1186/1745-0179-2-23.
10. Markou K., Georgopoulos N., Kyriazopoulou V., Vagenakis A.G. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001. 11(5). 501-510. doi: 10.1089/105072501300176462.
11. Laghi F., Adiguzel N., Tobin M.J. Endocrinological derangements in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009. 34(4). 975-996. doi: 10.1183/09031936.00103708.
12. Chaudhary S.C., Ahmad T., Usman K., Sawlani K.K., Gupta K.K., Verma A.K., Reddy D.H. Prevalence of thyroid dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care center in North India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2018. 7(3). 584-588. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_84_17.
13. Prakash R., Harish M., Suryanarayana V., Padma Priya M. Evaluation of thyroid functions in chronic obstructive pulmonary disease. *World J. Med. Sci.* 2014. 11. 57-58. doi: 10.5829/idosi.wjms.2014.11.1.82110.

14. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Azna-baeva Y.G., Zagidullin S.Z., Victorova T.V. Inflammatory and Immune Response Genes Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Tatars Population from Russia. *Biochem. Genet.* 2016. 54(4). 388-412. doi: 10.1007/s10528-016-9726-0.
15. Sanguinetti C.M. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip. Respir. Med.* 2015. 11. 8. doi: 10.1186/s40248-016-0039-2.
16. Agin K., Namavary J. A Survey on Thyroid Hormonal Status among Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Med. Toxicol. Forensic Med.* 2013. 3. 106-113.
17. Meral I., Arslan A., Him A., Arslan H. Smoking-related Alterations in Serum Levels of Thyroid Hormones and Insulin in Female and Male Students. *Altern. Ther. Health Med.* 2015. 21(5). 24-29. PMID: 26393988.
18. Leach P.T., Gould T.J. Thyroid hormone signaling: Contribution to neural function, cognition, and relationship to nicotine. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. 57. 252-263. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2015.09.001.
19. Unnikrishnan A.G., Kalra S., Sahay R.K., Bantwal G., John M., Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. 17(4). 647-652. doi: 10.4103/2230-8210.113755.
20. Morganti S., Ceda G.P., Saccani M., Milli B., Ugolotti D., Prampolini R., Maggio M. et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J. Endocrinol. Invest.* 2005. 28(11 Suppl. Proceedings). 101-104. PMID: 16760635.
21. Dimopoulou I., Ilias I., Mastorakos G., Mantzos E., Rousos C., Koutras D.A. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism.* 2001. 50(12). 1397-1401. doi: 10.1053/meta.2001.28157.
22. Mortoglou A., Candiloros H. The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy. *Hormones (Athens).* 2004. 3(2). 120-126. doi: 10.14310/horm.2002.11120.
23. Bratel T., Wennlund A., Carlström K. Impact of hypoxaemia on neuroendocrine function and catecholamine secretion in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Effects of longterm oxygen treatment. *Respir. Med.* 2000. 94(12). 1221-1228. doi: 10.1053/rmed.2000.0953.
24. Ulasli S.S., Bozbas S.S., Ozen Z.E., Ozyurek B.A., Ulubay G. Effect of thyroid function on COPD exacerbation frequency: a preliminary study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2013. 8(9). <https://doi.org/10.4081/mrm.2013.576>.
25. Kostoglou-Athanassiou I., Ntalles K. Hypothyroidism — new aspects of an old disease. *Hippokratia.* 2010. 14(2). 82-87. PMID: 20596261; PMCID: PMC2895281.
26. Singh D., Agusti A., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Criner G.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019. 53(5). 1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
27. Bacakoğlu F., Başoğlu O.K., Gürgün A., Bayraktar F., Kiran B., Ozhan M.H. Can impairments of thyroid function test affect prognosis in patients with respiratory failure? *Tuberk Toraks.* 2007. 55(4). 329-335. PMID: 18224499.
28. Sadek S.H., Khalifa W.A., Azoz A.M. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Ann. Thorac. Med.* 2017. 12(3). 204-208. doi: 10.4103/atm.ATM_364_16.
29. van Tuyl M., Blommaert P.E., de Boer P.A., Wert S.E., Ruijter J.M., Islam S., Schnitzer J. et al. Prenatal exposure to thyroid hormone is necessary for normal postnatal development of murine heart and lungs. *Dev. Biol.* 2004. 272(1). 104-117. doi: 10.1016/j.ydbio.2004.03.042.
30. Itermann T., Gläser S., Ewert R., Felix S., Völzke H., Dörr M. Serum thyroid-stimulating hormone levels are not associated with exercise capacity and lung function parameters in two population-based studies. *BMC Pulm. Med.* 2014. 14. 145. doi: 10.1186/1471-2466-14-145.
31. Simonides W.S., van Hardeveld C. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle. *Thyroid.* 2008. 18(2). 205-216. doi: 10.1089/thy.2007.0256.
32. Khushu S., Rana P., Sekhri T., Sripathy G., Tripathi R.P. Bio-energetic impairment in human calf muscle in thyroid disorders: a 31P MRS study. *Magn. Reson. Imaging.* 2010. 28(5). 683-689. doi: 10.1016/j.mri.2010.01.006.
33. Okamoto T., Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Evaluation of oxygen uptake kinetics and oxygen kinetics of peripheral skeletal muscle during recovery from exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2003. 23(5). 257-262. doi: 10.1046/j.1475-097x.2003.00500.x.
34. Iyer S.K., Menon S.K., Bahuleyan B. An Analysis of Dynamic Pulmonary Functions of Hypothyroid Patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. 11(3). CC10-CC12. doi: 10.7860/JCDR/2017/24653.9579.
35. Koral L., Hekimsoy Z., Yildirim C., Ozmen B., Yorgancioğlu A., Girgin A. Does thyroid replacement therapy affect pulmonary function tests in patients with subclinical hypothyroidism? *Saudi Med. J.* 2006. 27(3). 329-332. PMID: 16532092.
36. Warner M.H., Beckett G.J. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J. Endocrinol.* 2010. 205(1). 1-13. doi: 10.1677/JOE-09-0412.
37. De Groot L.J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit. Care Clin.* 2006. 22(1). 57-86. vi. doi: 10.1016/j.ccc.2005.10.001.
38. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014. 24(10). 1456-1465. doi: 10.1089/thy.2014.0201.
39. Langouche L., Jacobs A., Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J. Endocr. Soc.* 2019. 3(12). 2313-2325. doi: 10.1210/js.2019-00325.
40. Maiden M.J., Torpy D.J. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit. Care Clin.* 2019. 35(2). 375-388. doi: 10.1016/j.ccc.2018.11.012.
41. El-Yazed H.A., El-Bassiony M., Eldaboosy S. et al. Assessment of thyroid functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013. 62(3). 387-391. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.07.009; Gow S.M., Seth J., Beckett G.J. et al. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1987. 42(7). 520-525. doi: 10.1136/thx.42.7.520, indexed in Pubmed: 3125626; Creutzberg E.C., Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003. 22 (Suppl. 46). 76s-80s; Mancini A., Corbo G.M., Gaballo A. et al. Relationships between plasma CoQ10 levels and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *Biofactors.* 2005. 25(1-4). 201-204. doi: 10.1002/biof.5520250124, indexed in Pubmed: 16873947.

42. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L., Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3(10). 816-825. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.

43. van der Spek A.H., Surovtseva O.V., Jim K.K., van Oudenaren A., Brouwer M.C., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Leenen P.J.M. et al. Regulation of Intracellular Triiodothyronine Is Essential for Optimal Macrophage Function. *Endocrinology.* 2018. 159(5). 2241-2252. doi: 10.1210/en.2018-00053.

44. Pashkovska N.V. Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018. 14(4). doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188>.

45. Yasar Z., Kirakli C., Cimen P. et al. Is non-thyroidal illness syndrome a predictor for prolonged weaning in intubated chronic obstructive pulmonary disease patients? *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. 8(6). 10114-10121. doi: 10.4172/2161-105x.s9-e001.

46. Montesinos M.D.M., Pellizás C.G. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. 10. 350. doi: 10.3389/fendo.2019.00350. eCollection 2019.

Received 06.11.2020

Revised 24.11.2020

Accepted 01.12.2020 ■

Information about author

Mariia Sukholytka, Department of respiratory medicine, Thomayer hospital, Prague, The Czech Republic; e-mail: info@ftn.cz

Mariia Sukholytka

Department of respiratory medicine, Thomayer hospital, Prague, The Czech Republic

Гіпотиреоз та хронічна обструктивна хвороба легень

Резюме. Ризик хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ), а також захворювань щитоподібної залози зростає з віком. ХОХЛ — загальне системне захворювання, пов'язане з хронічним запаленням. Багато ендокринологічних розладів, включаючи захворювання щитоподібної залози, пов'язані із системним запаленням. Епідеміологічні дослідження показують, що в пацієнтів із ХОХЛ підвищений ризик розладів щитоподібної залози. Ці асоціації недостатньо вивчені, і тиреоїдні захворювання не включені до загальновизнаного списку супутніх захворювань ХОХЛ. Водночас вони можуть значно погіршити якість життя хворих на ХОХЛ. На жаль, діагностика доволі складна, оскільки багато ознак маскуються симптомами основного захворювання. З'ясування кореляції між захворюваннями щитоподібної залози та ХОХЛ сприятиме кращій допомозі особам із такою патологією. У цьому огляді проаналізовано доступну літературу, що описує існуючі зв'язки між ХОХЛ та захворюваннями щитоподібної залози. Ознаки або симптоми зниженої функції

щитоподібної залози можуть бути неспецифічними, особливо серед осіб похилого віку, тому диференціальна діагностика між симптомами ХОХЛ та симптомами, пов'язаними із захворюваннями щитоподібної залози, може викликати труднощі. Багато даних свідчать про більш високий ризик зміни функціонального стану щитоподібної залози у хворих на ХОХЛ. Гіпотиреоз може впливати на дихальну функцію різними механізмами, навіть в осіб з інтактною дихальною системою. Тому складно розрізнити, чи є гормональні зміни причиною або наслідком різних ознак та симптомів порушення дихання. У деяких випадках корекція гормональних змін може покращити якість життя хворих на ХОХЛ та інші наслідки захворювання. Установлення взаємозв'язків між ХОХЛ, функцією щитоподібної залози та тиреоїдними розладами може надати важливу інформацію про системну природу ХОХЛ.

Ключові слова: гіпотиреоз; хронічна обструктивна хвороба легень; коморбідність; щитоподібна залоза; огляд

Mariia Sukholytka

Department of respiratory medicine, Thomayer hospital, Prague, The Czech Republic

Гипотиреоз и хроническая обструктивная болезнь легких

Резюме. Риск хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также заболеваний щитовидной железы увеличивается с возрастом. ХОБЛ — общее системное заболевание, связанное с хроническим воспалением. Много эндокринологических расстройств, включая заболевания щитовидной железы, связаны с системным воспалением. Эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов с ХОБЛ повышенный риск расстройств щитовидной железы. Эти ассоциации недостаточно изучены, и тиреоидные заболевания не включены в общепризнанный список сопутствующих заболеваний ХОБЛ. В то же время они могут значительно ухудшить качество жизни больных ХОБЛ. К сожалению, диагностика довольно тяжелая, поскольку многие признаки маскируются симптомами основного заболевания. Выяснение корреляции между заболеваниями щитовидной железы и ХОБЛ будет способствовать лучшей помощи лицам с такой патологией. В этом обзоре проанализирована доступная литература, описывающая существующие связи между ХОБЛ и заболеваниями щитовидной железы. Признаки или

симптомы пониженной функции щитовидной железы могут быть неспецифическими, особенно среди пожилых людей, поэтому дифференциальная диагностика между симптомами ХОБЛ и симптомами, связанными с заболеваниями щитовидной железы, может вызвать трудности. Многие данные свидетельствуют о более высоком риске изменения функционального состояния щитовидной железы у больных ХОБЛ. Гипотиреоз может влиять на дыхательную функцию разными механизмами, даже у лиц с интактной дыхательной системой. Поэтому трудно различить, являются гормональные изменения причиной или следствием различных признаков и симптомов нарушения дыхания. В некоторых случаях коррекция гормональных изменений может улучшить качество жизни больных ХОБЛ и другие последствия заболевания. Установление взаимосвязей между ХОБЛ, функцией щитовидной железы и тиреоидными расстройствами может предоставить важную информацию о системной природе ХОБЛ.

Ключевые слова: гипотиреоз; хроническая обструктивная болезнь легких; коморбидность; щитовидная железа; обзор

UDC 616.441-002-02-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222885>

Chandanvir Saini

Warrnambool Medical Clinic, Lyndoch, Australia

Autoimmune thyroiditis and multiple nutritional factors

Abstract. Autoimmune thyroiditis (AT) is considered to be the most common autoimmune disease. It is currently accepted that genetic susceptibility, environmental factors, and immune disorders contribute to its development. With regard to nutritional factors, evidence implicates high iodine intake and deficiencies of selenium and iron with a potential relevance of vitamin D status. To elucidate the role of nutritional factors in the risk, pathogenesis, and treatment of AT, PubMed and the Cochrane Library were searched for publications on iodine, iron, selenium, and vitamin D and risk/treatment of AT. Chronic exposure to excess iodine intake induces autoimmune thyroiditis, partly because highly iodinated thyroglobulin (Tg) is more immunogenic. Selenoproteins are essential to thyroid action. There is evidence from observational studies and randomized controlled trials that selenium/selenoproteins can reduce thyroid peroxidase (TPO)-antibody titers, hypothyroidism, and postpartum thyroiditis. AT patients are frequently iron deficient, since autoimmune gastritis, which impairs iron absorption, is a common co-morbidity. In recent years, evidence has emerged pointing to various roles for vitamin D, including, proliferation and differentiation of normal and cancer cells, cardiovascular function, and immunomodulation. Vitamin D deficiency has been especially demonstrated in AT patients. Lower vitamin D status has been found in AT patients than in controls, and inverse relationships of serum vitamin D with TPO/Tg antibodies have been reported. Adequate selenium intake is vital in areas of iodine deficiency/excess, and in regions of low selenium intake a supplement of 50–100 µg/day of selenium may be appropriate. Myo-inositol and selenium are able to restore the euthyroid state as well as improve the wellbeing of AT with subclinical hypothyroidism. Bearing in mind also the safety of these two molecules' usage, accentuated by the absence of side effects, the Myo-Ins-Se combination can be considered a very efficacious and safe therapy for AT treatment.

Keywords: autoimmune thyroiditis; iodine; iron; selenium; vitamin D; myo-inositol

Autoimmune thyroiditis (AT) is the most prevalent autoimmune disorder characterized by the destruction of thyroid cells caused by leukocytes and antibody-mediated immune processes accompanied by hypothyroidism [1]. In recent years, evidence has emerged pointing to various roles for vitamin D, including, proliferation and differentiation of normal and cancer cells, cardiovascular function, and immunomodulation. Vitamin D deficiency has been especially demonstrated in AT patients [2].

Chronic exposure to excess iodine intake induces autoimmune thyroiditis, partly because highly iodinated thyroglobulin (Tg) is more immunogenic. Recent introduction of universal salt iodization can have a similar, though transient, effect. Selenoproteins are essential to thyroid action. In particular, the glutathione peroxidases protect the thyroid by removing excessive hydrogen peroxide

produced for Tg iodination. Genetic data implicate the anti-inflammatory selenoprotein S in AT risk. Antibodies to thyroid peroxidase (TPO), the enzyme that catalyses thyroid-hormone production and antibodies to the receptor for the thyroid-stimulating hormone, are characteristic of AT. It is presently accepted that genetic susceptibility, environmental factors, including nutritional factors and immune disorders contribute to the development of AT. There is evidence from observational studies and randomized controlled trials that selenium/selenoproteins can reduce TPO-antibody titers, hypothyroidism, and postpartum thyroiditis. Iron deficiency impairs thyroid metabolism. TPO, the enzyme responsible for the production of thyroid hormones, is a heme (iron-containing) enzyme which becomes active at the apical surface of thyrocytes only after binding heme [3].

© «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

For correspondence: Chandanvir Saini, GP, MBBS, FRACGP, Warrnambool Medical Clinic, Lyndoch, Warrnambool, 3280, VIC, Australia; e-mail: chandanvirs@hotmail.com

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

AT patients are frequently iron deficient, since autoimmune gastritis, which impairs iron absorption, is a common co-morbidity. Treatment of anemic women with impaired thyroid function with iron improves thyroid-hormone concentrations, while thyroxine and iron together are more effective in improving iron status [4]. Lower vitamin D status has been found in HT patients than in controls, and inverse relationships of serum vitamin D with TPO/Tg antibodies have been reported. However, other data and the lack of trial evidence suggest that low vitamin D status is more likely the result of autoimmune disease processes that include vitamin D receptor dysfunction. Clinicians should check patients' iron (particularly in menstruating women) and vitamin D status to correct any deficiency. Adequate selenium intake is vital in areas of iodine deficiency/excess, and in regions of low selenium intake a supplement of 50–100 µg/day of selenium may be appropriate.

Chronic exposure to excess iodine intake induces AT, partly because highly-iodinated Tg is more immunogenic. The recent introduction of universal salt iodisation can have a similar, although transient, effect. Iron deficiency impairs thyroid metabolism. TPO is a haem enzyme that becomes active only after binding haem. AT patients are frequently iron-deficient since autoimmune gastritis, which reduces iron absorption and coeliac disease which causes iron loss, are frequent co-morbidities. In two-thirds of women with persistent symptoms of hypothyroidism despite appropriate levothyroxine therapy, restoration of serum ferritin above 100 µg/l ameliorated symptoms. Selenoproteins are essential to thyroid action. In particular, the glutathione peroxidases remove excessive hydrogen peroxide produced there for the iodination of Tg to form thyroid hormones. There is evidence from observational studies and randomised controlled trials that selenium, probably as selenoproteins, can reduce TPO-antibody concentration, hypothyroidism and postpartum thyroiditis. Appropriate status of iodine, iron and selenium is crucial to thyroid health.

Much research suggests that Mediterranean eating habits and lifestyle contribute to counteract the risk of chronic diseases while promoting longevity, but little information is available on the effects of the Mediterranean diet (Med-Diet) on thyroid function, particularly among overweight/obese subjects. Nevertheless, consistent data reported a slight increase in serum levels of the thyroid-stimulating hormone (TSH) and a higher rate of conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in obesity. In cross-sectional study authors [5] investigated the relationship between adherence to the Med-Diet and circulating thyroid hormones in a cohort of overweight/obese subjects Southern Italy. 324 consecutive outpatient subjects (228 women and 96 men, age range 14–72 years) taking no drug therapy and showing normal levels of thyroid hormones, but complicated by overweight and obesity were involved in the study. Higher adherence to Med-Diet was found to be inversely related to free T_3 ($p < 0.01$) and T_4 ($p < 0.01$) serum levels. People consuming at least four spoonful of extra-virgin olive oil (EVOO) per day, as well as those consuming at least two servings of vegetables per day, had lower free T_3 levels ($p = 0.033$ and $p = 0.021$, respectively). Furthermore, consuming at least four spoonfuls of EVOO per day was found to be associated

to lower free T_4 serum concentrations ($p = 0.011$). Multinomial logistic regression models, performed on tertiles of thyroid hormones to further investigate the relationship with Med-Diet, corroborated the significance only for free T_4 . Increased adherence to the Med-Diet was independently associated to a slightly reduced thyroid function, but still within the reference range for free T_3 and T_4 serum levels. This first finding in this field opens up a research line on any underlying biological interplay.

The aim of other study [6] was to investigate the effect of vitamin D on circulating thyroid autoantibodies and thyroid hormones profile (T_4 , T_3 , and TSH) in females with AT. Forty-two women with AT disease were enrolled in this randomized clinical trial study and divided into vitamin D and placebo groups. Patients in the vitamin D and placebo groups received 50 000 IU vitamin D and placebo pearls, weekly for 3 months, respectively. The serum levels of 25-hydroxy vitamin D [$25(OH)D$], Ca^{++} ion, anti-TPO Ab, anti-thyroglobulin antibody (anti-Tg Ab), T_4 , T_3 , and TSH were measured at the baseline and at the end of the study. The results of this study showed a significant reduction of anti-Tg Ab and TSH hormone in the Vitamin D group compared to the start of the study; however, there was a no significant reduction of anti-TPO Ab in the Vitamin D group compared to the placebo group ($p = 0.08$). No significant changes were observed in the serum levels of T_3 and T_4 hormones. Therefore, vitamin D supplementation can be helpful for alleviation of the disease activity in AT patients.

Vitamin D is a steroid hormone traditionally connected to phosphocalcium metabolism. The main functions of vitamin D are the regulation of phosphocalcium metabolism and the promotion of bone homeostasis [7]. The discovery of pleiotropic expression of its receptor (VDR) and of the enzymes involved in its metabolism has led to the exploration of the other roles of this vitamin. The influence of vitamin D on autoimmune disease-namely, on autoimmune thyroid disease-has been widely studied. Most of the existing data support a relationship between vitamin D deficiency and a greater tendency for development and/or higher titers of antibodies linked to AT, Graves' disease, and/or postpartum thyroiditis [8]. However, there have also been some reports contradicting such relationships, thus making it difficult to establish a unanimous conclusion. Even if the existence of an association between vitamin D and autoimmune thyroid disease is assumed, it is still unclear whether it reflects a pathological mechanism, a causal relationship, or a consequence of the autoimmune process. The relationship between vitamin D polymorphisms and this group of diseases has also been the subject of study, often with divergent results [9].

Previous studies have reported the presence of VDR in murine thyrotropic cells [10]. A strong molecular homology between VDR and thyroid hormone has been demonstrated, as well as the presence of VDR in murine follicular thyroid cells. The incubation of these cells with $1,25(OH)_2D$ inhibited the uptake of iodine and cell growth [11].

A higher risk of AT in subjects born in summer [12] and no relationship between month of birth and Graves' disease [13] were described in Danish register-based studies. A higher frequency of birth in spring was noticed in Greek

children with AT [14]. Seasonality of birth month may be related to Vitamin D levels (higher frequency of deficiency in the end of winter, beginning of spring), but also may relate to viral exposure and other factors which vary in different regions and years [14].

A study performed in Korea revealed that iodine excess was associated with thyroid dysfunction only in vitamin D-deficient individuals [15].

In patients with AT, K. Vondra et al. found a positive relationship between 25(OH)D levels and the fT_4/fT_3 ratio, which disappeared after supplementation with cholecalciferol. The authors speculated that the decreased ratio may be a compensatory adaptation to Vitamin D deficiency [16].

S. Kivity et al. reported an association between Vitamin D deficiency, defined as 25(OH)D < 10 ng/ml, and a higher frequency of AT and the presence of thyroid antibodies, in general [17]. A.D. Unal et al. found lower levels of 25(OH)D in individuals with autoimmune thyroid pathology, with the Graves' disease group registering lower levels than those with AT and an inverse correlation between the levels of 25(OH)D and antithyroid antibody titers [18]. In a meta-analysis in 2015, J. Wang et al. reported lower levels of 25(OH)D and higher prevalence of deficiency in individuals with AT vs. controls [19].

There is evidence supporting a relationship between vitamin D and AT. G. Tamer et al. identified lower 25(OH)D levels in individuals with AT versus control subjects, with a tendency for a higher prevalence of deficiency in patients with hypothyroidism than in those in euthyroidism [20].

There are also data supporting this relationship at age extremes. A higher prevalence of AT and anti-TPO titers in association with 25(OH)D < 20 ng/ml was found in individuals over 65 years of age. It should be noted, however, that the AT group was older and had higher creatinine levels [21]. In pediatric patients with AT vs. healthy controls, a higher prevalence of Vitamin D deficiency was also found [22]. However, in an analysis of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus with vs. without AT, 25(OH)D levels < 20 ng/ml were found in both groups, with no difference between the two [23].

In a systematic review and meta-analysis, S. Wang et al. concluded that supplementation with Vitamin D appeared to significantly reduce levels of anti-TPO (for treatments ≥ 6 months) and anti-Tg, with no reported serious adverse effects [24]. More recently, V.F. Koehler et al. retrospectively analyzed 933 patients with AT and found a greater reduction in anti-TPO levels in a 58-patient sub-group that had an improvement in their initially insufficient Vitamin D level (< 30 ng/ml) vs a control group that maintained a Vitamin D level below the threshold. The difference between the groups, however, was not statistically significant [25].

Other factors may influence the effect of Vitamin D supplementation on AT. Testosterone replacement in testosterone-deficient men has been associated with a more pronounced reduction in anti-TPO/-Tg titers and increased thyroid secretory capacity (SPINA-GT index) with Vitamin D supplementation (vs. testosterone-naïve men). Selenomethionine supplementation has also been shown to enhance the effect of Vitamin D on these parameters in 47 AT women [26].

Supplementation may also have a preventive component. A group of 11,017 participants in a wellness program were supplemented with Vitamin D for over a year, aiming to reach physiological levels defined as 25(OH)D > 40 ng/ml. It was found that concentrations of 25(OH)D ≥ 50 ng/ml reduced the risk of hypothyroidism by 30 % (from 0.4 % — 44 cases/11,017 participants to 0.28 % — 31 cases) and elevated antibody titers by 32 %. Increased levels of 25(OH)D in patients with hypothyroidism have been associated with improved thyroid function [27].

Several questions can be raised regarding the relationship between Vitamin D and AT, the first one being whether such a relationship actually exists. With respect to this matter, although there is some inconsistency in the results of the studies carried out to date, most of the data point toward an association between lower Vitamin D levels and increased risk of developing the disease and/or higher antibody titers and/or more difficulty in its treatment, especially for vitamin D deficiency. Polymorphisms in genes associated with Vitamin D function/metabolism also appear to have some influence on the risk of AT.

Myo-Inositol is an isomer of a C6 sugar alcohol. Several studies suggested that Myo-Inositol plays an important role in several cellular processes. In particular, it has been demonstrated that Myo-Inositol is the precursor for the synthesis of phosphoinositides, which are part of the phosphatidylinositol (PtdIns) signal transduction pathway. PtdIns is responsible for signal transduction across the plasma membrane, via second messenger: inositol 1,4,5-triphosphate that modulates intracellular Ca^{2+} release or by being a docking site for several signal transduction proteins [28].

TSH signaling is rather complex; indeed, two different signal cascades are generated. One branch of the signal cascade involves as second messenger cyclic AMP (cAMP), while another branch is inositol dependent [29]. Indeed, while the cAMP is more involved in cell growth differentiation and the T3–T4 secretion, the inositol-dependent branch regulates H_2O_2 -mediated iodination. In particular, it has been shown that relatively low TSH concentrations are able to stimulate cAMP mediated signal cascade, while only 100-fold higher TSH concentrations are able to stimulate the inositol-mediated signal cascade [29].

M. Nordio and R. Pajalich [30] evaluated whether the association between Myo-Inositol and Selenium can ensure euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with AT. This study was performed as a prospective randomized double-blinded, controlled study in women (mean age 38 years) with AT and TPOAb; inclusion criteria were TgAb and/or TPOAb above 350 IU/mL, TSH levels between 4,01 mIU/l and 9,99 mIU/l, and a normal free-thyroxine level (0.6–1.8 ng/dl) as well as typical hypoechogenicity of the thyroid in high-resolution sonography. The primary endpoint of the study was restoration of TSH levels (lower than 4 mIU/l). Secondary end points were decreased in serum TPOAb and TgAb concentrations, free thyroid hormone levels and improvement of the thyroid and quality of life estimation. All patients enrolled signed an informed consent. Patients were randomized into 2 groups according to their initial TPOAb concentrations. group A consisted of 24 patients who received orally 83 g selenomethionine/day,

in a soft gel capsule; group B consisted of 24 patients who received a combined treatment plus Myo-Inositol 600 mg also in 83 g selenomethionine, soft gel capsule, orally, for 6 months. The patients were asked to take the medication with water about 2 h before or after a meal. They were not given further treatment, such as over-the-counter vitamins or trace elements. All patients were otherwise healthy. No patients were substituted with LT₄, TPOAb, TgAb, TSH, and free thyroid hormones were determined by commercial assays. The echogenicity of the thyroid was monitored with high-resolution ultrasound. This article demonstrated that the beneficial effects obtained by selenomethionine treatment on patients affected by subclinical hypothyroidism, likely due to the presence of autoantibody (TPOAb and TgAb), are further improved by cotreatment with Myo-Inositol. Indeed, due to its action as TSH second messenger, Myo-Inositol treatment reduces TSH levels closer to physiological concentrations.

S.M. Ferrari et al. evaluated the immune-modulating effect of myo-inositol in association with seleno-methionine in patients with euthyroid AT [31]. Twenty-one consecutive Caucasian patients with newly diagnosed euthyroid chronic AT were evaluated. All subjects were treated with myo-inositol in association with selenium (600 mg/83 mg) tablets, twice per day, for six months. A complete thyroid assessment was done before the treatment, and after six months. After the treatment TSH levels significantly declined with respect to basal values, overall, in patients with an initial TSH value in the high normal range ($2.1 < \text{TSH} < 4.0$), suggesting that the combined treatment can reduce the risk of a progression to hypothyroidism in subjects with autoimmune thyroid diseases. Authors found that after the treatment anti-thyroid autoantibodies levels declined. They first show an immune-modulatory effect of myo-inositol in association with seleno-methionine in patients with euthyroid AT. Further studies are needed to extend the observations in a large population, to evaluate the effect on the quality of life, and to study the mechanism of the effect on chemokines.

Myo-inositol and selenium are able to restore the euthyroid state as well as improve the wellbeing of AT with subclinical hypothyroidism. Bearing in mind also the safety of these two molecules' usage, accentuated by the absence of side effects, the Myo-inositol — Selenium combination can be considered a very efficacious and safe therapy for AT treatment.

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

References

1. Flores-Rebollar A., Moreno-Castañeda L., Vega-Servín N.S., López-Carrasco G., Ruiz-Juvera A. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult mexicans with a slightly excessive iodine intake. *Nutr. Hosp.* 2015. 32(2). 918-924. doi: 10.3305/nh.2015.32.2.9246.
2. Hu S., Rayman M.P. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2017. 27(5). 597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
3. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2019. 78(1). 34-44. doi: 10.1017/S0029665118001192.
4. Harris Rosenzweig P., Volpe S.L. Effect of iron supplementation on thyroid hormone levels and resting metabolic rate in two college female athletes: a case study. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2000. 10(4). 434-443. doi: 10.1123/ijnsnem.10.4.434.
5. Zupo R., Castellana F., Panza F., Lampignano L., Murro I., Di Noia C., Triggiani V. et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Thyroid Function in Obesity: A Cross-Sectional Apulian Survey. *Nutrients.* 2020, Oct 16. 12(10). 3173. doi: 10.3390/nu12103173.
6. Chahardoli R., Saboor-Yaraghi A.A., Amouzegar A., Khali-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(5). 296-301. doi: 10.1055/a-0856-1044.
7. 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.
8. Kmieć P., Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2015. 123(7). 386-393. doi: 10.1055/s-0035-1554714.
9. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(9). 1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
10. Barchetta I., Baroni M., Leonetti F., De Bernardinis M., Bertocchini L., Fontana M., Mazzei E. et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults. *Clin. Exp. Med.* 2015. 15. 389-396. doi: 10.1007/s10238-014-0290-9.
11. Muscogiuri G., Tirabassi G., Bizzaro G., Orio F., Paschou S.A., Vryonidou A., Balercia G. et al. Vitamin D and thyroid disease: To D or not to D? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015. 69. 291-296. doi: 10.1038/ejcn.2014.265.
12. Thvilum M., Brandt F., Brix T.H., Hegedüs L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2017. 87(6). 832-837. doi: 10.1111/cen.13425.
13. Sivalingam S., Thvilum M., Brix T.H., Hegedüs L., Brandt F. No link between season of birth and subsequent development of Graves' disease or toxic nodular goitre: a nationwide Danish register-based study. *Endocr. Connect.* 2018. 7(10). 1090-1095. doi: 10.1530/EC-18-0185.
14. Kyrgios I., Giza S., Tsinopoulou V.R., Maggana I., Haidich A.B., Galli-Tsinopoulou A. Seasonality of month of birth in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: a continuing conundrum. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. 31(10). 1123-1131. doi: 10.1515/jpem-2018-0051.
15. Kim M., Song E., Oh H.S., Park S., Kwon H., Jeon M.J., Kim W.G., Kim W.B., Shong Y.K., Kim T.Y. Vitamin D deficiency affects thyroid autoimmunity and dysfunction in iodine-replete area: Korea national health and nutrition examination survey. *Endocrine.* 2017. 58(2). 332-339. doi: 10.1007/s12020-017-1425-z.
16. Vondra K., Bílek R., Matucha P., Salátová M., Vosátková M., Stárka L., Hampl R. Vitamin D Supplementation Changed Relationships, Not Levels of Metabolic-Hormonal Parameters in Autoimmune Thyroiditis. *Physiol. Res.* 2017. 26. 409-417. doi: 10.33549/physiolres.933727.
17. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappl M., Shapira Y., Nagy E.V., Dankó K., Szekanecz Z. et al. Vitamin D and autoim-

mune thyroid diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 2011. 8(3). 243-247. doi: 10.1038/cmi.2010.73.

18. 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(4). 493-497. doi: 10.5114/ceji.2014.47735.

19. 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(4). 2485-2498. doi: 10.3390/nu7042485.

20. Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2011. 21(8). 891-896. doi: 10.1089/thy.2009.0200.

21. Muscogiuri G., Mari D., Prolo S., Fatti L.M., Cantone M.C., Garagnani P., Arosio B. et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016. 13(9). 850. doi: 10.3390/ijerph13090850.

22. Metwalley K.A., Farghaly H.S., Sherief T., Hussein A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.* 2016. 39(7). 793-797. doi: 10.1007/s40618-016-0432-x.

23. Demir K., Keskin M., Kör Y., Karaoğlu M., Bülbül Ö.G. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus is associated with elevated IgG4 but not with low vitamin D. *Hormones (Athens).* 2014. 13(3). 361-368. doi: 10.14310/horm.2002.1481.

24. Wang S., Wu Y., Zuo Z., Zhao Y., Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine.* 2018. 59(3). 499-505. doi: 10.1007/s12020-018-1532-5.

25. Koehler V.F., Filmann N., Mann W.A. Vitamin D Status and Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2019. 51(12). 792-797. doi: 10.1055/a-1023-4181.

26. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status. *Pharmacol. Rep.* 2019. 71(2). 367-373. doi: 10.1016/j.pharep.2018.12.006.

27. 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(3). 563-573. doi: 10.1007/s12020-017-1450-y.

28. Kutateladze T. Translation of the phosphoinositide code by PI effectors. *Nat. Chem. Biol.* 2010. 6. 507-513. https://doi.org/10.1038/nchembio.390.

29. Ohye H., Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2010. 235(4). 424-433. doi: 10.1258/ebm.2009.009241.

30. Nordio M., Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. *J. Thyroid Res.* 2013. 2013. 424163. doi: 10.1155/2013/424163.

31. Ferrari S.M., Fallahi P., Di Bari F., Vita R., Benvenega S., Antonelli A. Myo-inositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. 21(2 Suppl). 36-42. PMID: 28724175.

Received 21.09.2020

Revised 27.10.2020

Accepted 05.11.2020 ■

Information about author

Dr. Chandanvir Saini, GP, MBBS, FRACGP, Warrnambool Medical Clinic, Lyndoch, Warrnambool, 3280, VIC, Australia; e-mail: chandanvirs@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3077-339X.

Chandanvir Saini

Warrnambool Medical Clinic, Lyndoch, Australia

Автоімунний тиреоїдит і харчові чинники

Резюме. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) вважається найпоширенішим автоімунним захворюванням. На сьогодні визнано, що генетична сприйнятливість, фактори навколишнього середовища та імунні розлади сприяють його розвитку. Щодо харчових чинників, дані свідчать про високий рівень споживання йоду, дефіцит селену та заліза з потенційною значимістю стану вітаміну D. Для з'ясування ролі факторів харчування у ризику, патогенезі та лікуванні АІТ використано джерела PubMed стосовно йоду, заліза, селену, вітаміну D, міо-інозиту та лікування АІТ. Хронічний вплив надмірного споживання йоду індукує автоімунний тиреоїдит частково через те, що йодований тиреоглобулін (Tg) є більш імуногенним. Селенопротеїни необхідні для підтримання функціонального стану щитоподібної залози. Існують дані рандомізованих контрольованих досліджень, що селен/селенопротеїни можуть зменшити титри антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) у хворих на гіпотиреоз та післяпологовий тиреоїдит. У хворих на АІТ часто спостерігається дефіцит заліза, оскільки автоімунний гастрит, який погіршує всмоктування заліза, є доволі

частим супутнім захворюванням. Останнім часом виникли докази, які вказують на позитивну роль вітаміну D, включаючи проліферацію та диференціацію нормальних та ракових клітин, серцево-судинну функцію та імуномодуляцію. Дефіцит вітаміну D особливо продемонстрований у хворих на АІТ. У пацієнтів з АІТ виявлено нижчий рівень вітаміну D, ніж у осіб з контрольної групи, і повідомляється про зворотну залежність вмісту сироваткового вітаміну D від титру антитіл до ТПО/Tg. Адекватне споживання селену є життєво важливим у районах дефіциту/надлишку йоду, а в регіонах із низьким споживанням селену може бути доцільним додавання 50–100 мкг/день селену. Міо-інозитол та селен здатні відновити еутиреоїдний стан, а також покращити самопочуття у хворих на АІТ із субклінічним гіпотиреозом. З огляду також на безпеку використання цих двох молекул, відсутність побічних ефектів комбінацію міо-інозиту та селену можна вважати дуже ефективною та безпечною терапією для лікування АІТ.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; йод; залізо; селен; вітамін D; міо-інозитол

Chandanvir Saini

Warrnambool Medical Clinic, Lyndoch, Australia

Аутоиммунный тиреоидит и пищевые факторы

Резюме. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) считается самым распространенным аутоиммунным заболеванием. В настоящее время признано, что генетическая восприимчивость, факторы окружающей среды и иммунные расстройства способствуют его развитию. Что касается пищевых факторов, данные свидетельствуют о высоком уровне потребления йода, дефиците селена и железа с потенциальной значимостью статуса витамина D. Для выяснения роли факторов питания в риске, патогенезе и лечении АИТ использованы источники PubMed относительно йода, железа, селена, витамина D, мио-инозитола и лечения АИТ. Хроническое воздействие чрезмерного потребления йода индуцирует аутоиммунный тиреоидит отчасти потому, что йодированный тиреоглобулин (Tg) более иммуногенный. Селенопротеины необходимы для поддержания функционального состояния щитовидной железы. Существуют данные рандомизированных контролируемых исследований, что селен/селенопротеины могут уменьшить титры антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у больных гипотиреозом и послеродовым тиреоидитом. У больных АИТ часто наблюдается дефицит железа, поскольку аутоиммунный гастрит, который ухудшает всасывание железа, является

довольно частым сопутствующим заболеванием. В последние годы возникли доказательства, указывающие на положительную роль витамина D, включая пролиферацию и дифференциацию нормальных и раковых клеток, сердечно-сосудистую функцию и иммуномодуляцию. Дефицит витамина D особенно продемонстрирован у больных АИТ. У пациентов с АИТ обнаружен более низкий уровень витамина D, чем у лиц из контрольной группы, и сообщается об обратной зависимости содержания сывороточного витамина D от титра антител к ТПО/Tg. Адекватное потребление селена является жизненно важным в районах дефицита/избытка йода, а в регионах с низким потреблением селена может быть целесообразным добавление 50–100 мкг/день селена. Мио-инозитол и селен способны восстановить эутиреоидное состояние, а также улучшить самочувствие у больных АИТ с субклиническим гипотиреозом. Принимая во внимание также безопасность использования двух молекул, отсутствие побочных эффектов, комбинацию мио-инозитола и селена можно считать очень эффективной и безопасной терапией для лечения АИТ.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; йод; железо; селен; витамин D; мио-инозитол

Peter N. Taylor, John H. Lazarus

Thyroid Research Group, Systems Immunity Research Institute, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK

Гіпотиреоз у вагітних (друкується скорочено)

Продовження. Початок див. на суперобкладинці

Резюме. Гіпотиреоз часто зустрічається в жінок репродуктивного віку й зазвичай асоціюється з несприятливими акушерськими наслідками. При вагітності в організмі виникають додаткові вимоги до функції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, і в жінок з нормальною тиреоїдною функцією до вагітності резерв щитоподібної залози під час вагітності може бути недостатнім, особливо в жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози. Для лікування гіпотиреозу застосовується левотироксин. Якщо жінка приймала левотироксин до вагітності, то під час вагітності зазвичай є необхідність у збільшенні його дози. У деяких країнах проводиться скринінг захворювань щитоподібної залози під час вагітності, хоча на даний час це є предметом серйозних дискусій у тиреоїдології.

Ключові слова: гіпотиреоз; вагітність; левотироксин; скринінг; тиреопероксидаза; йод

Класифікація та епідеміологія патології щитоподібної залози

Явний гіпотиреоз під час вагітності діагностується, якщо рівень ТТГ перевищує референтні значення, характерні для вагітності, а рівень FT_4 нижче від норми. Жінки, які приймали левотироксин раніше, становлять близько 1 % з усіх вагітних, а вперше виявлений явний гіпотиреоз зустрічається приблизно в 0,2–0,6 % вагітних [16, 22]. Лікування даної патології є обов'язковим, оскільки захворювання асоціюється із серйозними несприятливими акушерськими наслідками й порушенням розвитку плода. Однак частіше зустрічаються більш легкі форми гіпофункції щитоподібної залози — субклінічний гіпотиреоз (рівень ТТГ вище від референтного діапазону для вагітних, але рівень FT_4 у межах норми) та ізольована гіпотироксинемія (ІГ; нормальний рівень ТТГ при FT_4 у найнижчому 2,5% референтному діапазоні). Субклінічний гіпотиреоз з підвищеним рівнем ТТГ і нормальним FT_4 має місце у 18 %. Спостережні дослідження показали, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з несприятливими наслідками вагітності, але не впливає на розвиток нервової системи плода. Навпаки, ІГ асоціюється з несприятливими наслідками щодо IQ і поведінкових функцій майбутньої дитини, але менш стійкі асоціації спостерігаються щодо результатів вагітності.

Явний гіпотиреоз

Явний гіпотиреоз неодноразово асоціювався зі значним несприятливим впливом на акушерські результати й розвиток нервової системи плода. Несприятливі акушерські результати включають загибель плода, пе-

редчасні пологи, низьку масу тіла при народженні й прееклампсію [22, 23].

За результатами великого дослідження «випадок — контроль» у дітей, які народилися від жінок з явним гіпотиреозом, IQ знижений на сім пунктів порівняно з дітьми, які народилися в жінок з нормальною функцією щитоподібної залози [24]. Варто зазначити, що в жінок з адекватно лікованим гіпотиреозом ризик ускладнень вагітності не вище, ніж у жінок без тиреоїдної патології, на відміну від жінок, у яких гіпотиреоз не лікували. Це свідчить про те, що тиреоїдний статус є явно оборотним фактором ризику несприятливих акушерських результатів.

Субклінічний гіпотиреоз

Численні дослідження показали, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з несприятливими наслідками вагітності, аналогічно до явного гіпотиреозу, але ефекти ризику менш значні. Як продемонстрував мета-аналіз субклінічного гіпотиреозу, статистично вірогідними для несприятливих результатів з 95% довірчими інтервалами (ДІ) були: співвідношення шансів (СШ) невиношування вагітності = 1,90 (95% ДІ 1,59–2,27) і СШ = 2,01 (95% ДІ 1,66–2,44), СШ передчасних пологів = 1,20 (95% ДІ 0,97–1,50), СШ обмеження росту = 1,40 (95% ДІ 0,64–2,80), СШ прееклампсії = 1,70 (95% ДІ 1,10–2,64) і СШ гестаційного діабету = 1,40 (95% ДІ 0,64–2,80) [25]. Проблемою в оцінці цих даних є те, що в багатьох дослідженнях субклінічний гіпотиреоз визначався по-різному. Очевидно, що субклінічний гіпотиреоз не асоціюється з несприятливими нейроповедінковими розладами в потомства.

Ізольована гіпотироксинемія

Спочатку ІГ вважалася специфічним для вагітності захворюванням, що відображає стан легкої недостатності йоду. Однак тепер дане переконання ставиться під сумнів, тому що ІГ виявляється і в регіонах з достатнім йодним забезпеченням. До інших чинників ризику ІГ належать рівень заліза, індекс маси тіла й плацентарні ангіогенні фактори [1]. ІГ асоціювалася з порушенням розвитку [26], затримкою мовлення [27], аутизмом [28] і синдромом дефіциту уваги/гіперактивності [29] у майбутньої дитини. На відміну від субклінічного гіпотиреозу ІГ не завжди асоціювалася з несприятливими акушерськими наслідками.

Автоімунний тиреоїдит

Анти-ТРОАб виявляються приблизно в 10 % здорових вагітних жінок. Цей показник є маркером аутоімунної патології щитоподібної залози й основним фактором ризику дисфункції щитоподібної залози при вагітності й у післяпологовому періоді. Навіть у жінок з еутиреозом позитивний аналіз на ТРОАб асоціюється з передчасними пологами й загибеллю плода, хоча точний механізм залишається неясним [30, 31]. В одному рандомізованому контрольованому дослідженні було показано, що застосування левотироксину знижує ризик загибелі плода й передчасних пологів в еутиреоїдних ТРОАб-позитивних жінок [32]. У більш пізньому дослідженні не вдалося встановити позитивний вплив на ризик загибелі плода, але було виявлено зменшення частоти передчасних пологів [33]. Жінки з позитивним результатом аналізу на ТРОАб мають підвищений ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних з порушенням функції щитоподібної залози. Взаємодія позитивного ТРОАб з більш високими рівнями ТТГ означає, що цей ризик істотно підвищений у хворих, у яких ТТГ підвищений або знаходиться на верхній межі нормального діапазону. Нещодавно проведене дослідження TABLET не продемонстрував явної переваги левотироксину в еутиреоїдних жінок з позитивним результатом аналізу на ТРОАб щодо частоти народження живої дитини [34].

Дослідження лікування левотироксином у жінок з граничною функцією щитоподібної залози

Усі ендокринні й акушерські спільноти рекомендують лікувати явний гіпотиреоз у вагітних, хоча останнім часом досліджень у цій галузі не проводилося через неетичність наявності контрольної групи. На сьогодні в трьох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях вивчалися ефекти скринінгу й лікування граничної гіпофункції щитоподібної залози під час вагітності: це дослідження Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) [35], дослідження Casey і співавт. [36] і недавнє дослідження Nazarpour і співавт. [33]. Дослідження Nazarpour було зосереджене на передчасних пологах і продемонструвало, що левотироксин може знизити ризик передчасних пологів в осіб з рівнем ТТГ понад 4,0 мОд/л (відносний ризик 0,38; 95% ДІ 0,15–0,98; $P = 0,04$) [33]. IQ потомства в цьому дослідженні

не оцінювався. У двох інших великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, CATS [35] і дослідженні Casey і співавт. [36], вивчали вплив скринінгу й лікування гранично низької функції щитоподібної залози під час вагітності на IQ потомства і результати вагітності. У жодному дослідженні не виявлено будь-яких позитивних ефектів лікування на IQ потомства [35, 36]. Причинами такого результату вважають пізній початок лікування (особливо в дослідженні Casey і співавт.) і ранній вік дітей при оцінці IQ (особливо в дослідженні CATS). Варто підкреслити, що розвиток нервової системи має вирішальне значення в перші 12 тижнів вагітності. Подальший аналіз дослідження CATS не виявив очевидної користі від лікування у віці 9 років, хоча цей аналіз проводився лише в підгрупі. Період спостереження в дослідженні CATS також продемонстрував, що надмірне застосування левотироксину може збільшити ризик розвитку аутизму [37]. Пізніший аналіз більшого числа даних і більшої когорти учасників дослідження CATS (включно з особами з еутиреозом) показав, що лікування левотироксином вірогідно знижує ризик викидня/мертвонароджень [37]. Аналогічно в іншому проспективному дослідженні було встановлено, що левотироксин знижує ризик викидня й передчасних пологів [32]. Однак у дослідженні Casey і співавт. не спостерігалось позитивного впливу левотироксину на акушерські результати, хоча, знову ж таки, це може бути обумовлено пізнім початком лікування [36].

Лікування раніше встановленого гіпотиреозу у вагітних

Приблизно 1 % вагітних приймають левотироксин до вагітності. У жінок, яким призначили левотироксин до вагітності, при первинній оцінці функції щитоподібної залози під час вагітності показники часто бувають субоптимальними [38], і це може асоціюватися з підвищенням ризиком викидня [38]; тому в ідеалі оптимізація функції щитоподібної залози повинна відбуватися до зачаття [39]. Жінкам дітородного віку, які приймають левотироксин, слід повідомити про необхідність збільшення дози левотироксину на 30–50 %, як тільки буде підтверджена вагітність. Один з підходів полягає в тому, щоб 2 дні на тиждень приймати подвоєну звичайну дозу левотироксину [40]. Слід зазначити, що при післяопераційному або постаблятивному гіпотиреозі потрібне більше збільшення дози. Жінки, які приймають левотироксин, також повинні знати про важливі лікарські взаємодії з препаратами заліза й інгібіторами протонної помпи, які можуть погіршити абсорбцію левотироксину. До інших препаратів, що збільшують кліренс левотироксину, належать карбамазепін, рифампіцин і вальпроат. Якщо явний гіпотиреоз діагностується вперше під час вагітності, ми рекомендуємо починати з дози 2 мг/кг/добу залежно від маси тіла.

Під час вагітності необхідний ретельний моніторинг функції щитоподібної залози. Ми рекомендуємо перевіряти стан функції щитоподібної залози на початку першого триместру й потім кожні 4–6 тижнів. В ідеалі слід прагнути до рівня ТТГ менше за 2,5 мОд/л у першому триместрі і менше за 3 мОд/л у більш пізні

періоди вагітності. Слід прагнути до того, щоб рівень FT₄ не був занадто високим і перебував у верхній половині контрольного діапазону. Є деякі докази того, що надмірна замісна терапія левотироксином може посилювати симптоми дефіциту уваги/гіперактивності, а співвідношення між FT₄ і IQ має U-подібну форму з низьким-нормальним і високим-нормальним FT₄, що асоціюються з більш низьким IQ [26]. Після пологів ми пропонуємо повернути дозу левотироксину, яку пацієнтка приймала до зачаття, і повторно перевірити функцію щитоподібної залози через 6 тижнів після пологів.

Скринінг тиреоїдної функції і лікування гіпотиреозу під час вагітності

Необхідність тотального скринінгу щитоподібної залози під час вагітності залишається предметом дискусій [2]. Оскільки в даний час все ще неясно, який поріг ТТГ слід використовувати для призначення лікування порушень функції щитоподібної залози під час вагітності і чи повинен бути диференційований поріг,

заснований на рівні ТРО. Однак очевидно, що регулярне обстеження функції щитоподібної залози допоможе встановити точніші порогові значення для призначення лікування. Поточне керівництво АТА враховує потенціал ТРОAb, але не дає рекомендацій на користь або проти універсального скринінгу щитоподібної залози [17]. Але це не завадило деяким країнам, включно з Іспанією, Китаєм і Польщею, впровадити у себе універсальний скринінг щитоподібної залози. Проте вважається, що цільове обстеження слід проводити жінкам з високим ризиком патології щитоподібної залози [17, 43]. До цієї категорії належать жінки з наявністю захворювань щитоподібної залози до вагітності, жінки з видимим зобом, з наявністю симптомів гіпо- або гіпертиреозу, особи із сімейним анамнезом патології щитоподібної залози, пацієнти із цукровим діабетом 1-го типу або іншими аутоімунними захворюваннями в анамнезі, включаючи позитивний аналіз на тиреоїдні антитіла, жінки, у яких в анамнезі було безпліддя або загибель плода. Однак при такому цільовому підході буде упущена приблизно одна третина жінок із серйоз-

Таблиця 1. Фізіологічні зміни функції щитоподібної залози під час вагітності

Фізіологічні зміни	Вплив на результати дослідження функції щитоподібної залози	Вплив отриманих даних на інтерпретацію результатів дослідження функції щитоподібної залози
↑ тироксинзв'язуючого глобуліну	↑ сироваткових концентрацій загального T ₃ і T ₄	Загальний рівень гормонів щитоподібної залози може вводити в оману. Потрібно орієнтуватися на рівні вільних гормонів щитоподібної залози
↑ секреції хоріонічного гонадотропіну людини	↑ вільного T ₄ і ↓ ТТГ	Високий рівень хоріонічного гонадотропіну людини може викликати гестаційний тиреотоксикоз. Зазвичай в цьому випадку потрібне тільки симптоматичне лікування, але слід відрізнити цей стан від патології щитоподібної залози. Можливо порушення відповіді в жінок з позитивним результатом тесту на антитіла до ТРО
↑ екскреції йоду	↓ продукції тиреоїдних гормонів у регіонах з йододефіцитом	Необхідно пам'ятати про дефіцит йоду й забезпечити його оптимальне надходження в організм, в ідеалі до зачаття
↑ об'єму плазми	↑ розмір пулу T ₃ і T ₄	
Підвищення активності плацентарної 5-дейодинази 3-го типу (дейодування внутрішнього кільця)	↑ розпад T ₃ і T ₄	Може частково пояснити підвищення вимог до тиреоїдної функції під час вагітності
Збільшення щитоподібної залози (у деяких жінок)	Підвищений рівень тиреоглобуліну	Невеликий зоб часто зустрічається під час вагітності, але може бути ознакою гіпофункції щитоподібної залози, тому слід перевірити її функцію

Примітка: таблиця з дозволу авторів взята й адаптована зі статті Lazarus J.H. Thyroid function in pregnancy. Br. Med. Bull. 2011. 97. 137-48. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq039>.



Рисунок 1. Вплив вагітності на функцію щитоподібної залози

ною дисфункцією щитоподібної залози [44]. Цей підхід до скринінгу тільки жінок з високим ризиком підданий подальшим сумнівам, оскільки загальний скринінг щитоподібної залози під час вагітності здається економічно більш ефективним.

Висновки

Незважаючи на недостатній обсяг знань щодо фізіології щитоподібної залози при вагітності й наслідків її дисфункції, необхідні подальші дослідження, зокрема проспективні дослідження раннього скринінгу функції щитоподібної залози у вагітних з оцінкою акушерських результатів і впливу на розвиток плода. Також необхідні постійна інформаційна кампанія щодо необхідності достатнього забезпечення організму йодом під час вагітності й оцінка факторів, що впливають на ендокринні функції. У сучасній практиці необхідно терміново оптимізувати моніторинг функції щитоподібної залози на ранніх термінах вагітності.

Список літератури

1. Korevaar T.I.M., Medici M., Visser T.J. et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. 13(10). 610-22.
2. Taylor P.N., Zouras S., Min T. et al. Thyroid screening in early pregnancy: pros and cons. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 626.
3. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocr. Rev.* 2009. 30(4). 376-408.
4. Zimmermann M.B., Gizak M., Abbott K. et al. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3(9). 672-4.
5. Taylor P., Vaidya B. Iodine supplementation in pregnancy: is it time? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2016. 85(1). 10-4.
6. Zimmermann M.B. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. 89(2). 668S-72S.
7. Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M. et al. Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 170(1). R1-15.
8. Taylor P.N., Razvi S., Pearce S.H. et al. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(9). 3562-71.
9. Bath S.C., Steer C.D., Golding J. et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013. 382(9889). 331-7.
10. Gowachirapant S., Jaiswal N., Melse-Boonstra A. et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5(11). 853-63.
11. Bellanger M., Demeneix B., Grandjean P. et al. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(4). 1256-66.
12. Taylor P.N., Okosieme O.E., Murphy R. et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(11). 4291-8.
13. Brent G.A. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1997. 40(1). 3-15.
14. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14(5). 301-16.
15. Korevaar T.I., Steegers E.A., Pop V.J. et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. 102(1). 69-77.
16. Medici M., Korevaar T.I., Visser W.E. et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin. Chem.* 2015. 61(5). 704-13.
17. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017. 27(3). 315-89.
18. Stricker R., Echenard M., Eberhart R. et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. 157(4). 509-14.
19. Korevaar T.I., Medici M., de Rijke Y.B. et al. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(9). 3678-86.
20. Korevaar T.I., de Rijke Y.B., Chaker L. et al. Stimulation of thyroid function by human chorionic gonadotropin during pregnancy: a risk factor for thyroid disease and a mechanism for known risk factors. *Thyroid.* 2017. 27(3). 440-50.
21. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016. 26(10). 1343-421.
22. Krassas G.E., Poppe K., Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010. 31(5). 702-55.
23. van den Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A. et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2011. 17(5). 605-19.
24. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341(8). 549-55.
25. Velasco I., Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur. J. Endocrinol.* 2018. 178(1). D1-12.
26. Korevaar T.I., Muetzel R., Medici M. et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. 4(1). 35-43.
27. Henrichs J., Bongers-Schokking J.J., Schenk J.J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(9). 4227-34.
28. Roman G.C., Ghassabian A., Bongers-Schokking J.J. et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann. Neurol.* 2013. 74(5). 733-42.
29. Vermiglio F., Lo Presti V.P., Moleti M. et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89(12). 6054-60.

30. Korevaar T.I., Schalekamp-Timmermans S., de Rijke Y.B. et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(11). 4382-90.
31. Thangaratinam S., Tan A., Knox E. et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011. 342. d2616.
32. Negro R., Formoso G., Mangieri T. et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(7). 2587-91.
33. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(2). 253-65.
34. Dhillon-Smith R.K., Middleton L.J., Sunner K.K. et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380(14). 1316-25.
35. Lazarus J.H., Bestwick J.P., Channon S. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2012. 366(6). 493-501.
36. Casey B.M., Thom E.A., Peaceman A.M. et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376(9). 815-25.
37. Bartalena L., Fliers E., Hellen N. et al. Meeting abstracts from the 64th British Thyroid Association Annual Meeting. *Thyroid Res.* 2017. 10(1). 2.
38. Taylor P.N., Minassian C., Rehman A. et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(10). 3895-902, jc20141954.
39. Okosieme O.E., Khan I., Taylor P.N. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018. 89(3). 269-79.
40. Yassa L., Marqusee E., Fawcett R. et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(7). 3234-41.
41. Wilson J., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 1968. p. 34. Public health papers. 2011.
42. Dosiou C., Barnes J., Schwartz A. et al. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(5). 1536-46.
43. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(8). 2543-65.
44. Vaidya B., Anthony S., Bilous M. et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(1). 203-7.

Оригінал статті надрукований
у *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2019. 48. 547-556
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.010> ■

Peter N. Taylor, John H. Lazarus
Thyroid Research Group, Systems Immunity Research Institute, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK

Hypothyroidism in Pregnancy

Abstract. Hypothyroidism is common in women of child-bearing age and commonly associated with adverse obstetric and offspring outcomes. Pregnancy places substantial additional demands on the thyroid axis and women who have normal thyroid function before pregnancy may have insufficient reserve for pregnancy, especially those with autoimmune thyroid disease. Levothyroxine is the treat-

ment of hypothyroidism; in women established on levothyroxine before pregnancy doses usually need increasing. Screening for thyroid disease in pregnancy is being undertaken in some countries, although this is a major debate in thyroidology at present.

Keywords: hypothyroidism; pregnancy; levothyroxine; screening; TPO; iodine

Peter N. Taylor, John H. Lazarus
Thyroid Research Group, Systems Immunity Research Institute, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK

Гипотиреоз у беременных

Резюме. Гипотиреоз часто встречается у женщин репродуктивного возраста и обычно ассоциируется с неблагоприятными акушерскими исходами. При беременности у организма возникают дополнительные требования к функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, и у женщин с нормальной тиреоидной функцией до беременности резерв щитовидной железы во время беременности может быть недостаточным, особенно у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Для лечения гипотирео-

за применяется левотироксин. Если женщина принимала левотироксин до беременности, то во время беременности обычно есть необходимость в увеличении его дозы. В некоторых странах проводится скрининг заболеваний щитовидной железы во время беременности, хотя в настоящее время это является предметом серьезных дискуссий в тиреоидологии.

Ключевые слова: гипотиреоз; беременность; левотироксин; скрининг; тиреопероксидаза; йод

N.M. Kobyljak¹, Ludovico Abenavoli², G.P. Pavlenko³, Yu.I. Komisarenko¹
¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² University "Magna Graecia", Germaneto, Italy

³ Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis

Abstract. The worldwide prevalence of obesity more than doubled between 1980 and 2014. The most frequent cause, which leads to the obesity development, is an imbalance between energy intake and expenditure. In this complex process, genetic susceptibility, environmental and lifestyle factors are involved. The gut microbiota is a part of a complex network. Numerous studies have shown that the gut microbiota interacts with the host metabolism and plays an important role in various processes. The core gut microbial profile mainly embodies bacteria, belonging to the Gram-positive Firmicutes and the Gram-negative Bacteroidetes. An increase in gut Firmicutes/Bacteroidetes ratio is detected in obese patients and during high-fat diet consumption in human and animal studies. Strains belonging to the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are commonly used as probiotics and are most studied for the treatment and prevention of obesity-associated disorders. Moreover, several potential bacterial candidates, such as *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri*, *Roseburia* or *Ruminococcus*, have been identified and novel mechanisms of action intervening their positive effects for obesity have been elucidated. Consequently, the gut microbiota is gaining significant research interest in relation to obesity and associated metabolic disorders in an attempt to better understand the etiology of obesity and potentially new methods of its prevention and treatment. However, traditional culture methods are very limited for identifying microbes. With the application of molecular biologic technologies, especially metagenomic next-generation sequencing, progress has been made in the study of the human intestinal microbiome.

Keywords: *Akkermansia muciniphila*; *Faecalibacterium prausnitzii*; gut microbiota; insulin resistance; metagenomics; obesity; *Roseburia*; *Ruminococcus*; *Prevotella copri*; probiotics; review

Introduction

Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health. The worldwide prevalence of obesity more than doubled between 1980 and 2014 and for today World Health Organization has declared obesity a global epidemic and took it under control [1, 2]. In 2014, more than 1.9 billion adults older than 18 years (39 %) were overweight. Overall, about 13 % or 600 million of this adult population (11 % of men and 15 % of women) were obese [3]. Overweight and obesity cause a number of diseases, namely, cardio-

vascular diseases [4], type 2 diabetes mellitus (T2DM) [5], dyslipidemia [6], premature death, hepatobiliary disease (non-alcoholic fatty liver disease, gallbladder dyskinesia, cholelithiasis) [7, 8] and a number of cancers [9, 10]. Diabetes mellitus is a chronic disease that alters the metabolism of carbohydrates, proteins, and fats, which is caused by inability of β -cells to secrete insulin or failure of peripheral cells to respond normally to insulin [11]. In recent decades, the incidence of diabetes mellitus has increased worldwide and according to the International Diabetes Federation, 8.8 % of the world's population

(~ 425 million) had this disease in 2017, which is estimated to reach 628.6 million in 2045 [12]. It will have a profound impact on the quality of life, economic costs and demand for health care.

The most frequent cause, which leads to the obesity development, is a imbalance between energy intake and expenditure [13]. Obesity is associated with T2DM and insulin resistance, which is due to the increased secretion of unsaturated fatty acids from adipose tissue [11]. In general, various factors (genetics, lack of physical activity, and obesity) play an important role in the development of T2DM, but the change in gut microbiota is a new and important factor that is associated with increased metabolic disorders, such as obesity and associated diseases [14, 15].

The complex interaction between intestinal microbiota and the host organism has been investigated for over 100 years. Approval of the germ theory of disease led to an original classification of some human disorders, which are caused by microbes, inclusive of conditions that were ultimately going to be revised as non-infectious [16]. The term “microbiome” was first coined by Lederberg in 2001 and refers to all microbes that have been colonized in humans and their genes [17]. It is estimated that about 100 trillion microbes colonize the body of an adult, they are often present in the gastrointestinal tract, so resistant microorganisms in it are collectively referred to as intestinal microbiota [18]. The composition of microbial populations varies throughout the gastrointestinal tract. In the small intestine, aerobic and facultative anaerobes predominate and rapidly metabolize simple carbohydrates, while bacteria in the ileum can break down complex carbohydrates. The colon contains large amounts of anaerobic bacteria that are involved in the fermentation of indigestible fiber in the diet and the conjugation of bile acids [19]. In general, microbiota of mammals is mainly composed of 4 types of phyla, including *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Proteobacteria*, which represent the largest population of the microbiota [18]. And it works in harmony with the host body and provides the conditions for the host to perform important actions that it has not been able to perform alone, so they are vital for the host metabolism and regulation of its physiological conditions [20, 21].

Microbiota and host metabolism

The gut microbiota is a part of a complex network. Numerous studies have shown that the gut microbiota interacts with the host metabolism and plays an important role in various functions, including the following: key compound in the immune system, protection against pathogens, regulation of intestinal hormone secretion, regulation of gastrointestinal nerve function, synthesis of vitamins K, B₁₂, folate, production of short-chain fatty acids (SCFAs) through fermentation of indigestible carbohydrates, and breaking down toxins and drugs [22]. Microbiota affects intestinal peristalsis as well as the expression of various host genes involved in the regulation of metabolism, angiogenesis, mucosal barrier function, the development of the enteric nervous system, and the maturation of mucosal immunity [23].

Intestinal bacteria also produce many types of signaling molecules, such as low-molecular weight compounds. These products can turn on and turn off host genes, pathogenic genes, and microbial metabolism [24]. The intestinal microbiota is also involved in the fat deposition, regulates glucose, lipid, and energy homeostasis via activating the FXR and TGR5 nuclear receptors [25].

Gut bacteria digest fibers in complex plant polysaccharides to SCFAs, such as acetate, propionate and butyrate, which vary in ratio from 3 : 1 : 1 to 10 : 2 : 1, that play a role as a source of energy and regulate food and energy intake [26, 27]. Acetate and propionate enter the bloodstream and are removed by the liver and peripheral organs, where they are used as substrates for gluconeogenesis and lipogenesis. Butyrate is used in colonocytes, goblet and mast cells to energize cellular metabolism, regulates apoptosis, cell differentiation, chemical modifications of nuclear proteins, and nucleic acid [28]. In addition, SCFAs can generate a wide range of cellular responses through G protein-coupled receptors — GPR41 and GPR43 [29]. SCFAs bind to these receptors can stimulate the secretion of GLP-1, GLP-2, and Y-peptide [30].

Gut microbiota composition in obesity

Analysis of data from the PubMed database shows that research in the field of gut microbiota has developed rapidly over the past 20 years. The first document on the keywords “gut microbiota and obesity” in the PubMed database was posted in 2004. In that study, scientists showed that conventionalization of adult GF C57BL/6 mice with a normal microbiota harvested from the cecum of conventionally raised animals produced a 60% increase in total body fat content, adipocyte hypertrophy, and insulin resistance within 14 days despite a reduced food intake [31]. And already in 2005, an extensive metagenomic study of the gut was conducted by Eckburg et al. This analysis helped in entire genomic germ profiles formation [32].

Based on molecular phylogeny, the analysis of 16S ribosomal RNA sequences of all microorganisms detected in the human intestinal tract showed the presence of three main domains — bacteria, eukarya, and archaea. When analyzing the microbiota of fecal bacteria, two main phylogenetic lines were identified: *Firmicutes* and *Bacteroidetes* [20, 33]. An increment in the ratio of *Firmicutes*/*Bacteroidetes* was confirmed in obese mice compared to those with normal weight [34, 35]. An effect of different types of bacteria on weight loss and other metabolic parameters has been recently analyzed. The significant upshot was revealed for *Lactobacillus* and/or *Bifidobacterium* strains [36].

It has been shown that the use of additional bacteria has a positive correlation with glucose and lipid levels and helps reduce body weight and chronic systemic inflammation [37]. According to another research, lyophilized probiotic strains of bacteria showed a promising result. Specifically, decreased visceral fat levels, levels of adiponectin, leptin in adipose tissue, and total lipid metabolism alterations have been shown in obese rats treated with multistrain lyophilized or alive bacteria [38–41].

Some studies have found no correlation between the abundance of major groups of human colonic bacteria,

including *Bacteroidetes*, and body mass index. But the data obtained suggested a specific effect of several phyla or genera on obesity [42]. Additionally, a notable study was conducted by Kalliomäki et al., where the ratio of gut microbiota in infancy was shown to be a probable prerequisite for overweight. *Bifidobacteria* amount was shown to be higher in normal-weight children than in obese ones, while reduced levels of *S.aureus* were observed at normal weight [43].

Novel strains associated with obesity

Akkermansia muciniphila

Akkermansia muciniphila is a species present in fecal specimens of healthy individuals and is one of the dominant bacteria in the gut microbiome closely linked to the progression of obesity [44]. *A.muciniphila* comprises up to 4 % of fecal microbiota, centrally involved in controlling fat storage and glucose homeostasis, this bacterium stimulates the mucosal-microbial networks and thus creates a complete intestinal barrier and influences the formation of immunity [45]. Besides, *A.muciniphila* and its metabolite propionate stimulated expression of fasting-induced adipose factor, G protein-coupled receptor 43, histone deacetylases, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma, important regulators of transcription factor regulation, cell cycle control, *lipolysis* and satiety [46]. In preclinical and clinical studies, it was confirmed that in the case of obesity and metabolic syndrome, the amount of *A.muciniphila* was significantly diminished. Therefore, it can be assumed that *A.muciniphila* may become the next-generation therapeutic agent [47]. Wu et al. showed a positive effect of *A.muciniphila*^{sub} on body weight, the level of glucose, and the facilitation of the memory decay caused by a high-fat diet (HFD) in mice [48].

Depommier et al. demonstrated that people who were overweight and had T2DM or hypertension had a low abundance of *A.muciniphila*. The experimental application of *A.muciniphila* during 3 months in obese individuals was shown to promote increased cell sensitivity to insulin, a reduction of insulinemia, cholesterol level, and inflammatory markers. Interestingly, the use of *A.muciniphila* did not affect the correlation between the composition of the bacteria of the gut microbiome [49]. Similar results were observed by Kim et al., who studied the impact of intestinal *A.muciniphila* on non-alcoholic fatty liver disease. They have shown that administration of *A.muciniphila* decreased serum triglyceride, alanine aminotransferase, and IL-6 levels and normalized the bacterial organization of the gut microbiome in HFD mice [50].

Prevotella copri

The *Bacteroidetes* phylum is the second most populous in the human gut after *Firmicutes* (Gram-positive) [51]. *Prevotella copri* is a succinate-producing bacterium, where succinate plays the role of substrate for intestinal gluconeogenesis [52]. Intestinal gluconeogenesis indeed is a gut function initiating various metabolic benefits by generating a gut-brain nervous signal that positively interferes in energy homeostasis and glucose control [53].

Hamilton et al. demonstrated that one week after the beginning of the HFD, paracellular permeability was increased, IL-10 expression and *Clostridia* abundance were decreased. After 6 weeks of HFD, the expression of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β was ameliorated. In obese rats, the dominant species of intestinal microbiota were *Lactococcus* and *Bacteroides*, and in chow-fed rats — the *Clostridiaceae* and *Prevotella* [54]. In pediatric patient with non-alcoholic fatty liver disease, a high abundance of *Prevotella copri* was associated with severe liver fibrosis (F3) [55].

Péan et al. showed how bariatric surgery affected the glucose homeostasis in a model of spontaneously occurring type 2 diabetes in rats (Goto-Kakizaki rats). After bariatric surgery, glucose tolerance and alteration in the gut microbiome were found to be caused by significant enrichment of caecal *Prevotella copri* [56].

Recently, 2 very interesting studies, which reported opposite data, were published. De Vadder et al. have shown that fiber-enriched diet is associated with increased succinate synthesis and thereby improve glucose tolerance and insulin sensitivity [52]. Moreover, similar changes in metabolic parameters were observed in HFD mice after colonization with *Prevotella copri* and disappeared in glucose-6-phosphatase (–/–) knockout; glucose-6-phosphatase is a specific intestinal epithelial rate-limiting enzyme that regulates gluconeogenesis [52]. On the other hand, Pedersen et al. the same year received the opposite results. The researchers found a positive relationship between *Prevotella copri* and serum metabolomics in patients with insulin resistance, which is characterized by elevated levels of branched-chain amino acids. To confirm this association between *Prevotella copri* and impaired glucose metabolism, probiotic or placebo were administered to HFD animals. *Prevotella copri* has been shown to increase glucose intolerance, total level of branched-chain amino acids in serum and reduce insulin sensitivity [57].

Christensenella minuta

As it is known, *Christensenella minuta* is a Gram-negative bacterium, which is associated with the weight loss. To investigate the impact of host genes on the formation of intestinal microbiota, more than 1,000 fecal samples of microbiota obtained from twins were studied. Many microbial taxa have been identified, the number of which was influenced by host genetics, but the most hereditary taxon was the family *Christensenellaceae*. Furthermore, *Christensenellaceae* was present in greater numbers in people with a low body mass index. Moreover, the injection of cultured bacteria *C.minuta* to germ-free mice is associated with a decrease in weight gain [58]. Gut bacteria from fat mice, when transplanted to genetically lean mice, transform the lean phenotype to obesity-associated one [59, 60]. Subsequent studies demonstrated that skinny germ-free mice plump up on receiving a fecal transplant from a human donor implying that the bacteria help the recipient digest and metabolize more efficiently [59–61]. But if the fecal transplant of the human donor was supplemented with *C.minuta*, the recipient mice were thinner indicating anti-obesity effect [62].

Faecalibacterium prausnitzii

Faecalibacterium prausnitzii is a Gram-positive, anaerobic bacterium that is one of the most numerous and important in the human gut microbiota. *F. prausnitzii* is one of the main butyrate producers in the healthy human gut. Studies have been performed to change the amount of *F. prausnitzii* in obese individuals. For example, Balamurugan et al. have compared the fecal samples of obese and lean children from south India. They showed that in the case of obesity, there were no significant differences between the two groups in fecal levels of *Prevotella*, *Bifidobacterium* species, *L. acidophilus* group, or *Eubacterium rectale*. However, the level of *F. prausnitzii* was significantly higher in obese children than in non-obese participants [63].

Feng et al. tried to find out whether the number of *F. prausnitzii* depends on gender and obesity. When comparing fecal samples of the obese group and lean individuals, there were no significant differences in the number of *F. prausnitzii*. However, gender affected the number of bacteria, with a lower level of fecal *F. prausnitzii* in men as compared to women. It can be concluded that in future studies of *F. prausnitzii*, the gender-specific effect must be taken into account [64]. Remely et al. determined how weight loss affects the abundance of *F. prausnitzii* before, during, and after the HFD. It has been shown that after the diet and weight loss, the number of bacteria, such as *Archaea*, *A. muciniphila*, *Clostridium* and *F. prausnitzii*, increased significantly [65].

Hippe et al. found that *F. prausnitzii* was present in different phylotypes in conditions of obesity, T2DM and in normal-weight patients. The lowest content of *F. prausnitzii* was in a group with T2DM and the highest — in a group with normal weight [66].

To test the hypothesis whether the gut microbiota is related to age and obesity, Del Chierico et al. have studied the microbiota profiles in obese adults and adolescents and compared it with samples obtained from normal-weight individuals. It was determined that the composition of intestinal microbiota is different in obese adolescents and adults: the former had high levels of *Actinobacteria*, and the latter — high *Bacteroidetes* amount. A negative correlation was found between the age, body mass index and *F. prausnitzii* abundance [67].

Ruminococcus

Ruminococcus is a genus of bacteria in the class Clostridia. They are anaerobic, Gram-positive gut microbes. *Ruminococcus* breaks down cellulose (with the formation of methane), accumulates a reserve iodophilic polymer of glucose in the cytoplasm. In 2016, Togo et al. described a new bacterium species, *Ruminococcus phoceensis* strain AT10 (CSUR = P2086, DSM = 100837), which was isolated from the feces of a 37-year-old woman from Marseille, France, with morbid obesity before bariatric surgery. Bacterial cells were Gram-positive, rod-shaped, and polymorphic, ranging 0.2–0.5 × 1.2–1.5 μm by electron microscopy. Strain AT10 was catalase-positive and oxidase-negative. Strain AT10 exhibited 98.2 % of 16S rRNA gene sequence similarity with *Ruminococcus torques* ATCC 27756 [68].

K. Nirmalkar et al. have studied the association between gut microbiota diversity and endothelial dysfunction markers in obese Mexican children and adolescents. Markers of endothelial inflammation (triglycerides, insulin, C-reactive protein, leptin) were increased in children and adolescents with obesity. Moreover, obesity was established to be positively associated with total cholesterol and *Ruminococcus* [69].

The effect of vitamin D on the gut microbiome in overweight or obese people has been studied by Naderpoor et al. It was found that the use of vitamin D did not affect the microbiome α-diversity. However, there was a significant association between community composition and vitamin D supplementation at the genus level. The vitamin D group had a higher abundance of genus *Lachnospira*, *Coproccoccus* and lower abundance of genus *Blautia*, *Ruminococcus* [70].

Roseburia

Roseburia is a member of the *Firmicutes* phylum of butyrate-producing, Gram-positive anaerobic bacteria that inhabit the human colon. Usually, an increased abundance of *Roseburia* is associated with weight loss and reduced glucose intolerance. Under the conditions of a HFD, an increase in the amount of deoxycholic acid and taurodeoxycholic acid in plasma and liver tissues was detected. Also, the number of genera *Blautia*, *Coproccoccus*, *Intestinimonas*, *Lactococcus*, *Roseburia* and *Ruminococcus* was increased [68].

In obese groups with metabolic disorders (high uric acid concentration, serum lipids, high blood pressure), an increased amount of *Clostridium XIVa*, *Bacteroides* and *Roseburia* was observed. *Blautia*, *Romboutsia*, *Ruminococcus*, *Clostridium sensu stricto* and *Dorea* had a positive correlation with body mass index and blood lipids. In contrast, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Parasutterella*, *Parabacteroides* and *Clostridium IV* had a negative correlation with these parameters. Thus, these types of bacteria can be used as biomarkers of metabolic disorders associated with obesity [71]. Zohreh et al. clarified the role of *Roseburia* in the metabolism of the host, the impact on obesity, and its role in certain pathologies. It was shown that *Roseburia* spp. is actively involved in maintaining intestinal immunity, and influences peristalsis and anti-inflammatory properties. In pathologies, such as irritable bowel syndrome, obesity, T2D and allergies, *Roseburia* spp. could alter various metabolic pathways through butyrate-inhibiting NF-κB activation or influence on T-cell proliferation. Also, *Roseburia* spp. may be a biomarker of gallstone formation [72].

Future perspectives

Gut microbiota is important for metabolism and a large number of studies have shown that the microbiota changes under obesity. So, the question arises whether certain manipulations of intestinal bacteria can improve the composition of the gut microbiome in obese people in terms of weight loss and metabolism improvement. This may be a potential therapeutic strategy for the treatment of obesity in the future.

Moreover, due to challenges in sampling from the intestine of humans, most studies use stool samples for micro-

biota analysis. However, the stool microbiota profile does not fully reflect the gut microbiome. Furthermore, most studies focused on genomics rarely study the transcriptome, proteome or metabolome. Even at the genomic level, deep shotgun sequencing is expensive, making marker-based amplicon sequencing, such as 16S rRNA gene sequencing, prevail. Further, the existing sequencing and analysis technologies seldom identify microbes at species or strain levels. Considering that the functional capacity varies between strains from the same species, identification of microbes and microbial genes associated with the disease is challenging.

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

References

1. Wang Y., Beydoun M.A., Min J., Xue H., Kaminsky L.A., Cheskin L.J. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int. J. Epidemiol.* 2020; 49(3): 810-823. doi: 10.1093/ije/dyz273.
2. Lim Y.M., Song S., Song W.O. Prevalence and determinants of overweight and obesity in children and adolescents from migrant and seasonal farmworker families in the United States: a systematic review and qualitative assessment. *Nutrients.* 2017; 9(3): 188. doi: 10.3390/nu9030188.
3. WHO. Obesity n.d. <https://www.who.int/topics/obesity/en/> (accessed June 13, 2020).
4. Jiang J., Ahn J., Huang W.Y., Hayes R.B. Association of obesity with cardiovascular disease mortality in the PLCO trial. *Preventive Medicine.* 2013; 57: 60-4. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.04.014.
5. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2013; 14: 219-27. doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.
6. Jung D.H., Kim J.Y., Kim J.K., Koh S.B., Park J.K., Ahn S.V. Relative contribution of obesity and serum adiponectin to the development of hypertension. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014; 103: 51-6. doi: 10.1016/j.diabres.2013.09.018.
7. Aludwan M., Kobylak N., Abenavoli L., Kononenko L., Shuliarenko L., Kyriienko D. et al. Hepatic steatosis indices as predictors of vitamin D₃ deficiency in patients with NAFLD associated with type 2 diabetes. *Clinical Diabetology.* 2020; 9: 313-20. doi: 10.5603/DK.2020.0036.
8. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019; 92: 82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
9. Eslami M., Sadrifar S., Karbalaee M., Keikha M., Kobylak N.M., Yousefi B. Importance of the microbiota inhibitory mechanism on the Warburg effect in colorectal cancer cells. *Journal of Gastrointestinal Cancer.* 2020; 51: 738-47. doi: 10.1007/s12029-019-00329-3.
10. Karimi K., Lindgren T.H., Koch C.A., Brodell R.T. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2016; 17: 389-403. doi: 10.1007/s11154-016-9393-9.
11. Al-Goblan A.S., Al-Alfi M.A., Khan M.Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2014; 7: 587-91. doi: 10.2147/DMSO.S67400.
12. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes — 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42: S13-28. doi: 10.2337/dc19-S002.
13. Eslami M., Bahar A., Hemati M., Rasouli Nejad Z., Mehranfar F., Karami S. et al. Dietary pattern, colonic microbiota and immunometabolism interaction: new frontiers for diabetes mellitus and related disorders. *Diabetic Medicine.* 2020; e14415. doi: 10.1111/dme.14415.
14. Divella R., Mazzocca A., Daniele A., Sabbà C., Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int. J. Biol. Sci.* 2019; 15(3): 610-616. doi: 10.7150/ijbs.29599.
15. Kobylak N., Falalyeyeva T., Tsyryuk O., Eslami M., Kyriienko D., Beregova T. et al. New insights on strain-specific impacts of probiotics on insulin resistance: evidence from animal study. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 2020; 19: 289-96. doi: 10.1007/s40200-020-00506-3.
16. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C., Boccuto L., Salehi B., Sharifi-Rad J. et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients.* 2019; 11. doi: 10.3390/nu11112690.
17. Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research.* 2009; 19: 2317-23. doi: 10.1101/gr.096651.109.
18. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59-65. doi: 10.1038/nature08821.
19. Utzschneider K.M., Kratz M., Damman C.J., Hullarg M. Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016; 101: 1445-54. doi: 10.1210/jc.2015-4251.
20. Sarwar R., Pierce N., Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018; 11: 533-542. doi: 10.2147/DMSO.S146339.
21. Patell R., Dosi R., Joshi H., Sheth S., Shah P., Jasadnawala S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obesity. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8(1): 62-6. doi: 10.7860/JCDR/2014/6691.3953.
22. Eslami M., Bahar A., Keikha M., Karbalaee M., Kobylak N.M., Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergologia et Immunopathologia.* 2020; 48: 771-88. doi: 10.1016/j.aller.2020.04.005.
23. Grigorescu I., Dumitrascu D.L. Implication of gut microbiota in diabetes mellitus and obesity. *Acta Endocrinologica.* 2016; 12: 206-14. doi: 10.4183/aeb.2016.206.
24. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489: 242-9. doi: 10.1038/nature11552.
25. Watanabe M., Houten S.M., Matak C., Christoffolete M.A., Kim B.W., Sato H. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006; 439: 484-9. doi: 10.1038/nature04330.
26. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology* 2014; 121: 91-119. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
27. Belizário J.E., Faintuch J., Garay-Malpartida M. New frontiers for treatment of metabolic diseases. *Mediators of Inflammation.* 2018; 2018: 2037838. doi: 10.1155/2018/2037838.

28. Meijer K., De Vos P., Priebe M.G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2010; 13: 715-21. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833eebe5.
29. Kim M.H., Kang S.G., Park J.H., Yanagisawa M., Kim C.H. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology*. 2013; 145: 396-406. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.056.
30. Kimura I., Ozawa K., Inoue D., Imamura T., Kimura K., Maeda T. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications*. 2013; 4: 1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
31. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Gou Y.K., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101: 15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
32. Eckburg P.B. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308: 1635-8. doi: 10.1126/science.1110591.
33. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C., Smith D.P., Gessell J.R., Ross M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017; 5: 153. doi: 10.1186/s40168-017-0373-4.
34. Pedersen R., Ingerslev H.-C., Sturek M., Alloosh M., Cifera S., Christoffersen B.Ø. et al. Characterisation of gut microbiota in Ossabaw and Göttingen minipigs as models of obesity and metabolic syndrome. *PLoS ONE*. 2013; 8: e56612. doi: 10.1371/journal.pone.0056612.
35. Hansen A.K., Hansen C.H.F., Krych L., Nielsen D.S. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20: 17727-36. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17727.
36. Cani P.D., de Vos W.M. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8: 1765. doi: 10.3389/fmicb.2017.01765.
37. Godoy-Matos A.F., Silva Júnior W.S., Valerio C.M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12: 60. doi: 10.1186/s13098-020-00570-y.
38. Brunner K.T., Henneberg C.J., Wilechansky R.M., Long M.T. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment. *Curr. Obes. Rep.* 2019; 8(3): 220-228. doi: 10.1007/s13679-019-00345-1.
39. Cerdó T., García-Santos J., Bermúdez M.G., Campoy C. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. *Nutrients*. 2019; 11: 635. doi: 10.3390/nu11030635.
40. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *International Journal of Obesity*. 2010; 34: 1531-7. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
41. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010; 51(2): 679-89. doi: 10.1002/hep.23280.
42. Duncan S.H., Lobleby G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 2008; 32: 1720-4. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
43. Kalliomäki M., Carmen Collado M., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87: 534-8. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
44. Ottman N., Geerlings S.Y., Aalvink S., de Vos W.M., Belzer C. Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2017; 31: 637-42. doi: 10.1016/j.bpg.2017.10.001.
45. Macchione I.G., Lopetuso L.R., Ianaro G., Napol M., Gibiino G., Rizzatti G. et al. *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019; 23: 8075-83. doi: 10.26355/eurrev_201909_19024.
46. Lukovac S., Belzer C., Pellis L., Keijser B.J., de Vos W.M., Montijn R.C. et al. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio*. 2014; 5: e01438-14. doi: 10.1128/mBio.01438-14.
47. Xu Y., Wang N., Tan H.Y., Li S., Zhang C., Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in obesity: interactions with lipid metabolism, immune response and gut systems. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 219. doi: 10.3389/fmicb.2020.00219.
48. Wu F., Guo X., Zhang M., Ou Z., Wu D., Deng L. et al. An *Akkermansia muciniphila* subtype alleviates high-fat diet-induced metabolic disorders and inhibits the neurodegenerative process in mice. *Anaerobe*. 2020; 61: 102138. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102138.
49. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S. et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*. 2019; 25: 1096-103. doi: 10.1038/s41591-019-0495-2.
50. Kim S., Lee Y., Kim Y., Seo Y., Lee H., Ha J. et al. *Akkermansia muciniphila* prevents fatty liver disease, decreases serum triglycerides, and maintains gut homeostasis. *Applied and Environmental Microbiology*. 2020; 86: e03004-19. doi: 10.1128/AEM.03004-19.
51. Wexler H.M. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007; 20: 593-621. doi: 10.1128/CMR.00008-07.
52. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., Mithieux G. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. *Cell Metabolism*. 2016; 24: 151-7. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.013.
53. Mithieux G. Gut microbiota and host metabolism: what relationship. *Neuroendocrinology*. 2018; 106: 352-6. doi: 10.1159/000484526.
54. Hamilton M.K., Boudry G., Lemay D.G., Raybould H.E. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015; 308: G840-51. doi: 10.1152/ajpgi.00029.2015.
55. Schwimmer J.B., Johnson J.S., Angeles J.E., Behling C., Belt P.H., Borecki I. et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019; 157: 1109-22. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.028.
56. Péan N., Le Lay A., Brial F., Wasserscheid J., Rouch C., Vincent M. et al. Dominant gut *Prevotella copri* in gastrectomised non-obese diabetic Goto-Kakizaki rats improves glucose homeostasis through enhanced FXR signalling. *Diabetologia*. 2020; 63: 1223-35. doi: 10.1007/s00125-020-05122-7.
57. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B., Hyötylainen T., Nielsen T., Jensen B.A.H. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016; 535: 376-81. doi: 10.1038/nature18646.

58. Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekhnman R. et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014; 159: 789–99. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
59. Castaner O., Goday A., Park Y.-M., Lee S.-H., Magkos F., Shiow S.-A.T.E. et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review. *International Journal of Endocrinology*. 2018; 2018: 1–9. doi: 10.1155/2018/4095789.
60. Braga R.M., Dourado M.N., Araújo W.L. Microbial interactions: ecology in a molecular perspective. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2016; 47: 86–98. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.005.
61. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L.H., Marasco G., Taddea M., Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20: 16079. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16079.
62. Shivaji S. We are not alone: a case for the human microbiome in extra intestinal diseases. *Gut Pathogens*. 2017; 9: 13. doi: 10.1186/s13099-017-0163-3.
63. Balamurugan R., George G., Kabeerdoss J., Hepsiba J., Chandragunasekaran A.M.S., Ramakrishna B.S. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children. *British Journal of Nutrition*. 2010; 103: 335–8. doi: 10.1017/S0007114509992182.
64. Feng J., Tang H., Li M., Pang X., Wang L., Zhang M. et al. The abundance of fecal *Faecalibacterium prausnitzii* in relation to obesity and gender in Chinese adults. *Archives of Microbiology*. 2014; 196: 73–7. doi: 10.1007/s00203-013-0942-2.
65. Remely M., Tesar I., Hippe B., Gnauer S., Rust P., Haslberger A.G. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Beneficial Microbes*. 2015; 6: 431–9. doi: 10.3920/BM2014.0104.
66. Hippe B., Remely M., Aumuellner E., Pointner A., Magnet U., Haslberger A.G. *Faecalibacterium prausnitzii* phylotypes in type two diabetic, obese, and lean control subjects. *Beneficial Microbes*. 2016; 7: 511–7. doi: 10.3920/BM2015.0075.
67. Del Chierico F., Abbatini F., Russo A., Quagliariello A., Reddel S., Capoccia D. et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: age-dependent differential patterns. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 1210. doi: 10.3389/fmicb.2018.01210.
68. Lin H., An Y., Tang H., Wang Y. Alterations of bile acids and gut microbiota in obesity induced by high fat diet in rat model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019; 67: 3624–32. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00249.
69. Nirmalkar K., Murugesan S., Pizano-Zarate M., Villalobos-Flores L., Garcia-Gonzalez C., Morales-Hernandez R. et al. Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese Mexican children and adolescents. *Nutrients*. 2018; 10: 2009. doi: 10.3390/nu10122009.
70. Naderpoor N., Mousa A., Fernanda Gomez Arango L., Barrett H.L., Dekker Nitert M., de Courten B. Effect of vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial. *Nutrients*. 2019; 11: 2888. doi: 10.3390/nu11122888.
71. Zeng Q., Li D., He Y., Li Y., Yang Z., Zhao X. et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities. *Scientific Reports*. 2019; 9: 13424. doi: 10.1038/s41598-019-49462-w.
72. Tamanai-Shacoori Z., Smida I., Bousarghin L., Loreal O., Meuric V., Fong S.B. et al. *Roseburia* spp.: a marker of health? *Future Microbiology*. 2017; 12: 157–70. doi: 10.2217/fmb-2016-0130.

Received 27.10.2020

Revised 25.11.2020

Accepted 02.12.2020 ■

Information about authors

Nazarii Kobylak, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>
 Ludovico Abenavoli, MD, PhD, MSc, Associate Professor of Digestive Diseases at the University "Magna Graecia", Germaneto, Italy; <https://orcid.org/0000-0002-5922-1524>
 Ganna Pavlenko, MD, Chief Physician of the Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine
 Yulia Komisarenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Кобиляк Н.М.¹, Abenavoli Ludovico², Павленко Г.П.³, Комісаренко Ю.І.¹

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² University "Magna Graecia", Germaneto, Italy

³ Київський міський ендокринологічний центр, м. Київ, Україна

Зміни складу мікробіоти кишечника, пов'язані з ожирінням: нові результати метагеномного аналізу

Резюме. Поширеність ожиріння зростає більше ніж удвічі з 1980 по 2014 р. Найчастішою причиною його розвитку є дисбаланс між споживанням та витратами енергії. Цей складний процес обумовлений генетичною схильністю, факторами навколишнього середовища та способом життя. Мікробіота кишечника є частиною складної мережі. У численних дослідженнях показано, що мікробіота кишечника впливає на метаболізм організму і відіграє важливу роль у різних процесах в організмі. Основу мікробіоти кишечника становлять бактерії, що належать до грампозитивного філотипу *Firmicutes* і грамнегативного *Bacteroidetes*. У дослідженнях за участю людей і тварин виявлено збільшення співвідношення *Firmicutes*/*Bacteroidetes* у кишечнику пацієнтів з ожирінням і при дотриманні дієти з високим вмістом жиру. Штами, що належать до родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, зазвичай використовуються як пробіотики та є найбільш вивченими для лікування та профілактики ожиріння. Більше того, серед бактерій було ви-

явлено декілька потенційних кандидатів, таких як *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri*, *Roseburia* та *Ruminococcus*, і з'ясовано нові механізми дії, що обумовлюють їх позитивні ефекти при ожирінні. Отже, мікробіота кишечника набуває значного дослідницького інтересу щодо ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних розладів, дозволяє краще зрозуміти етіологію ожиріння та розробити потенційні нові методи його профілактики та лікування. Однак традиційні методи культивування на поживних середовищах дуже обмежені щодо ідентифікації мікробів. При застосуванні молекулярно-біологічних технологій, особливо метагеномного секвенування нового покоління, було досягнуто значного прогресу у вивченні мікробіому кишечника людини.

Ключові слова: *Akkermansia muciniphila*; *Faecalibacterium prausnitzii*; мікробіота кишечника; інсулінорезистентність; метагеноміка; ожиріння; *Roseburia*; *Ruminococcus*; *Prevotella copri*; пробіотики; огляд

Кобиляк Н.Н.¹, Abenavoli Ludovico², Павленко А.П.³, Комиссаренко Ю.И.¹

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

² University "Magna Graecia", Germaneto, Italy

³ Киевский городской эндокринологический центр, г. Киев, Украина

Изменения состава микробиоты кишечника, связанные с ожирением: новые результаты метагеномного анализа

Резюме. Распространенность ожирения возросла более чем вдвое с 1980 по 2014 г. Наиболее частой причиной его развития является дисбаланс между потреблением и расходом энергии. Этот сложный процесс обусловлен генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды и образом жизни. Микробиота кишечника является частью сложной сети. В многочисленных исследованиях было показано, что микробиота кишечника влияет на метаболизм и играет важную роль в различных процессах в организме. Основу микробиоты кишечника составляют бактерии, относящиеся к грамположительному филотипу *Firmicutes* и грамотрицательному *Bacteroidetes*. В исследованиях с участием людей и животных обнаружено увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* в кишечнике пациентов с ожирением и при соблюдении диеты с высоким содержанием жира. Штаммы, принадлежащие к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, обычно используются как пробиотики и являются наиболее изученными для лечения и профилактики ожирения. Более того, среди бактерий было обна-

ружено несколько потенциальных кандидатов, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri*, *Roseburia* и *Ruminococcus*, и выяснены новые механизмы действия, обуславливающие их положительные эффекты при ожирении. Итак, микробиота кишечника представляет весомый исследовательский интерес в отношении ожирения и связанных с ним метаболических расстройств, позволяет лучше понять этиологию ожирения и разработать потенциальные новые методы его профилактики и лечения. Однако традиционные методы культивирования на питательных средах очень ограничены в отношении идентификации микробов. При использовании молекулярно-биологических технологий, особенно метагеномного секвенирования нового поколения, был достигнут значительный прогресс в изучении кишечного микробиома человека.

Ключевые слова: *Akkermansia muciniphila*; *Faecalibacterium prausnitzii*; микробиота кишечника; инсулинорезистентность; метагеномика; ожирение; *Roseburia*; *Ruminococcus*; *Prevotella copri*; пробиотики; обзор

УДК 618.1-007.17:577.175.62

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887>

Микитюк М.Р., Хижняк О.О.

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

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Синдром гиперандрогении: диагностика и лечение с позиций клинической эндокринологии

Резюме. Гиперандрогения — патологическое состояние, обусловленное действием избыточной продукции андрогенов на органы и ткани-мишени, является одним из самых распространенных гормональных нарушений, наблюдающимся у 5–20 % женщин репродуктивного возраста в популяции и у 35–41 % женщин, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией. Гиперандрогения проявляется совокупностью признаков поражения кожи и ее придатков (себорея, акне, гирсутизм, алопеция) и определяется термином «андрогензависимая дерматопатия». В сочетании с другими манифестированными признаками вирилизации гиперандрогения в значительной мере усугубляет социально-психологические, межличностные отношения у большинства пациенток, нередко вызывая тревогу, депрессию, снижение качества жизни. В связи с этим проблема гиперандрогении имеет не только медицинское, но и социальное значение. Актуальной проблемой, широко изучаемой как эндокринологами, так и гинекологами, является такой клинический вариант синдрома гиперандрогении, как синдром поликистозных яичников. В статье представлено обсуждение Национального консенсуса по ведению больных с гиперандрогенией (2016), внесены предложения и дополнения к диагностике и тактике ведения пациенток с синдромальными формами гиперандрогении (пубертатно-юношеский диспитуитаризм и его эквивалент у взрослых — гипоталамо-гипофизарная дисфункция, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников). Рассмотрены ключевые позиции, касающиеся оценки состояния углеводного обмена у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Обсуждаются схемы лечения антиандрогенными препаратами и целесообразность их применения у больных с поликистозом яичников эндокринного генеза.

Ключевые слова: гиперандрогения; углеводный обмен; синдром поликистозных яичников; диагностика; терапия

Работа выполнена в рамках плановой научной тематики Государственного учреждения «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины» «Визначення ролі впливу інсулінорезистентності на розвиток новоутворень щитоподібної та надниркових залоз».

Гиперандрогения (ГА) — патологическое состояние, обусловленное действием избыточной продукции андрогенов на органы и ткани-мишени, является одним из самых распространенных гормональных нарушений, наблюдающимся у 5–20 % женщин репродуктивного возраста в популяции и у 35–41 % женщин, страдающих бесплодием, обусловленным

© «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: Микитюк Мирослава Ростиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением фармакотерапии эндокринных заболеваний, Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Алчевских, 10, г. Харьков, 61002, Украина; факс: +38 (057) 700-45-38; e-mail: myroslavamk@ukr.net; контактный тел.: +38 (067) 438-24-25.

For correspondence: Miroslava Mykytyuk, Doctor of Medical Sciences, professor, Deputy Director for scientific work, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems of the National Academy of Medical sciences of Ukraine", Alchevskykh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; fax: +38 (057) 700-45-38; e-mail: myroslavamk@ukr.net; contact phone: +38 (067) 438-24-25.

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

хронической ановуляцией [1]. ГА проявляется совокупностью признаков поражения кожи и ее придатков (себорея, акне, гирсутизм, алопеция) и определяется термином «андрогензависимая дерматопатия» [2]. В сочетании с другими манифестированными признаками вирилизации ГА в значительной мере усугубляют социально-психологические, межличностные отношения у большинства пациенток, нередко вызывая тревогу, депрессию, снижение качества жизни. В связи с этим проблема ГА имеет не только медицинское, но и социальное значение.

В апреле 2016 года в журнале «Репродуктивная эндокринология» № 4(30) был опубликован Национальный консенсус по ведению пациенток с гиперандрогенией (2016) (далее — Национальный консенсус) [3]. Для врачей-эндокринологов данная проблема весьма актуальна, подтверждением чего являются описания андрогенезависимых заболеваний во всех руководствах по клинической эндокринологии, а также многочисленные публикации, посвященные синдрому ГА (СГА) у лиц женского пола, в периодических изданиях эндокринологического профиля [4–7].

Актуальной проблемой, широко изучаемой как эндокринологами, так и гинекологами, является такой клинический вариант синдрома ГА, как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). На протяжении нескольких десятилетий термин «СПКЯ» был собирательным понятием, включающим различные по патогенезу заболевания, которые сопровождаются формированием в яичниках морфологических изменений, соответствующих поликистозу. На сегодняшний день изменилась трактовка термина «СПКЯ» и, следовательно, подходы к его диагностике. Так, согласно определению, сформулированному в 1990 году Национальным институтом здоровья США [8], а также в 2003 году согласительным симпозиумом по проблеме СПКЯ в г. Роттердаме [9], СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками ГА, а поэтому могут протекать под маской СПКЯ. Обязательным условием для постановки этого диагноза является отсутствие у пациентки самостоятельного эндокринного заболевания с наличием ГА и хронической ановуляции, т.е. тех нарушений, которые лежат в основе формирования поликистоза яичников (ПКЯ). Данные формы ПКЯ, которые фактически являются вторичными, несмотря на их патогенетическую связь с ГА и хронической ановуляцией и подтверждение по результатам ультразвукового исследования, к СПКЯ не относятся, а рассматриваются в рамках тех заболеваний, которые и обуславливают формирование этой патологии.

Таким образом, с одной стороны, СПКЯ остается синдромом, идентификация которого невозможна и недопустима на основании изолированного наличия любого единственного диагностического критерия, а с другой стороны, простой анализ попарного сочетания современных критериев позволяет сделать принципиальный вывод о необходимости расширенного толкования термина «СПКЯ». К сожалению, данное

положение врачами-гинекологами зачастую не принимается во внимание. Это подтверждает факт отсутствия в Национальном консенсусе упоминания об эндокринопатиях, которые сопровождаются вторичным ПКЯ. Такими заболеваниями, наиболее часто встречающимися в клинической практике, являются пубертатно-юношеский диспитуитаризм (ПЮД) и его эквивалент у взрослых — гипоталамо-гипофизарная дисфункция (ГГД), а также неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФВДКН). Исключение (или подтверждение) этих заболеваний требует тщательной оценки клинических данных и результатов дополнительных исследований, что врачами-гинекологами проводится не в полном объеме.

В основе ПЮД и ГГД, сопровождающихся вторичным ПКЯ, лежит гиперкортицизм функционального генеза, который клинически проявляется ожирением с розовыми стриями, артериальной гипертензией (АГ), нарушениями толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью (ИР), гирсутизмом и другими симптомами кожного вирилизма, а лабораторно — повышенным содержанием свободного кортизола в суточной моче при повышенном или нормальном уровне кортизола в сыворотке крови в утренние часы и дислипидемией. В пользу функционального гиперкортицизма свидетельствует положительный результат малой пробы с дексаметазоном. В то же время необходимо учитывать, что отрицательный результат пробы подтверждает эндогенный гиперкортицизм органического генеза и требует обследования пациентки в условиях специализированного эндокринологического стационара.

Необходимо отметить, что органические формы эндогенного гиперкортицизма, какими являются болезнь Иценко — Кушинга и кортизол-секретирующие опухоли коры надпочечников, ранее называемые синдромом Кушинга, обычно манифестируют кушингоидной симптоматикой, а яичники при этом, как правило, подвергаются атрофическим изменениям.

В порядке комментария к представленным в Национальном консенсусе положениям следует указать, что в Украине методы определения свободного кортизола в крови отсутствуют, а пробы с дексаметазоном, являющиеся подавляющими пробами, а не стимуляционными, как указывается в Национальном консенсусе, не рекомендованы с целью разграничения эндогенного и экзогенного гиперкортицизма.

Считаем необходимым остановиться и на положениях Национального консенсуса, касающихся оценки состояния углеводного обмена у пациенток с СПКЯ. Так, в Национальном консенсусе рекомендовано определение уровня гликемии натощак, а затем проведение перорального теста толерантности к глюкозе как скринингового теста для диагностики сахарного диабета (СД) 2-го типа, т.е. даже при нормогликемии натощак, а при невозможности его проведения рекомендовано определение уровня гликозилированного гемоглобина, что противоречит ключевым рекомендациям по диагностике СД 2-го типа.

Лечение больных с ПЮД и ГГД должно быть комплексным, включающим следующие направления: улучшение трофических процессов в клеточных структурах центральной нервной системы, в первую очередь гипоталамуса; устранение гипоксии головного мозга, коррекция АГ; проведение рассасывающей и противовоспалительной терапии; нормализация массы тела; коррекция метаболических нарушений, обусловленных ИР; подавление надпочечникового стероидогенеза; коррекция нарушений менструального цикла и применение антиандрогенов [10].

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину (инсулиносенситайзеры), к которым относятся метформин и его аналоги, показаны больным с прогрессирующим ожирением независимо от наличия (или отсутствия) нарушений глюкозного гомеостаза. При назначении метформина следует помнить о его феномене потенцировать эффекты кломифена [11, 12].

Среди антиандрогенов наиболее широко используются препараты, содержащие ципротерона ацетат (Диане-35, андрокур). Однако необходимо помнить, что в настоящее время в свете широкого изучения различных аспектов метаболического синдрома (МС) лекарственные препараты оцениваются с позиции их метаболической нейтральности, что особенно важно при назначении стероидных антиандрогенов, каким является ципротерона ацетат, с учетом большой длительности такого лечения. На сегодняшний день можно считать установленным, что терапия стероидными антиандрогенами показана лишь тем пациенткам с СПКЯ, у которых отсутствуют метаболические нарушения, связанные с ИР. Из этого следует, что для многочисленной группы пациенток с ПЮД и ГГД в сочетании с ПКЯ препараты, содержащие ципротерона ацетат, противопоказаны, с учетом его негативного влияния на липидный обмен (повышение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности), что усугубляет имеющиеся у больных метаболические нарушения.

Патогенетически обосновано использование верошпирона, периферические антиандрогенные эффекты которого обеспечиваются непосредственным связыванием с рецепторами андрогенов и ингибированием активности в тканях-мишенях фермента 5- α -редуктазы, катализирующего превращение тестостерона в дигидротестостерон [10]. Антиандрогенный эффект верошпирона связан также с подавлением синтеза андрогенов в коре надпочечников и гонадах путем снижения активности микросомальных ферментов, действие которых зависит от цитохрома P450. К тому же верошпирон подавляет синтез в коре надпочечников кортизола и других глюкокортикоидов и обладает способностью повышать периферическую конверсию тестостерона в эстрогены.

Однако у данной категории больных с ПКЯ верошпирон, используемый как антиандроген, должен быть препаратом выбора, что определяет клинические особенности каждой пациентки; индивидуаль-

ной должна быть и доза препарата [13]. Так, у больных со склонностью к метроррагиям и наличием артериальной гипотонии назначение верошпирона нецелесообразно. При незначительной выраженности гирсутизма и проявлений гиперкортицизма показаниями для лечения верошпироном являются внутричерепная и АГ, задержка в организме жидкости. Начальная суточная доза препарата у таких пациенток не должна превышать 100 мг, в дальнейшем возможна коррекция дозы с учетом клинических показателей.

Нестероидные антиандрогены, открытые около 40 лет назад, первоначально использовались исключительно для лечения андрогензависимых заболеваний у мужчин. Их применение у женщин является приоритетом украинской науки. Так, в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» был создан и изучен нестероидный антиандроген флутамид, лишенный антигонадотропной, прогестагенной и эстрогенной активности. Флутамид конкурентно блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами и препятствует проявлению биологических эффектов мужских половых гормонов в андрогенчувствительных тканях. Позднее институтом было получено разрешение на его использование в клинической практике в виде таблеток нифтолид для диагностики гипогонадизма и терапии рака предстательной железы у мужчин и мази нифтолид для лечения гирсутизма у женщин. При местном применении мази эффект в виде истончения и просветления волос, облегчения их эпиляции, замедления роста, частичного выпадения проявляется через 2–3 мес.

Обладая рядом преимуществ по сравнению с другими антиандрогенами, флутамид проявляет гепатотоксическое действие в дозах, превышающих 500 мг в сутки [14]. Меньшие дозы препарата (250 мг/сут) выраженных побочных эффектов не вызывают, однако постоянный контроль уровня трансаминаз крови является обязательным.

Как одно из перспективных направлений в лечении андрогензависимых болезней кожи и ее придатков можно рассматривать также местное применение андрогенов. Одним из таких средств является эфлорнитина гидрохлорид (международное торговое название Vaniqa), механизм действия которого связан с угнетением орнитина декарбоксилазы. На фармацевтическом рынке Украины данный препарат не зарегистрирован.

До настоящего времени не определены оптимальные сроки лечения антиандрогенами, необходимые для получения положительного эффекта. Однако мнение многих исследователей сводится к тому, что лечение должно быть длительным, поскольку существует прямая зависимость между продолжительностью приема антиандрогенов и сроками рецидива ГА. С учетом этого, во избежание возможных побочных эффектов, необходима тщательная оценка клинико-гормональных особенностей, определяющих индивидуальный подход к выбору препарата.

Крупномасштабных исследований, посвященных эффективности лечения гирсутизма с помощью антиандрогенов и тератогенным эффектам этих препаратов, не проведено, однако следует учитывать, что при приеме антиандрогенов существует потенциальный риск феминизации плода мужского пола.

Рассматривая перспективы использования антиандрогенов в лечении больных с ПКЯ, необходимо помнить, что эти препараты не устраняют причину болезни. Поэтому независимо от их положительных кожных эффектов и нормализации уровней андрогенов в крови на излечение пациенток с помощью только антиандрогенов рассчитывать нельзя.

Отмечено, что вторичный ПКЯ развивается у больных с ПЮД и ГГД при тех эндокринопатиях, для которых характерно наличие ожирения, ИР и гиперинсулинемии. Именно данные варианты эндокринной патологии с вторичным ПКЯ, которые продолжают традиционно обозначать как СПКЯ, проявляются теми эндокринно-обменными нарушениями, которые составляют патогенетическую основу развития МС. Нельзя не обратить внимание на то, что гипоталамический синдром, течение которого на начальных этапах его развития не осложнилось структурными изменениями яичников поликистозного характера, а также то же самое заболевание с развернутой клинической симптоматикой, включающей формирование вторичного ПКЯ, принято обозначать различными терминами. Так, первый вариант течения заболевания общепринято обозначать термином «гипоталамо-гипофизарная дисфункция», а второй — «СПКЯ». Фактически одно и то же заболевание рассматривается как две самостоятельные нозологические единицы.

Не вызывает сомнения факт существования отдельного самостоятельного заболевания, которое с современных позиций именуется СПКЯ. По мнению авторов публикации, для его обозначения, во избежание терминологической путаницы, могут быть использованы такие термины, как «синдром Штейна — Левенталя» или «синдром первичного ПКЯ». Как отмечено, примерно в половине случаев данного заболевания ожирение отсутствует, а его клиническая симптоматика обусловлена в основном нарушением яичникового стероидогенеза. При этом вопрос о наличии у данной категории пациенток ИР и факторов, приводящих к ее формированию, остается открытым [15]. В то же время имеются убедительные доказательства того, что именно ПЮД и ГГД, которые сопровождаются связанными с функциональным гиперкортицизмом ИР и гиперинсулинемией, могут рассматриваться с позиций принадлежности к МС [16].

Таким образом, необходимо изменение существующей в литературе необоснованной трактовки термина «СПКЯ» и его отождествление с МС. Это обеспечит единые подходы и повышение эффективности исследований, направленных на изучение различных аспектов весьма актуальной проблемы, каковой является МС.

Предположение о том, что многие случаи НФВДКН, осложненные формированием вторичного ПКЯ, врачи-гинекологи относят к СПКЯ, основано на таких фактах. Как следует из положений Национального консенсуса, основными критериями диагностики данного заболевания являются повышение уровня 17-ОН-прогестерона (17-ОНР), снижение уровня кортизола, а в некоторых случаях — гиперпрогестеронемия. При пограничных значениях уровня 17-ОНР рекомендуется проведение теста с внутривенным введением препарата кортикотропина короткого действия 0,25 мг. Диагностически значимым является повышение уровня стимулированного 17-ОНР > 1000 нг/дл (33 нмоль/л).

При повышении уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с) на границе референтных значений рекомендовано проведение стимуляционной пробы с дексаметазоном (на подавляющий, а не стимулирующий эффект данного препарата указано выше). С учетом того, что НФВДКН и СПКЯ требуют принципиально различных подходов к лечебной тактике, т.е., признавая чрезвычайную важность дифференциальной диагностики этих заболеваний, необходим пересмотр представленных в Национальном консенсусе рекомендаций с позиций клинической эндокринологии. При этом следует обратить внимание на возможные значительные трудности в диагностике, поскольку НФВДКН можно по праву назвать заболеванием, маскирующимся под СПКЯ.

Как известно, повышение уровня 17-ОНР в базальных условиях и увеличенный его прирост в ходе пробы со стимуляцией кортикотропином являются общепризнанными лабораторными маркерами НФВДКН, связанной с дефицитом фермента 21-гидроксилаза (НФВДКН-деф.-21-ОН), а повышенный уровень ДГЭА-с свидетельствует в пользу НФВДКН, связанной с дефицитом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (НФВДКН-деф.-3 β -ГСД) [10]. Однако при этом необходимо учитывать следующие положения. Как установлено, гормональные показатели, свойственные больным с НФВДКН, могут частично совпадать с таковыми у здоровых лиц, а их повторяемость является невысокой. Таким образом, повышенный уровень указанных показателей служит подтверждением диагноза, в то время как отсутствие такого повышения не является достаточным основанием для его исключения. Следует отметить и то, что препараты кортикотропина короткого действия на фармацевтическом рынке Украины отсутствуют, а методики с использованием препаратов-депо с целью диагностики НФВДКН не разработаны. Молекулярно-генетические исследования, подтверждающие данный диагноз, еще не получили широкого внедрения в клиническую практику, поэтому положение Национального консенсуса «в определенных случаях для подтверждения этого диагноза могут быть выполнены генетические методы исследования» имеет определенную долю условности. Интерпретация результатов исследования уровня ДГЭА-с в крови требует уточнений с учетом того, что повышение этого гормона

характерно не только для андрогенпродуцирующей опухоли коры надпочечников, но и, как отмечалось, для НФВДКН-деф.-3 β -ГСД.

Клиническая картина НФВДКН и наблюдаемые при этом гормональные нарушения определяются избытком андрогенов, накапливающихся под влиянием гиперпродукции адренокортикотропного гормона. В связи с незначительным дефицитом ферментов, что отличает это заболевание от классических вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), у больных отсутствуют как клинические проявления, так и лабораторные подтверждения гипокортизолемии. С учетом этого указание в Национальном консенсусе на снижение уровня кортизола требует уточнений.

В гинекологической практике клинические проявления НФВДКН, как правило, остаются вне поля зрения врачей, что нашло свое отражение и в Национальном консенсусе, в котором клиническая симптоматика данного заболевания не представлена. Однако врачам-эндокринологом хорошо известны такие клинические особенности данной категории пациенток, как «неправильный» пубертат (когда у девочки андрогеннезависимое половое оволосение предшествует эстрогеннезависимому увеличению молочных желез), преждевременное половое созревание, ускорение роста в раннем возрасте, ранняя манифестация гирсутизма и других проявлений кожного вирилизма, которые не сочетаются с морфотипическими признаками избытка андрогенов [10].

С целью выявления специфических клинических маркеров НФВДКН среди других эндокринопатий, сопровождающих ПКЯ, в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» обследовано 349 пациенток, из которых у 79 диагностированы НФВДКН-деф.-21-ОН и НФВДКН-деф.-3 β -ГСД, что подтверждено результатами большого комплекса гормональных показателей, определяемых как в базальных условиях, так и в динамике пробы с кортикотропином. Диагноз «НФВДКН» подтвержден также положительными результатами лечения дексаметазоном.

При обследовании пациенток использован генетический подход — соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом [17]. К маркерам НФВДКН отнесена триада проявлений соединительнотканной дисплазии, которая представлена арахнодактилией, генерализованной гипермобильностью суставов и гиперэластичностью кожи. Установлена приоритетная роль наследственной патологии соединительной ткани в формировании фенотипа больных с этим заболеванием, что требует пересмотра общепринятых представлений о клинической симптоматике, которую принято связывать исключительно с гиперандрогенией надпочечникового генеза. Указанные выводы согласуются с данными литературы, в которых приведены доказательства наличия у больных с НФВДКН молекулярно-генетических нарушений, ответственных за состояние соединительной ткани, которые проявляются патологическими изменениями

кожи, скелета, сердца и сопровождаются формированием симптоматики, свойственной синдрому Элерса — Данлоса [18, 19]. Важным моментом в постановке диагноза будет выявление малых аномалий развития у пациентки и у родственников первой и второй степени родства, а также установление предполагаемых факторов риска развития дисплазии соединительной ткани. Специфические лабораторные тесты отсутствуют. Диагностическую и прогностическую информативность из лабораторных показателей имеют уровень оксипролина или гидроксипролина в моче и крови и определение сульфатированных и суммарных гликозаминогликанов. Следует подчеркнуть, что данные показатели не являются строго специфичными и будут иметь значение в качестве дополнительного диагностического теста, а также для контроля лечения и выбора наиболее адекватной терапии. В комплексное лечение больных с НФВДКН необходимо включать не только глюкокортикоиды, но и средства, обеспечивающие стимуляцию коллагенообразования и коррекцию обменных нарушений, которые обусловлены патологией соединительной ткани [20].

Ограниченный объем представленных дополнений (описаны два наиболее часто встречающихся варианта эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ) объясняется тем, что информация, представленная в Национальном консенсусе, фактически относится только к одному заболеванию — СПКЯ. Однако в рамках СГА необходимо рассматривать и органические его варианты, при которых ПКЯ отсутствует. Таковыми являются андрогенпродуцирующие опухоли яичников и коры надпочечников, стромальный текоматоз яичников, классические формы ВДКН, манифестные варианты эндогенного гиперкортицизма, пролактиномы с симптомокомплексом персистирующей галактореи/аменореи.

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

Список литературы

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. 2. 16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
2. Azarchi S., Bienenfeld A., Lo Sicco K., Azarchi S. et al. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. 80(6). 1509-1521. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.061.
3. Kaminsky V.V., Tatarchuk T.F., Dubossarskaya Y.O. National consensus on the management of patients with hyperandrogenism. *Reproductive endocrinology*. 2016. 4(30). 3-13 (in Ukrainian).
4. Matheson E., Bain J. Hirsutism in Women. *Am. Fam. Physician*. 2019. 100(3). 168-175.
5. Pfeiffer M.L. Polycystic ovary syndrome: An update. *Nursing*. 2019. 49(8). 34-40. doi: 10.1097/01.NURSE.0000569748.65796.d1.
6. Raperport C., Homburg R. The Source of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin. Med. Insights Reprod. Health*. 2019. 13. 1-6. doi: 10.1177/1179558119871467.

7. Zeng X., Xie Y.J., Liu Y.T. et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin. Chim. Acta.* 2020. 502. 214-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
8. Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific, 1992. 377-384.
9. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum. Reprod.* 2004. 19(1). 41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098.
10. Peña A.S., Witchel S.F., Hoeger K.M., Oberfield S.E., Voigtatz M.G., Misso M. et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020. 18(1). 72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.
11. Morley L.C., Tang T., Yasmin E. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and sub-fertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 11(11). CD003053. doi: 10.1002/14651858.
12. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil. Steril.* 2017. 108(3). 426-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
13. Broux E., Dewailly D., Catteau-Jonard S. Spironolactone as a relay for cyproterone acetate in hyperandrogenic women. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2020. 48(2). 181-186. doi: 10.1016/j.gofs.2020.01.001.
14. Flutamide. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548908/>.
15. Wang J., Wu D., Guo H., Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019. 236. 116940. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116940.
16. Semenyna G.B., Pankiv V.I., Pashkovska N.V., Korutko O.O., Pankiv I.V. Ovarian factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of endocrine pathology.* 2020. 1. 65-71. doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.09.
17. Witchel S.F., Oberfield S.E., Peña A.S. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J. Endocr. Soc.* 2019. 3(8). 1545-1573. doi: 10.1210/je.2019-00078.
18. Lawrence E.J. The clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome *Advances in Neonatal Care J.* 2005. 5(6). 301-314. doi: 10.1016/j.adnc.2005.09.006.
19. Castori M. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations *ISRN Dermatology.* 2012. 122. doi: 10.5402/2012/751768.
20. O'Connor S., Kim E.Sh., Brinza E., Moran R., Fendrikova-Mahlay N., Wolski K., Gornik H.L. Systemic connective tissue features in women with fibromuscular dysplasia. *Vasc. Med.* 2015. 20(5). 454-62. doi: 10.1177/1358863X15592192.

Получено/Received 08.10.2020

Рецензировано/Revised 02.11.2020

Принято в печать/Accepted 17.11.2020 ■

Information about authors

Research, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, State Institution "V. Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4541-5248>
Oksana Khyzhnyak, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Clinical Endocrinology, V.Ya. Danilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4541-5248>

M.R. Mykytyuk, O.O. Khyzhnyak

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

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Hyperandrogenism syndrome: diagnostics and treatment from the position of clinical endocrinology

Abstract. Hyperandrogenism, a pathological condition caused by the effect of excess production of androgens on target organs and tissues, is one of the most common hormonal disorders observed in 5–20 % of women of reproductive age in the population and in 35–41 % of women suffering from infertility due to chronic anovulation. Hyperandrogenism is manifested by a combination of signs of damage to the skin and its appendages (seborrhea, acne, hirsutism, alopecia) and is defined by the term androgen-dependent dermatopathy. In combination with other manifested signs of virilization, hyperandrogenism greatly aggravates socio-psychological, interpersonal relationships in most patients, often causing anxiety, depression, and a decrease in the quality of life. In this regard, the problem of hyperandrogenism is not only of medical but also of social significance. An urgent problem, widely studied by both endocrinologists and gynecolo-

gists, is a clinical variant of hyperandrogenism syndrome such as polycystic ovary syndrome. The article presents a discussion of the National Consensus on the management of patients with hyperandrogenism (2016), makes proposals and additions to the diagnosis and management of patients with syndromic forms of hyperandrogenism (pubertal dyspituitarism and its equivalent in adults — hypothalamic-pituitary dysfunction, nonclassical form of congenital dysfunction of the cortex adrenal glands). The key positions concerning the assessment of the state of carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome are considered. The regimens of treatment with antiandrogens and the expediency of their use in patients with polycystic ovary of endocrine origin are discussed.

Keywords: hyperandrogenism; carbohydrate metabolism; polycystic ovary syndrome; diagnosis; therapy

Микитюк М.Р., Хижняк О.О.

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

Синдром гіперандрогенії: діагностика й лікування з позицій клінічної ендокринології

Резюме. Гіперандрогенія — патологічний стан, обумовлений дією надлишкової продукції андрогенів на органи й тканини-мішені, є одним з найпоширеніших гормональних порушень, які спостерігалися у 5–20 % жінок репродуктивного віку в популяції і у 35–41 % жінок, які страждають від безпліддя, обумовленого хронічною ановуляцією. Гіперандрогенія проявляється сукупністю ознак ураження шкіри і її придатків (себорея, акне, гірсутизм, алопеція) і визначається терміном «андрогенозалежна дермопатія». У поєднанні з іншими маніфестуючими ознаками вірилізації гіперандрогенія значною мірою посилює соціально-психологічні, міжособистісні відносини у більшості пацієнток, нерідко викликаючи тривогу, депресію, зниження якості життя. У зв'язку з цим проблема гіперандрогенії має не тільки медичне, а й соціальне значення. Актуальною проблемою, що широко вивчається як ендокринологами, так і гінекологами, є

такий клінічний варіант синдрому гіперандрогенії, як синдром полікістозних яєчників. У статті подано обговорення Національного консенсусу щодо ведення хворих із гіперандрогенією (2016), внесені пропозиції і доповнення до діагностики й тактики ведення пацієнток із синдромальними формами гіперандрогенії (пубертатно-юнацький диспітитаризм і його еквівалент у дорослих — гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, неklasична форма вродженої дисфункції кори надниркових залоз). Розглянуто ключові позиції, що стосуються оцінки стану вуглеводного обміну у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників. Обговорюються схеми лікування антиандрогенними препаратами і доцільність їх застосування у хворих із полікістозом яєчників ендокринного генезу.

Ключові слова: гіперандрогенія; вуглеводний обмін; синдром полікістозних яєчників; діагностика; терапія

Діабетична кардіоміопатія: лікування

Резюме. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених деяким ключовим аспектам сучасного стану проблеми лікування діабетичної кардіоміопатії. На першому плані лікування діабетичної кардіоміопатії повинні бути заходи, спрямовані на зменшення інсулінової резистентності, корекцію гіперглікемії, дисліпопротеїнемій, порушень метаболізму міокарда, запобігання та лікування тромбоутворення, симптоматичну терапію супутніх захворювань і синдромів артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності й аритмій. У цьому напрямку необхідно проводити такі профілактично-лікувальні заходи: раціональне харчування та фізична активність, корекція ожиріння, обмеження вживання солі до 2–4 г/добу, виключення паління, вживання алкоголю, продуктів, що містять кофеїн. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані з особливостями раціонального харчування та фізичної активності; оптимізації контролю глікемії (інсулін і/або секретогогі інсуліну, аналоги глюкагоноподібного пептиду 1, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2); корекції метаболічних порушень у міокарді (препарати, що покращують енергетичний стан клітин (потенційні засоби енергозабезпечення виживання ішемізованого міокарда), модулятори метаболізму (метаболічні препарати — триметазидин, пергекселин, ранолазин), L-карнітин), обмеження надходження позаклітинного іонізованого кальцію в клітини (блокатори кальцієвих каналів), використання блокаторів β -адренергічних рецепторів; модуляції оксидантного стресу (альфа-ліпоева кислота, бенфотіамін); призначення довголанцюгових ω -3 поліненасичених жирних кислот; сульфорафану, коензиму Q10; магнію; розглянуті перспективні шляхи в лікуванні діабетичної кардіоміопатії (пептиди-міміти, мішенню для яких є L-тип Ca^{2+} -каналів; некодуючі мікроРНК і довгі некодуючі РНК).

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

В попередніх оглядах ми вивчали основні патогенетичні шляхи приєднання та/або прогресування діабетичної кардіоміопатії (КМП), класифікацію, інструментальні методи діагностики діабетичної КМП, діагностичні біомаркери діабетичної КМП (Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020. № 4, 6, 7).

В даному огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених деяким ключовим аспектам сучасного стану проблеми лікування діабетичної кардіоміопатії.

Очевидно, що на першому плані лікування діабетичної КМП повинні бути заходи, спрямовані на зменшення інсулінової резистентності (ІР), корекцію гіперглікемії, дисліпопротеїнемій (ДЛП), порушень метаболізму міокарда, попередження та лікування

тромбоутворення; симптоматичну терапію супутніх захворювань і синдромів (артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН) та аритмій). В цьому напрямку необхідно проводити такі профілактично-лікувальні заходи: раціональне харчування та фізична активність, корекція ожиріння, обмеження вживання солі до 2–4 г/добу, виключення паління, вживання алкоголю, продуктів, що містять кофеїн [1–4].

Раціональне харчування та фізична активність

До дієтичних принципів належить отримання необхідної кількості енергії в поєднанні з фізіологічним раціоном харчування. Традиційна середземноморська ді-

ета (Греція та Південна Італія) пов'язана з довголіттям і/або низькою смертністю внаслідок ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ), зменшенням захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, низькою частотою широкого спектра хронічних захворювань, у тому числі ревматоїдного артриту, хвороби Паркінсона та ін. Ця дієта сприяє зниженню артеріального тиску (АТ), позитивним змінам ліпідного спектра крові; має багато спільного з дієтичним підходом до лікування АГ (DASH-дієта — Dietary Approaches to Stop Hypertension) та оптимальним макрохарчуванням для профілактики захворювань серця (OmniHeart-дієта — збільшення вмісту ненасичених жирів і білка в раціоні), що сприяє зниженню АТ, вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також тригліцеридів [5].

Дієтичні поживні речовини є популярною темою для сучасної клінічної медицини. Зокрема, фолієва кислота, вітамін D та ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) рекомендуються вагітним жінкам, немовлятам, дітям і людям літнього віку [6]. Однак значення Mg^{2+} обговорюється менш широко. Цікаво, що багато дорослих у розвинених країнах не вживають рекомендовану щоденну кількість продуктів, багатих Mg^{2+} , таких як цільні зерна, горіхи та зелені листові овочі, а Mg^{2+} рідше згадується в дієтичних рекомендаціях та дослідженнях щодо запобігання ЦД 2-го типу й інсульту [7].

Водночас низький рівень Mg^{2+} пов'язаний з багатьма хронічними та запальними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, бронхіальна астма, ІР, ЦД 2-го типу, гіпертонічна хвороба (ГХ), ССЗ, остеопороз тощо [4].

Магній є кофактором ферментних систем, що регулюють різноманітні біохімічні реакції, включаючи синтез білка, нервово-м'язову провідність, контроль передачі сигналу у крові та контроль артеріального тиску. Магній також відіграє певну роль у транспортуванні іонів Ca^{2+} та K^{+} через клітинну мембрану та є вирішальним для структурної функції білків, нуклеїнових кислот, мітохондрій [8]. Повідомляється, що Mg^{2+} при ЦД залучений до процесів метаболізму глюкози й інсуліну, регулюючи активність тирозинкінази рецептора інсуліну. Магній також впливає на активність кінази фосфорилази b, вивільняючи глюкозо-1-фосфат з глікогену, та регулює транслокацію глюкози у клітину [9].

Рекомендована дієтична доза Mg^{2+} становить 350 мг/добу для дорослого чоловіка та 300 мг/добу для дорослої жінки, при цьому додаткові 150 мг/добу необхідно вживати під час вагітності та лактації. Однак, незважаючи на ці чітко встановлені рекомендації, дефіцит Mg^{2+} залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. Зокрема, обстеження особливостей дієтичного харчування, проведене в Європі та США, показало, що щоденне споживання магнію зазвичай нижче за рекомендовану кількість [10]. Більше того, основною причиною дефіциту Mg^{2+} можна вважати нераціонально збалансоване харчування та/або порушення всмоктування в кишечнику [11].

Американська діабетична асоціація [12] рекомендує збільшити споживання горіхів, ягід, йогурту, кави та чаю особам, які мають високий ризик цукрового діабету.

На основі минулих і сучасних даних про харчування та профілактику ЦД 2-го типу програмою профілактики ЦД у США (US Diabetes Prevention Program) проведено дослідження і продемонстровано, що раціональна модифікація способу життя (фізичні вправи та середземноморська дієта) суттєво знижує ризик розвитку ЦД 2-го типу [13]. Крім того, Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (The UK National Health Service) розпочала програму втручання, що включає контроль маси тіла, раціональне харчування, моніторинг, орієнтовану на 10 000 осіб, схильних до розвитку ЦД 2-го типу [14].

На сьогодні опрацьовано декілька програм, орієнтованих на профілактику ССЗ при ЦД, що зумовлюють включення в дієту та лікування хворих на ЦД низки фармакологічних агентів, біологічно активних речовин, вітамінів, мікроелементів.

Програма-мінімум. Зранку натщесерце необхідно вжити 130 мг гамма-ліноленової кислоти (γ -ЛЛК) у поєднанні з 100 мг альфа-ліпоевої кислоти (α -ЛК) у співвідношенні 1,3 : 1,0. Протягом дня — 130 мг γ -ЛЛК у поєднанні з 500 мг вітаміну С і 500 мг N-ацетилцистеїну (натщесерце); 1500 мг таурину (під час сніданку); мультивітамінні препарати з мінералами та мікроелементами в поєднанні з 100 мг α -ЛК (після кожного прийому їжі); пентоксифілін 400 мг 1–2 рази на добу, поступово знижуючи дозу; 400 МО вітаміну Е (бажано у вигляді змішаних токоферолів) на добу.

Програма-максимум. Перед сніданком: 130 мг γ -ЛЛК у поєднанні з 500 мг вітаміну С, 1000 мг ацетил-L-карнітину і 500 мг N-ацетилцистеїну; 60 мг коензиму Q10; 1500 мг інозитулу в поєднанні з 1500 мг таурину, 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; перед обідом: 130 мг γ -ЛЛК у поєднанні з 100 мг α -ЛК; 5 мг біотину в поєднанні з 400 МО вітаміну Е, 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; під час вечері: оротат (або аспартат) магнію (в еквіваленті 100 мг чистого магнію) в поєднанні з 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; пентоксифілін (400 мг один раз на добу або 400 мг тричі на добу — залежно від показань) [15]. Відомо, що дотримання стандартних рекомендацій щодо стилю життя (фізичне навантаження, зменшення маси тіла тощо) сприяють покращенню чутливості до інсуліну. Малорухомих спосіб життя (< 1000 ккал/тиждень) супроводжується ризиком смерті, що втричі перевищує аналогічні показники при активному способі життя. Дозоване фізичне навантаження зменшує гіперінсулінемію та сприяє тенденції до нормалізації ліпідного обміну, що поєднується зі зменшенням індексу маси тіла [15, 16].

Оптимізація контролю глікемії

Досягнення стану компенсації ЦД 2-го типу визнається первинною метою в попередженні приєднання та/або прогресування серцево-судинних захворювань [17]. Інсулінова резистентність є характерною особливістю в більшості випадків ЦД 2-го типу, відіграє провідну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Очевидно, що фармакологічні агенти, що вико-

ристовуються в лікуванні діабетичної КМП, повинні мати позитивні ефекти щодо корекції функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи. Теоретично найбільш привабливими в цьому плані виглядають фармакологічні агенти, що покращують чутливість тканин до інсуліну (метформін, тiazолідиндіони (ТЗД)). Метформін позитивно впливає на метаболізм глюкози у хворих з відсутністю СН, пацієнтів з ІР; концентрацію Ca^{2+} в кардіоміоцитах. Однак використання бігуанідів у хворих із СН обмежене внаслідок можливості розвитку молочнокислого ацидозу. Крім того, повідомляється, що метформін, на відміну від ТЗД, не виявляє жодного позитивного ефекту щодо оптимізації метаболізму глюкози в міокарді [18, 19]. Тiazолідиндіони стимулюють чинник транскрипції ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу гамма (PPAR- γ), що покращують чутливість до інсуліну і зменшують рівень циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК). Ймовірно, що ТЗД, незважаючи на відсутність рецепторів PPAR- γ в міокарді, шляхом зменшення вмісту ВЖК покращують функціональний стан міокарда. В експериментальних моделях ІР-кардіоміопатії показано, що ТЗД поліпшують метаболізм глюкози в міокарді, попереджують розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка. Однак використання ТЗД у лікуванні хворих із СН обмежене у зв'язку з можливістю затримки рідини/розвитку набряків. Крім того, є повідомлення про можливість взаємозв'язку між призначенням ТЗД і розвитком інфаркта міокарда (ІМ), фатальних аритмій і вираженої серцевої недостатності [4].

Інсулін і/або секретогоги інсуліну

Інсулін і/або секретогоги інсуліну є потенційними фармакологічними агентами в лікуванні функціонально-структурних порушень захворювань серцево-судинної системи у хворих на ЦД. Теоретично їх використання може поліпшувати метаболізм глюкози в міокарді, зменшувати вміст вільних жирних кислот. Однак встановлено, що призначення цих лікарських засобів не сприяє попередженню інсулінорезистентної кардіоміопатії в експерименті [19]. Пригнічення експресії ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу альфа (PPAR- α), що стимулюють метаболізм глюкози і гальмують обмін ВЖК, попереджує розвиток уражень міокарда в експерименті, а посилення викликає приєднання та/або прогресування функціонально-структурних порушень серця. Зменшення вмісту жирів у харчуванні тварин з посиленою експресією PPAR- α супроводжується попередженням розвитку ССЗ, що є ще одним підтвердженням патофізіологічного значення активації метаболізму вільних жирних кислот. Аналогічно, використання препаратів-сенситайзерів агоністів PPAR- γ сприяє активації метаболізму глюкози, пригніченню обміну ВЖК, попередженню приєднання серцево-судинних захворювань. Призначення дихлорацетату (активатора окиснення глюкози) або етомоксіру (пригнічує активність ключового ферменту метаболізму ВЖК, покращує чутливість до інсуліну) попереджує розвиток діабетичного серця [20].

Цукрознижувальні лікарські препарати — аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [21] і інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (інгібітори НГК-2) [22], що раніше мали обмеження в застосуванні у пацієнтів з хронічною СН (ХСН), на сьогодні продемонстрували не тільки кращий контроль рівня цукру крові, але й зниження серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів із ЦД 2-го типу [23].

Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1

Глюкагоноподібний пептид-1 є одним із двох провідних інкретинів в організмі — гормонів, що стимулюють постпрандіальну секрецію та покращують чутливість до інсуліну. В експерименті встановлено, що використання ГПП-1 сприяє покращенню функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ), гемодинамічних параметрів [24]. Оскільки під впливом дипептидилпептидази IV (ДПП-IV) ГПП-1 швидко руйнується (період напівжиття становить лише 1–2 хв), на сьогодні як лікарські препарати використовують аналоги ГПП-1. Експресія рецепторів ГПП-1 відбувається також і в кардіоміоцитах, що дає можливість впливати на роботу міокарда при використанні аналогів ГПП-1. Їх дія в міокарді здійснюється шляхом синтезу в кардіоміоцитах циклічного аденозинмонофосфату або частково за рахунок зміни рівня глюкози та інсуліну у крові [23]. Показано, що застосування аналогів ГПП-1 має перевагу порівняно з плацебо щодо кардіопротекції [24]. Однак ефективність ексенатиду і антагоністів ДПП-IV у припиненні/профілактиці розвитку ССЗ при ЦД 2-го типу на сьогодні не з'ясована [24].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2

На сьогодні існує кілька гіпотез, що здатні пояснити кардіопротекторні властивості інгібіторів НГК-2: 1) зменшення загального об'єму плазми (збільшення гематокриту на 5 % асоційоване з 35% зниженням відносного ризику госпіталізацій через ХСН); 2) відновлення клітинного енергетичного гомеостазу за рахунок активації аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази; 3) розвиток легкого ступеня кетозу, що може поліпшувати метаболізм міокарда і ниркову функцію, враховуючи, що окиснення кетонів дає більше АТФ на одну спожиту молекулу кисню, ніж окиснення пальмітату; 4) виведення глюкози з сечею забезпечує зниження спожитих калорій, що корелює з втратою маси тіла [25].

Корекція метаболічних порушень у міокарді

Інсулінова резистентність впливає на функцію міокарда шляхом зниження транспорту глюкози і окиснення вуглеводів, посилення використання ВЖК, пригнічення транспорту Ca^{2+} в сарколемі, порушення структури і функції регуляторних скоротливих білків міофібрил. Зменшення утворення міокардом енергії при ЦД призводить до пригнічення окиснення глюкози і переважного окиснення ВЖК у міокарді та посмугованих м'язах, що підвищує чутливість міокарда

до ішемії, призводить до значних порушень гомеостазу Ca^{2+} , погіршення функції систолічної та діастолічної функцій міокарда. Наявність ІХС у хворих на ЦД значно погіршує перебіг захворювання і збільшує в декілька разів серцево-судинну смертність. Важливим є те, що дисфункція міокарда передує формуванню хронічної гіперглікемії. Отже, порушення метаболізму клітин, а не системна гіперглікемія є відповідальним за розвиток дисфункції міокарда [26].

Корекція метаболічних порушень у міокарді є базисом фармакотерапії, що оптимізує енергетичний обмін міокарда. Система фармакологічного впливу включає використання модуляторів метаболізму, енергозберігаючих засобів, активаторів ендогенної продукції макроергічних сполук і транспорту кисню, інгібіторів метаболічного ацидозу; мембранопротекцію; гальмування перекисного окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів, стабілізацію лізосомальних мембран, нейтралізацію мембранотропної дії гуморальних агентів лізосомальних протеаз та ін. [27].

Препарати, що покращують енергетичний стан клітин (потенційні засоби енергозабезпечення виживання ішемізованого міокарда)

Виснаження внутрішньоклітинних запасів вуглеводів потребує поповнення їх дефіциту шляхом використання засобів активації гліколізу. Засоби, що активують процеси гліколізу (макроергічні фосфати): АТФ, креатинфосфат, інозин, фосфаден, рибоза та ін. Використання АТФ як безпосереднього джерела енергії є проблематичним, оскільки терапевтичний ефект АТФ при ішемії міокарда, ймовірно, пов'язаний не стільки з утилізацією його макроергічного зв'язку, скільки з за-

лученням продуктів катаболізму АТФ в енергетичний обмін кардіоміоцитів [26].

Існує необхідність у нових і ефективних альтернативних терапевтичних методах зниження захворюваності на ХСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу. В цьому аспекті перспективним є вивчення змін енергетичних субстратів як потенційної мішені для використання фармакологічних засобів з метою поліпшення метаболізму міокарда [23, 27] (табл. 1).

**Модулятори метаболізму
Метаболічні препарати**

Метаболічні препарати порівняно з класичними гемодинамічними агентами не мають безпосередніх гемодинамічних, інотропних або хронотропних ефектів, однак захищають міокард від ішемії та сприяють антиангінальному ефекту завдяки збільшенню метаболізму глюкози внаслідок пригнічення β -окиснення вільних жирних кислот. Оптимізація енергетичного метаболізму міокарда базується на збільшенні окиснення глюкози міокардом, що посилює функцію серця і захищає тканини міокарда від ішемічних і реперфузійних уражень. Використання глюкози міокардом при хронічних станах може покращуватись внаслідок впливу на метаболізм ВЖК препаратів, що пригнічують їх окиснення. Триметазидин, пергекселин і ранолазин використовують як антиангінальні засоби, що збільшують ефективність енергії та за рахунок цього виявляють антиангінальний ефект [26].

Триметазидин

Триметазидин зменшує окиснення ВЖК; стимулює використання глюкози; відновлює зв'язок між гліколізом і окисненням вуглеводів, що призводить

Таблиця 1. Потенційні терапевтичні стратегії для відновлення енергетичного балансу міокарда при ЦД 2-го типу [23, 27]

Діюча речовина	Особливості дії
<i>Пригнічення кінази 1–4 піруватдегідрогенази</i>	
Дихлорацетат	Активация циклу Кребса
	Посилення окисного метаболізму
	Активация піруватдегідрогенази
<i>Пригнічення карнітин-пальмітоїлтрансферази-1</i>	
Пергекселин, аміодарон, етомоксір, оксфеніцин	Пригнічення окиснення жирних кислот
	Підвищення окиснення глюкози
<i>Інгібітори довголанцюгової 3-кетацил-КоА-тіолази</i>	
Триметазидин, ранолазин	Пригнічення окиснення жирних кислот
	Підвищення окиснення глюкози
<i>γ-бутиробетаїнгідроксилаза</i>	
Мельдоній	Зниження синтезу L-карнітину
	Збільшення окиснення глюкози
<i>Активация карнітин-О-ацетилтрансферази (карнітин-ацетил-КоА-трансферази)</i>	
L-карнітин	Стимулювання транспорту жирних кислот через мембрану мітохондрій
	Підвищення окиснення глюкози

до утворення АТФ, зменшення споживання O_2 ; переорієнтовує ВЖК в бік фосфоліпідів (завдяки стимуляції обміну фосфоліпідів мембрани при ішемії та реперфузії); збільшує толерантність клітин до ішемічного та реперфузійного пошкодження; посилює окиснення глюкози, активність Na^+ , K^+ -АТФази і Ca^{2+} -АТФази в саркоплазматичному ретикулумі, що, відповідно, покращує скоротливу функцію і розслаблення діастолі ЛШ; антиішемічні властивості триметазидину не залежать від змін гемодинаміки й асоційовані з вираженим відновленням механічної функції після ішемії, що дозволяє вважати його кардіоцитопротектором. Призначення триметазидину покращує функцію систоли та діастолі ЛШ у хворих на ЦД 2-го типу, ІХС із порушеною функцією лівого шлуночка. Отже, метаболічна терапія може поліпшувати обмін речовин в міокарді, особливо в ділянці гібернованого міокарда; поліпшує метаболізм глюкози; зменшує рівень ендотеліну-1 у хворих на ЦД із ССЗ, що свідчить про його вплив на ендотелій судин; супроводжується суттєвими позитивними змінами показників фракції викиду ЛШ (ФВЛШ) у хворих з СН; якості життя і параметрів функціонального класу NYHA [28].

Роль основних субстратів для покриття енергетичних потреб міокарда в нормі виконують жирні кислоти і глюкоза, а їх використання регулюється їх наявністю або відсутністю та визначається на рівні мітохондрій і на етапі перенесення через мембрану клітини. На сьогодні проводяться дослідження лікарських препаратів, здатних впливати на поглинання субстрату мітохондріями і клітинною мембраною. Так, на тваринах було показано, що триметазидин селективно пригнічує останній в ланцюгу β -окиснення фермент, тим самим впливаючи на енергетичний обмін шляхом часткового пригнічення окиснення жирних кислот [23, 29].

У 16 рандомізованих контрольованих дослідженнях пацієнтів з ХСН показано, що триметазидин знижує загальну смертність і покращує ФВЛШ, зменшує симптоми ХСН і знижує рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові. Згідно з висновками авторів дослідження, у пацієнтів з ЦД 2-го типу й ІХС триметазидин знижував ІР [28], однак питання попередження ХСН у пацієнтів з ЦД на ранній стадії в клінічних дослідженнях поки не вивчалось [23].

Пергекселин

Іншим фармакологічним агентом, що сприяє пригніченню метаболізму ВЖК, є пергекселин. Подібно до триметазидину, він використовується як антиангінальний засіб. Призначення пергекселину хворим із СН сприяє суттєвому покращенню показників фракції викиду ЛШ, VO_{2max} і якості життя. Клінічне використання цього препарату обмежене внаслідок можливості розвитку гепатотоксичності та периферичної нейропатії [28].

Ранолазин

Ранолазин — третій антиангінальний фармакологічний агент з потенціалом модулятора метаболізму. Однак впровадити його використання не дозволяють такі чин-

ники: ступінь пригнічення метаболізму ВЖК обмежується фізіологічними показниками; призначення ранолазину поєднується з можливістю пролонгації QTc [28].

L-карнітин

L-карнітин, відповідальний за перехід довголанцюгових жирних кислот в мітохондріальний матрикс, досліджувався на тваринних моделях з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози. Основне питання — чи є зміна у використанні енергетичного субстрату при ЦД відповідальною за розвиток ремоделювання серця з розвитком його дисфункції — залишається відкритим. Також необхідні додаткові дослідження щодо оцінки кардіопротекторних ефектів гіпоглікемічних препаратів і метаболічних агентів, які вже використовуються. Пошук шляхів впливу на метаболізм міокарда розглядається на сьогодні як перспективна терапевтична мішень, а дослідження в цій галузі обіцяють значні досягнення [23].

L-карнітин — есенціальний кофактор метаболізму жирних кислот, човник у переміщенні кінцевих продуктів пероксимального окиснення жирних кислот у мітохондріях; модулятор внутрішньомітохондріального відношення «ацил-коензим А/коензим А». Провідна роль L-карнітину полягає в посиленні метаболізму ВЖК, однак існують експериментальні дані про активацію L-карнітином метаболізму глюкози. Вважається, що ЦД 2-го типу характеризується порушеннями обміну L-карнітину в мітохондріях. В результаті декількох досліджень встановлено, що призначення L-карнітину сприяє незначному покращенню енергозабезпечення і функціонування лівого шлуночка. Встановлено, що пропіоніл-L-карнітин сприяє поліпшенню функціонального стану, використанню як енергії окиснення глюкози в ураженому міокарді щурів (незважаючи на збільшений рівень ВЖК) [29]. Включення L-карнітину в режим харчування діабетичних мишей з ожирінням сприяє збільшенню рівня ацил-карнітину в плазмі крові, посмугованих м'язах, печінці та жировій тканині; активності піруватдегідрогенази в посмугованих м'язах; призначення комплексу «цинк — карнітин» зменшує гіперглікемію та покращує толерантність до глюкози. Інфузія L-карнітину за допомогою гіперінсулінемічної-еуглікемічної помпи поліпшує контроль глікемічного профілю, знижує концентрацію циркулюючих ліпідів. Призначення L-карнітину протягом трьох або шести місяців вперше діагностованим хворим на ЦД 2-го типу з порушеннями ліпідного обміну супроводжується статистично вірогідним зменшенням рівня ліпопротеїну (а) (ЛП(а)) у плазмі крові. Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів з верифікованим гіперЛП(а) виявили, що призначення L-карнітину (2 г/добу) сприяє значному зменшенню концентрації ЛП(а) у плазмі крові; включення L-карнітину в режим харчування пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2-го типу супроводжується аналогічними змінами; комбіноване лікування L-карнітином із симвастатином (20 мг/добу) сприяє більш значному зменшенню концентрації ліпідів, зокрема триацилгліцеринів (ТГ) і ЛП(а), ніж монотерапія

статинами. Отже, L-карнітин може використовуватися як один із компонентів ліпід-модифікуючої терапії у хворих на ЦД 2-го типу, спрямованої на зменшення концентрації ліпопротеїнів (а) [29, 30].

Обмеження надходження позаклітинного Ca^{2+} у клітини Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори Ca^{2+} -каналів чинять захисну дію на міокард при ішемії. Найбільш патогенетично обґрунтованим щодо корекції енергосистем клітини є використання блокаторів Ca^{2+} -каналів, однак останні усувають лише вторинні ланцюги порушення окисного фосфорилювання в мітохондріях [31].

Блокатори β -адренергічних рецепторів

Призначення блокаторів β -адренергічних рецепторів хворим на ЦД 2-го типу з ІХС має вагоме патогенетичне обґрунтування, оскільки висока симпатична активність, що спостерігається при цьому, прискорює розвиток ССЗ та істотно погіршує прогноз. Блокатори β -адренергічних рецепторів здатні зменшувати частоту виникнення епізодів «мовчазної» ішемії міокарда та поліпшувати прогноз у таких пацієнтів. Однак блокатори β -адренергічних рецепторів негативно впливають на показники глікемічного профілю, посилюють ризик гіпоглікемії, приховують її прояви, уповільнюють відновлення рівня постгіпоглікемічної гіперглікемії, виявляють негативний ефект на ліпідний спектр крові, можуть провокувати розвиток гострої СН. Вищепи-сані небажані явища спостерігаються при призначенні неселективних β -адренергічних рецепторів [27].

Селективні блокатори β -адренергічних рецепторів, зокрема метопролол, позбавлені цих побічних ефектів. Метопролол є ефективним гіпотензивним препаратом, має антиангінальну активність і кардіопротекторні властивості, покращує прогноз у хворих на ІХС, задовільно переноситься хворими при тривалому застосуванні. Кардіоселективні β -адреноблокатори можуть також нівелювати ефекти автономної дисфункції, зокрема протидіючи симпатичним стимулам, здатні відновлювати парасимпатично-симпатичний баланс [19].

Хронічна стимуляція β -адренорецепторів (характерна для некомпенсованої СН) пригнічує інсулін-опосередковане трансмембранне проникнення глюкози і активує функціональний стан рецепторів інсуліну. Адренергічне блокування за допомогою карведилолу зменшує використання ВЖК у процесах метаболізму міокарда з одночасним поліпшенням його функціонування. Однак традиційні антиангінальні засоби, що впливають на гемодинамічні параметри (β -адреноблокатори, антагоністи Ca^{2+} , нітрати), гірше переносяться хворими літнього віку через високий ризик взаємодії фармакологічних агентів і значну частоту побічних ефектів, зокрема порушення функції нирок і печінки [29].

Модуляція оксидантного стресу

Оксидантний стрес є одним із основних чинників, що сприяють приєднанню та/або прогресуванню діабетичного серця. У низці досліджень проведена оцінка

можливостей зменшення накопичення активних форм кисню (АФК) [4].

Альфа-ліпоєва кислота

Зважаючи на те, що одним із провідних патогенетичних механізмів ССЗ при ЦД 2-го типу є оксидантний стрес (ОС), необхідність призначення антиоксидантів є очевидною. Значний терапевтичний потенціал відзначений у альфа-ліпоєвої кислоти (α -ЛК). Встановлено, що щоденне вживання 800 мг α -ЛК протягом 4 міс. супроводжується поліпшенням показників варіативності ритму серця (ВРС), інтервалу QT. Автори дійшли висновку, що тривале пероральне застосування α -ЛК полегшує клінічні прояви і послаблює об'єктивні порушення, пов'язані з ССЗ, і що α -ЛК є ефективним і безпечним фармакологічним агентом [31].

Найбільш ймовірним механізмом дії α -ЛК є здатність функціонувати в ролі радикального зв'язувача («очишувача»). На користь цього припущення свідчать наступні факти: антиоксидантна (зв'язуюча, «очисна») активність у хворих на ЦД 2-го типу пригнічена; збільшення вмісту вільних радикалів з одночасним порушенням показників гемостазу, пов'язаних з ушкодженням ендотелію, спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією; глутатіон, пробукол, α -токоферол і α -ЛК запобігають порушенням мікроциркуляції в нервовій тканині при експериментальній діабетичній нейропатії; ліпофільні вільнорадикальні зв'язувачі («очишувачі»), такі як α -ЛК або пробукол, ефективніші, ніж гідрофільні, зокрема глутатіон; α -ЛК сприяє дозозалежній нормалізації кровотоку в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону. Отримані результати свідчать про те, що одним із найбільш імовірних механізмів дії α -ЛК є посилення вільнорадикально-зв'язуючої активності [32, 33]. Отже, у α -ЛК, яка впливає на енергетичний метаболізм і редукцію ОС, відзначається значний терапевтичний потенціал, що зумовлює патогенетичну обґрунтованість для використання цього фармакологічного агента.

Бенфотіамін

Існує достатня кількість результатів експериментальних і клінічних досліджень, які дозволяють припустити, що гіперінсулінемія (ГІ), ІР, хронічна гіперглікемія при ЦД 2-го типу негативно впливають на метаболізм тіаміну, зокрема внаслідок пригнічення функціонального стану транспортеру тіаміну-1 (THTR-1) і THTR-2, активності транскеталази (ТК), що може призвести до накопичення інтермедіатів початкових стадій гліколізу (гліцеральдегід-3-фосфату (ГА-3-Ф), фруктозо-6-фосфату (Ф-6-Ф) і дигідроксиацетон-фосфату (ДГА-Ф)). Накопичення інтермедіатів в умовах хронічної гіперглікемії посилює продукцію вільних радикалів у мітохондріях, що супроводжується пригніченням активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Збільшення концентрації ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і ДГА-Ф може ініціювати індуковані гіперглікемією метаболічні шляхи, що сприяють приєднанню судинних ушкоджень, в тому числі активації протеїнкінази С (РКС), акумуляції кінцевих про-

дуктів глікування (КПГ), активації шляхів біосинтезу гексозаміну, дикарбонільних сполук [34]. Посилення активності РКС збільшує проникність судин, активує чинник росту ендотелію судин і провокує процеси тромбоутворення в судинах внаслідок гіперекспресії інгібітору активатора плазміногену-1 (ІАП-1). Активация рецепторів КПГ (РКПГ), верифікована на ендотеліоцитах кардіоміоцитів, перичитів і подоцитів, стимулює передачу пострецепторних сигналів, формування внутрішньоклітинних АФК і гальмує експресію гена, що призводить до пошкодження функціонально-структурного стану судин. Активация шляху дикарбонільних сполук супроводжується подальшим стимулюванням утворення КПГ, що також пов'язане з порушеннями функціонально-структурного стану кардіоміоцитів. Активация гексозомонофосфатного шунта збільшує експресію ІАП-1 і трансформуючого фактора росту b1, що сприяє подальшому опосередкованому гіперглікемією пошкодженню судин [17, 35]. Отже, важливе значення в розвитку судинних захворювань при ЦД, ймовірно, належить патофізіологічним наслідкам пригнічення активності ТК і накопичення ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і дигідроксиацетон-фосфату.

Корекція порушень статусу тіаміну повинна здійснюватись шляхом використання екзогенного вітаміну В₁ або бенфотіаміну (монофосфату S-бензоїлтіаміну, високобіодоступних жиророзчинних похідних вітаміну В₁). Повідомляється, що використання бенфотіаміну або вітаміну В₁ у стрептозототин-індукованих діабетичних (СТД) тварин не супроводжується нормалізацією рівня глюкози у крові або концентрації HbA1c. Водночас вважається, що призначення бенфотіаміну в поєднанні з інсулінотерапією може бути перспективним варіантом контролю глікемії. Вживання бенфотіаміну протягом 14 тижнів (100 мг/кг/добу) діабетичними мишами супроводжується нормалізацією порушень гомеостазу Ca²⁺ і функціонування кардіоміоцитів. Використання тіаміну при СТД у щурів сприяло майже повній нормалізації значної гіперекспресії мозкового натрійуретичного пептиду; запобігало приєднанню фіброзу міокарда. Бенфотіамін, сприяючи підвищенню активності транскетолази, перешкоджає активації патофізіологічних механізмів шляхом переорієнтації напрямку метаболізму Ф-6-Ф і ГА-3-Ф; здатний сприяти корекції нейронального і судинного дефіциту за допомогою процесів, які відбуваються за участю оксиду азота (NO), що має значний терапевтичний потенціал для лікування серцево-судинних захворювань [17].

З метою досягнення тривалого терапевтичного ефекту необхідно проводити фармакологічну корекцію препаратами, що здатні підвищувати концентрацію тіаміну в клітинах. Даний ефект забезпечується бенфотіаміном — жиророзчинним похідним тіаміну. Значний терапевтичний потенціал бенфотіаміну дозволяє ефективно використовувати препарати, що містять жиророзчинні похідні тіаміну, з метою регуляції активності вільнорадикальних процесів, корекції дисфункції ендотелію при ССЗ, стабілізації клінічного й антиоксидантного ефектів. Бенфотіамін, сприяючи підвищенню активності ТК, перешкоджає активації

патофізіологічних механізмів шляхом переорієнтації напрямку метаболізму Ф-6-Ф і гліцеральдегід-3-фосфату. Бенфотіамін здатний сприяти корекції нейронального та судинного дефіциту за допомогою процесів, які відбуваються за участю NO, що має значний терапевтичний потенціал для лікування серцево-судинних захворювань [36].

Довголанцюгові ω-3 поліненасичені жирні кислоти

Позитивний зв'язок між споживанням довголанцюгових ω-3 ПНЖК, які містяться в риб'ячому жирі, та низькою поширеністю ІХС був уперше виявлений в 1980 р. Н.О. Bang і J. Dyerberg [37] у гренландських ескімосів. Це, на думку авторів, є результатом постійного споживання риби та/або морепродуктів. Відомо, що ці традиційні продукти харчування ескімосів містять велику кількість ω-3 ПНЖК з риб'ячого жиру (C20-C22_(ω-3)). У подальшому була виявлена негативна кореляція між смертністю внаслідок ІХС та споживанням риб'ячого жиру, що дозволило висловити припущення про антиатеросклеротичні та/або антитромботичні властивості ω-3 поліненасичених жирних кислот [38].

Результати дослідження GOCADAN уперше виявили статистично значущий зв'язок між рівнем діастолічного АТ (ДАТ) і концентрацією докозагексаєнової кислоти (ДГК) у мембранах еритроцитів. Одна з гіпотез механізму впливу ω-3 ПНЖК на ритм серця базується на тому, що ω-3 ПНЖК знижують рівень ДАТ, що сприяє більш повільному ритму серця. Омега-3 ПНЖК можуть стимулювати продукцію NO, що збільшує вазодилатацію великих артерій і судин та, відповідно, знижує ДАТ; сприяти збільшенню ФВЛШ за рахунок підвищення наповнення шлуночків під час діастолі і тим самим забезпечувати енергозберігаюче діастолічне розслаблення. Омега-3 ПНЖК позитивно впливають на рівень електричного порогу, за якого викликається фібриляція шлуночків, сприяють зниженню вмісту тромбоксану В2, поліпшенню кровотоку і зниженню жорсткості стінки судин. Крім того, ω-3 ПНЖК змінюють провідність іонних каналів у мембранах кардіоміоцитів і тим самим запобігають розвитку аритмії [39, 40]. Повідомлення про негативний зв'язок між наслідками вживання ω-3 ПНЖК і параметрами ритму серця дозволили сформулювати гіпотезу, що вплив ω-3 ПНЖК і ω-6 ПНЖК на ритм серця може сприяти більш низькому рівню смертності. Зокрема, призначення ω-3 ПНЖК сприяє підвищенню ВРС, а нормалізація параметрів ВРС поєднується з низьким ризиком раптової смерті [39, 40]. Аналіз результатів перехресного дослідження у хворих на ІХС виявив, що щоденне вживання 3 та/або 6 г ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) і ДГК сприяє підвищенню варіативності RR-інтервалів; при цьому зменшення співвідношення високочастотного компонента (HF) ритму та низькочастотного компонента (LF) свідчить про пригнічення активності симпатичної нервової системи. Результати FAAT Trial свідчать, що призначення хворим зі шлуночковою тахікардією/фібриляцією 2,6 г/добу ЕПК + ДГК протягом року супроводжується відтермінуванням часу поя-

ви шлуночкової тахікардії/фібриляції. Омега-3 ПНЖК сприяють зменшенню частоти серцевих скорочень і загального судинного опору, що, можливо, є результатом поліпшення функціонування шлуночків серця. Приєднання аритмій у пацієнтів з перенесеним ІМ та СН, можливо, є результатом тригерної активності та пролонгування дії потенціалів, а це варіант аритмії, при якому ω -3 ПНЖК виявляють захисний ефект [39, 41]. Особливості механізмів оберненого зв'язку між ритмом серця і ω -3 ПНЖК невідомі, однак, ймовірно, він не опосередкований п. *vagus* [39, 42]. Ймовірно, що ω -3 ПНЖК впливають на ритм серця завдяки їх включенню у мембрани кардіоміоцитів.

Сульфорафан

Сульфорафан — органічна сполука рослинного походження, яка є найбільш характерним ізотіоціанатом. Речовина сульфорафан ефективна в комплексному лікуванні цукрового діабету 1-го та 2-го типу і запальних реакцій. Сульфорафан міститься в їжі у формі, відомій як глюкорафанін. Це глікозид, який зазвичай розглядається як проліки або форма зберігання сульфорафану. Глюкорафанін у великій кількості міститься в овочах (брюссельська капуста, броколі, цвітна капуста, рукола, китайська броколі, кольрабі, гірчиця, ріпа, редис, крес-салат). Сульфорафан є активатором Nrf2 — фактора транскрипції, що регулює експресію кількох антиоксидантних білків [43].

Лікування сульфорафаном призводить до зменшення вироблення АФК у артеріолах діабетичних мишей [44], ослаблення ремоделювання та дисфункції міокарда, спричинених дієтою з високим вмістом жиру [45].

Коензим Q10

Проведено кілька досліджень, присвячених ефективності коензиму Q10 у зменшенні ОС та патологічної перебудови серця [46]. Лікування коензимом Q10 призводить до зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на цукровий діабет [47], оскільки він діє як судинорозширювальний засіб. Більше того, використання дієти з коензимом Q10 при моделюванні ЦД 1-го та 2-го типів у мишей супроводжується зменшенням хронічного запалення низької інтенсивності, фіброзу та гіпертрофії міокарда [46].

Магній

Магній є кофактором у механізмах трансмембранного транспортування глюкози, а також ферментних системах при окисненні вуглеводів, бере участь у процесах секреції, зв'язуванні та активності інсуліну. Припускають, що гіпомagneмія сприяє таким станам інсулінорезистентності, як АГ, МС та ЦД 2-го типу [48].

Збільшення споживання Mg^{2+} з їжею порівняно з пероральним і внутрішньовенним призначенням може лише помірно підвищити рівень магнію [48]. Однак повідомляється, що режим харчування діабетичних мишей з високим вмістом жирів сприяє приєднанню діастолічної дисфункції та гіпертрофії міокарда. Порівняно з контролем спостерігається гіпомagneмія, суттєве збільшення співвідношення E/e'

(співвідношення пікової швидкості трансмітрального потоку в ранню діастолу та ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця), кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка, товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу та співвідношення маси серця і довжини гомілки. У мітохондріях кардіоміоцитів шлуночків верифіковане зниження продукції АТФ, збільшення АФК у 1,7–2,2 раза, деполяризація мембранного потенціалу мітохондрій і перевантаження мітохондрій Ca^{2+} . Режим харчування тварин із додаванням 50 мг/мл Mg^{2+} у питну воду протягом 6 тижнів сприяє збільшенню концентрації Mg^{2+} у плазмі крові та покращенню функції міокарда. На клітинному рівні Mg^{2+} покращує мітохондріальну функцію зі зменшенням вмісту АФК, перевантаженням Ca^{2+} , збільшенням продукції АТФ і реполяризації мембранного потенціалу мітохондрій. Отже, режим харчування діабетичних тварин із додаванням Mg^{2+} покращує мітохондріальну функцію, зменшує оксидантний стрес і запобігає діастолічній дисфункції [49].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного випробування у 54 пацієнтів із ЦД 2-го типу показали, що щоденне вживання 300 мг елементарного магнію (у вигляді $MgSO_4$) протягом трьох місяців суттєво поліпшує рівень пре- і постпрандіальної глікемії, показників ліпідного профілю, систолічного АТ (САТ) і ДАТ та активності печінкових ферментів [48]. Значне зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували $MgSO_4$, визначає сприятливий вплив Mg^{2+} на атерогенний ліпідний профіль. Цей ефект можна пояснити значенням Mg^{2+} у регуляції активності ліпопротеїнази. Дефіцит Mg^{2+} посилює секрецію катехоламінів, що призводить до посилення ліполізу, відповідного збільшення рівня ВЖК, що може призвести до збільшення синтезу та секреції ЛПНЩ і триацилгліцеринів (ТГ) і підвищеної концентрації ТГ у плазмі крові [48]. Виражене зниження показників САТ, ДАТ та середнього АТ на фоні вживання $MgSO_4$ можна пояснити зміною іонного складу внутрішньоклітинного середовища. Зростання внаслідок дефіциту Mg^{2+} внутрішньоклітинного співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} супроводжується підвищенням тону непосмугованих м'язів судин, реакцією міоцитів на зовнішні подразники, що призводить до вазоконстрикції і, як наслідок, підвищення артеріального тиску. Повідомляється, що Mg^{2+} може зменшити чутливість судинного русла брижі до фенілефрину та показники співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} . Магній зменшує накопичення колагену, товщину інтими-медіа та співвідношення «просвіт/медіа» в аорті. Отже, ймовірно, що Mg^{2+} може знизити показники АТ шляхом запобігання судинним морфологічним змінам і зменшення чутливості судин до нейромедіатора [48].

L.E. Simental-Mendia et al. [50] систематизували результати опублікованих клінічних випробувань та виявили сприятливий ефект перорального використання магнію протягом 4 місяців і довше. Зокрема, як у хворих на ЦД, так і у пацієнтів без ЦД спостерігалось поліпшення чутливості до інсуліну та контролю рівня глюкози.

Перспективні шляхи у лікуванні діабетичної кардіоміопатії

Пептиди-міметики, мішенями для яких є L-тип Ca^{2+} -каналів

На сьогодні проводяться активні експериментальні дослідження потенційних терапевтичних підходів до лікування діабетичної КМП, і, з огляду на істотну роль внутрішньоклітинного дисбалансу Ca^{2+} у скоротливій дисфункції міокарда, були випробувані пептиди-міметики, мішенями для яких є L-тип Ca^{2+} -каналів (LTCC). LTCC складаються з чотирьох різних субодиниць: $\alpha 1$ -субодиниця ($\text{CaV}1.1$ – $\text{CaV}1.4$), $\alpha 2\delta$ -субодиниця ($\alpha 2\delta 1$ –4), цитозольна β -субодиниця ($\text{CaV}\beta 1$ –4) і — в деяких тканинах — γ -субодиниця ($\gamma 1$ –8). Експериментально доведено, що молекулярний шаперон LTCC $\text{CaV}\beta 2$ регулює Ca^{2+} -канали на рівні плазматичної мембрани. Отже, можливість корекції порушень життєвого циклу LTCC сприятиме позитивним змінам порушеної скоротливості міокарда. Конформаційна зміна $\text{CaV}\beta 2$ залежить від фосфорилування серин-/треонін-протеїнкінази (Akt). Отже, до моменту надходження Ca^{2+} відбувається складний внутрішньоклітинний шлях, включаючи зменшення ретроградного обігу $\text{Cav}\alpha 1.2$ та деградацію білка за рахунок запобігання гуанозинтрифосфатазно-опосередкованого ендоцитозу LTCC, що сприяє антиретроградному обігу $\text{Cav}\beta 2$ та подальшій транскрипції $\text{Cav}\alpha 2$ [26].

Цей тип пептида-міметика є позитивним модулятором Ca^{2+} і, отже, збільшує ризик аритмогенезу. З огляду на це необхідні подальші дослідження щодо фармакокінетичного аналізу, оскільки надфізіологічні рівні $\text{Cav}\alpha 1.2$ та $\text{Cav}\beta 2$ чинять згубний вплив на функцію кардіоміоцитів. Оскільки $\text{Cav}\beta 2$ має значне поширення в різних тканинах, не тільки в міокарді, виникають труднощі, які, ймовірно, можна подолати за допомогою наночастинок, що, можливо, дозволить ефективно впливати на функціональний стан міокарда при діабетичній кардіоміопатії [26].

Некодуючі мікроРНК і довгі некодуючі РНК

МікроРНК (міРНК) — численний клас малих регуляторних некодуючих РНК, що контролюють експресію близько 60 % генів у ссавців і людини та беруть участь у регуляції багатьох біологічних процесів: синтезі білків, диференціюванні тканин, онтогенезі тварин, циркадних ритмах на посттранскрипційному рівні [51]. Вони відіграють важливу функціональну роль у розвитку різних патологічних процесів, зокрема цукрового діабету. МікроРНК — ключові регулятори посттранскрипційної експресії генів певних етапів онтогенезу [52].

МікроРНК-223, яка секритується тромбоцитами, здатна до стимуляції апоптозу ендотеліальних клітин, що може чинити згубну дію щодо розвитку ендотеліальної дисфункції [53, 54], яка є одним із поширених ускладнень ЦД 2-го типу.

Експресія міРНК зазнає змін у діабетичному серці. Модуляція міРНК може бути відповіддю на кілька патофізіологічних ланцюгів, включаючи гіперглікемію, гіперінсулінемію, ОС і хронічне запалення низької

інтенсивності. Досягнення нормоглікемії у стрептозотозин-індукованих діабетичних мишей не здатне попередити зміни міРНК в міокарді, спричинені гіперглікемією. Це дозволяє припустити, що діабетична кардіоміопатія та пов'язані з нею зміни міРНК можуть прогресувати, незважаючи на нормалізацію рівня глюкози у крові [55].

Повідомляється, що вміст міРНК-1, найбільш вагомої міРНК у серці, постійно збільшується — від ранніх проявів до пізніших фаз діабетичної кардіоміопатії. МікроРНК-1 негативно регулює експресію серин-/треонін-протеїнкінази Pim 1 та регулятора апоптозу Bcl-2, що є антиапоптичними та кардіопротекторними білками. Примітно, що трансфекція анти-міРНК-1 активує сигнали про виживання кардіоміоцитів і клітин-попередників ендотеліоцитів, які зазнають вплив високого рівня глюкози [56]. З іншого боку, експресія міРНК-133а різко знижується в міокарді стрептозотозин-індукованих діабетичних мишей. Пригнічення регуляції корелює зі збільшенням вмісту маркерів фіброзу, таких як трансформуючий чинник росту β , фібронектин і колаген. Цукровий діабет корелює зі зниженою експресією міРНК-30с та міРНК-181а та надмірною експресією генів p53 та p21 міокарда у пацієнтів із ЦД та в кардіоміоцитах діабетичних тварин з гіпертрофією кардіоміоцитів і апоптозом, індукованими високим вмістом глюкози в режимі харчування [57]. Гіперглікемія зменшує експресію міРНК-146а в ендотеліоцитах міокарда, а ендотеліально залежна надмірна експресія міРНК-146а послаблює патологічне ремоделювання в діабетичному серці та зменшує інтенсивність хронічного запалення низької інтенсивності [58]. Цікаво, що надмірна експресія міРНК-133а послаблює розвиток фіброзу. Отже, ця міРНК може бути потенційною терапевтичною мішенню в лікуванні діабетичного фіброзу міокарда та пов'язаної з ним серцевої дисфункції.

Нещодавно був знайдений новий клас РНК — довгі некодуючі РНК (днкРНК), пов'язані з низкою біологічних процесів у відповідь на фізичне навантаження, що активуються на різних етапах генної експресії. Продемонстровано важливе значення днкРНК у фізіологічних процесах розвитку міокарда та при виникненні захворювань серця; зокрема показано, що деякі днкРНК можуть виступати чинниками гіпертрофії лівого шлуночка [59].

Нещодавні дослідження показали, що ЦД корелює з аберантною експресією цих молекул [60]. Корекція їх аберантної експресії при моделюванні діабетичної КМП супроводжується поліпшенням функції міокарда та зменшенням апоптозу кардіоміоцитів [28]. Таким чином, пошук шляхів впливу на стан міРНК та днкРНК може стати багатоцільовим механізмом корекції, що викликає одночасну регуляцію важливих шляхів і залучає їх до модуляції патофізіологічних ланок, які беруть участь у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [43].

Отже, нові терапевтичні підходи, включаючи вплив на генно-інженерному рівні, корекцію функціонального стану некодуючих мікроРНК і довгих некодуючих РНК, які на сьогодні досліджуються експериментально, представляють новий перспективний напрямок

лікування хворих із діабетичною кардіоміопатією. Однак необхідні подальші дослідження, щоб сформувати реальний прикладний потенціал у клінічній практиці.

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

- Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J. Diabetes*. 2015. 6(13). 1246-58. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
- Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., ed. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. Section 53. 825-850 p. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0.
- Bashier A., Bin Hussain A., Abdelgadir E., Alawadi E., Sabbour H., Chilton R. Consensus recommendations for management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2019. 11(1). 80. doi: 10.1186/s13098-019-0476-0.
- 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.
- Bonaccio M., Cerletti C., Iacoviello L., de Gaetano G. Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: The Moli-sani Study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2015. 15(1). 18-24. doi: 10.2174/1871530314666141020112146.
- Papanicolas I., Woskie L.R., Jha A.K. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA*. 2018. 319(10). 1024-39. doi: 10.1001/jama.2018.1150.
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bamkakis N.C., Becker K., Biller J. et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart Association/American stroke association. *Stroke*. 2018. 49(3). e46-110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
- Ramadas S., Basu S., Srinivasan A.R. Serum magnesium levels as an indicator of status of diabetes mellitus type 2. *Diabetes Metab. Syndr*. 2015. 9(1). 42-5. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.024.
- Zhao B., Zeng L., Zhao J., Wu Q., Dong Y., Zou F., Gan L. et al. Association of magnesium intake with type 2 diabetes and total stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020. 10(3). e032240. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032240.
- Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015. 7(9). 8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
- Fang X., Wang K., Han D., He X., Wei J., Zhao L., Imam M.U. et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2016. 14(1). 210. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
- American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018. 41(suppl. 1). S51-4. 10.2337/dc18-S005.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. 3(11). 866-75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
- Maruthappu M., Sood H., Keogh B. Radically upgrading diabetes prevention in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. 3(5). 312-3. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00079-0.
- Mann J.I., De Leeuw I., Hermansen K., Karamanos B., Karlström B., Katsilambros N., Riccardi G. et al.; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2004. 14(6). 373-94. doi: 10.1016/s0939-4753(04)80028-0.
- Derosa G., Limas C.P., Macías P.C., Estrella A., Maffioli P. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. *Arch. Med. Sci*. 2014. 10(2). 336-44. doi: 10.5114/aoms.2014.42587.
- Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G., Kendall D.M., Pop-Busui R., Cohen R.M., Bonds D.E. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010. 33(4). 721-7. doi: 10.2337/dc09-1471.
- Vincent A.M., Calabek B., Roberts L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Handbook of clinical neurology*. 2013. 115(33). 591-606. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137.
- Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2016. 264 p. (In Ukrainian).
- Tandon N., Ali M.K., Narayan K.M. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2012. 12(1). 7-22. doi: 10.2165/11594650-000000000-00000.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E. et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2016. 375(4). 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Zinman B., Lachin J.M., Inzucchi S.E. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015. 373(22). 2117-28. doi: 10.1056/NEJMc1600827.
- Sorokina A.G., Orlova Ya.A. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russ. J. Cardiol*. 2019. 24(11). 142-7. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
- Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017. 377(13). 1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- Sato T., Aizawa Y., Yuasa S., Kishi S., Fuse K., Fujita S., Ikeda Y. et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018. 4. 17(1). 6. doi: 10.1186/s12933-017-0658-8.

26. 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.
27. Levelt E., Gulsin G., Neubauer S., McCann G.P. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur. J. Endocrinol.* 2018. 178(4). R127-R39. doi: 10.1530/EJE-17-0724.
28. Zhang L., Ding W.Y., Wang Z.H., Tang M.X., Wang F., Li Y., Zhong M. et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *J. Transl. Med.* 2016. 14(1). 109. doi: 10.1186/s12967-016-0849-1.
29. Huynh K., Bernardo B.C., McMullen J.R., Ritchie R.H. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol. Ther.* 2014. 142(30). 375-415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
30. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B., Makrecka M., Cirluș H., Dambrova M. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. 658. 277-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.02.019.
31. Lee S.J., Jeong S.J., Lee Y.C., Lee Y.H., Lee J.E., Kim C.H. Effects of high-dose α -lipoic acid on heart rate variability of type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy in Korea. *Diabetes Metab. J.* 2017. 41(4). 275-83. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.275.
32. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care.* 1997. 20(3). 369-73. doi: 10.2337/diabetes.20.3.369.
33. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. α -lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. 93(12). 1021-7. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353.
34. Pácal L., Kuricová K., Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J. Diabetes.* 2014. 15. 5(3). 288-95. doi: 10.4239/wjd.v5.i3.288.
35. Stirban A., Pop A., Tschöpe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2013. 30(10). 1204-08. doi: 10.1111/dme.12240.
36. Raj V., Ojha S., Howarth F.C., Belur P.D., Subramanya S.B. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. 22(10). 3261-73. doi: 10.26355/eurrev_201805_15089.
37. Bang H.O., Dyerberg J. The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan. Med. Bull.* 1980. 27(4). 202-5. PMID: 7438807.
38. Bradberry J.C., Daniel E., Hilleman D.E. Overview of omega-3 fatty acid therapies. *P.T.* 2013. 38(11). 681-91. PMID: PMC3875260.
39. Calo L., Martino A., Tota C. The antiarrhythmic effects of n-3 PUFAs. *J. Int. Cardiol.* 2013. 170(suppl. 1). S21-7. doi: 10.1016/j.jcard.2013. 06.043.
40. Calder P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. 1851(4). 469-84. doi: 10.1016/j.bbalip.2014. 08.010.
41. Koval S.M., Yushko K.O., Litvinova O.N., Pankiv V.I., Snihurska I.O., Starchenko T.G. et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial hypertension.* 2019. 23(3). 183-189. doi: 0.5603/AH.a2019.0012.
42. Chen C., Yu X., Shao S. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: A meta-analysis. *PLoS.* 2015. 10(10): e0139565. doi: 10.1371/journal.pone.0139565.
43. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic cardiomyopathy: Current and future therapies. *Beyond Glycemic Control. Front. Physiol.* 2018. 9. 1514. doi: 10.3389/fphys.2018.01514.
44. Velmurugan G.V., Sundareshan N.R., Gupta M.P., White C. Defective Nrf2-dependent redox signalling contributes to microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2013. 100(1). 143-50. doi: 10.1093/cvr/cvt125.
45. Zhang Z., Wang S., Zhou S., Yan X., Wang Y., Chen J., Melten N. et al. Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014. 77. 42-52. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.09.022.
46. Huynh K., Kiriazis H., Du X.J., Love J.E., Gray S.P., Jan-deleit-Dahm K.A., McMullen J.R. et al. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. 60. 307-17. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.021.
47. Chew G.T., Watts G.F., Davis T.M., Stuckey B.G., Beilin L.J., Thompson P.L., Burke V. et al. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care.* 2008. 31(8). 1502-9. doi: 10.2337/dc08-0118.
48. Solati M., Ouspid E., Hosseini S., Soltani N., Keshavarz M., Dehghani M. Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients. *Med. J. Islam Repub. Iran.* 2014. 28. 67. PMID: 25405132. PMID: PMC4219896.
49. Liu M., Jeong E.M., Liu H., Xie A., So E.Y., Shi G., Jeong G.E. et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI Insight.* 2019. 4(1). e123182. doi: 10.1172/jci.insight.123182.
50. Simental-Mendia L.E., Sahebkar A., Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol. Res.* 2016. 111. 272-82. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.019.
51. Hansen K., Sakamoto K., Obrietan K. MicroRNAs: a potential interface between the circadian clock and human health. *Genome Med.* 2011. 3(2). 10. doi: 10.1186/gm224.
52. Kojima S., Shingle D.L., Green C. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J. Cell. Sci.* 2011. 124(3). 311-20. doi: 10.1242/jcs.065771.
53. Pan Y., Liang H., Liu H., Li D., Chen X., Li L., Zhang C.Y., Zen K. Platelet-secreted microRNA-223 promotes endothelial cell apoptosis induced by advanced glycation end products via targeting the insulin-like growth factor 1 receptor. *J. Immunol.* 2014. 192(1). 437-46. doi: 10.4049/jimmunol.1301790.
54. Pischak V.P., Riznychuk O.M. Role on microRNA for diabetes mellitus development. *Int. J. Endocrinol. (Ukraine).* 2016. 1(73). 36-8. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.1.73.2016.71058.
55. Costantino S., Paneni F., Luscher T.F., Cosentino F. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *Eur. Heart J.* 2016. 37(6). 572-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv599.

56. Katare R., Caporali A., Zentilin L., Avolio E., Sala-Newby G., Oikawa A., Cesselli D. et al. Intravenous gene therapy with PIM-1 via a cardiotropic viral vector halts the progression of diabetic cardiomyopathy through promotion of prosurvival signaling. *Circ. Res.* 2011. 108(10). 1238-51. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.239111.

57. Raut S.K., Singh G.B., Rastogi B., Saikia U.N., Mittal A., Dogra N., Singh S. et al. miR-30c and miR-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy. *Mol. Cell Biochem.* 2016. 417(1-2). 191-203. doi: 10.1007/s11010-016-2729-7.

58. Feng B., Chen S., Gordon A.D., Chakrabarti S. miR-146a mediates inflammatory changes and fibrosis in the heart in diabetes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2017. 105. 70-6. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.03.002.

59. Drozdovska S.B., Polischuk A.O. The participation of long noncoding RNAs in cardiac hypertrophy formation during longlasting physical exercise. *Bull. Probl. Biol. Med.* 2017. 4(3). 38-43. (In Ukrainian). doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-38-43.

60. Raut S.K., Khullar M. The big entity of new RNA world: Long non-coding RNAs in microvascular complications of diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 4. 9. 300. doi: 10.3389/fendo.2018.00300.

Отримано/Received 02.10.2020

Рецензовано/Revised 22.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2020 ■

Information about authors

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

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

A.A. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetic cardiomyopathy: treatment

Abstract. This article presents a review of the scientific literature on some key aspects of the current state of the problem of diabetic cardiomyopathy treatment. Measures aimed at reducing insulin resistance, correction of hyperglycemia, dyslipoproteinemia, myocardial metabolism disorders, prevention and treatment of thrombosis, symptomatic therapy of concomitant diseases and syndromes of arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure and arrhythmias should be at the forefront of the treatment for diabetic cardiomyopathy. In this direction it is necessary to carry out the following preventive and therapeutic measures: rational nutrition and physical activity; correction of obesity; limiting salt intake to 2–4 g/day; exclusion of smoking, alcohol consumption, products containing caffeine. In particular, the issues are analyzed related to the peculiarities of rational nutrition and physical activity, optimization of glycemic control (insulin and/or insulin secretagogues,

glucagon-like peptide-1 analogues, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors); correction of metabolic disorders in the myocardium (drugs that improve the energy status of cells — potential means of energy supply for the survival of ischemic myocardium), metabolic modulators (metabolic drugs — trimetazidine, perhexiline, ranolazine; L-carnitine); restriction of extracellular Ca^{2+} entry into cells (calcium channel blockers), the use of β -adrenergic receptor blockers; modulation of oxidative stress (alpha-lipoic acid, benfotiamine); administration of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids; sulforaphane, coenzyme Q10; magnesium. Also, promising ways in the treatment of diabetic cardiomyopathy (mimetic peptides for restoring L-type Ca^{2+} channels; noncoding microRNAs and long noncoding RNAs) are considered.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; treatment; review

Сергиєнко А.А., Сергиєнко В.А.

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

Диабетическая кардиомиопатия: лечение

Резюме. В обзоре проведен анализ литературных источников, посвященных некоторым ключевым аспектам современного состояния проблемы лечения диабетической кардиомиопатии. На первом плане лечения диабетической кардиомиопатии должны быть мероприятия, направленные на уменьшение инсулиновой резистентности, коррекцию гипергликемии, дислипотеинемий, нарушений метаболизма миокарда, предупреждение и лечение тромбообразования; симптоматическую терапию сопутствующих заболеваний и синдромов артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и аритмий. В этом направлении необходимо проводить следующие лечебно-профилактические мероприятия: рациональное питание и физическая активность, коррекция ожирения, ограничение употребления соли до 2–4 г/сут, исключение курения, употребления алкоголя, продуктов, содержащих кофеин. В частности, анализируются вопросы, связанные с особенностями рационального питания и физической активности; оптимизации контроля гликемии (инсулин и/или секретогоги инсу-

лина, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2); коррекции метаболических нарушений в миокарде (препараты, улучшающие энергетическое состояние клеток (потенциальные средства энергообеспечения выживания ишемизированного миокарда), модуляторы метаболизма (метаболические препараты — триметазидин, пергекселин, ранолазин), L-карнитин); ограничения поступления внеклеточного ионизированного кальция в клетки (блокаторы кальциевых каналов), применения блокаторов β -адренорецепторов; модуляции оксидантного стресса (альфа-липоевая кислота, бенфотиамин); назначения длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот; сульфорафана, коэнзима Q10; магния; рассмотрены перспективные пути в лечении диабетической кардиомиопатии (пептиды-миметики, мишенью для которых является L-тип Ca^{2+} -каналов; некодирующие микроРНК и длинные некодирующие РНК).

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

The impact of vitamin D status and supplementation on thyroid autoimmunity

Abstract. Background. In spite of large volume of data linking vitamin D (VD) with cardiovascular morbidity, autoimmunity, cancer, and virtually every organ system, VD and thyroid is a lesser-known aspect of VD in clinical practice. The reason for this almost ubiquitous role of VD is perhaps because VD receptor (VDR) is virtually expressed in every tissue and organ system of the body. This review intends to highlight the current literature on the impact of VD status and supplementation on thyroid autoimmunity. **Materials and methods.** References for this review were identified through searches of PubMed for articles published to from 2015 to September 2020 using the terms “thyroid” and “Vitamin D”. **Results.** Significant inverse correlation was documented between anti-thyroid peroxidase antibody (TPO Ab) and serum 25-hydroxyvitamin D 25(OH)D. TPO Ab positivity is more prevalent in VD deficient individuals. A large volume of medical literature is available from observational studies linking VD with thyroid autoimmunity. Data from interventional studies documenting beneficial effects of VD on thyroid autoimmunity is also available, but lesser than that from observational studies. Short-term high dose oral VD supplementation reduces TPO Ab titers. Certain VDR gene polymorphism has been linked to increased occurrence of autoimmune thyroid disorders (AITD). Data on whether correction of Vitamin D deficiency in AITD results in reduction in the requirement of levothyroxine or carbimazole in hypothyroidism or Graves’ disease respectively is not available. **Conclusions.** In spite of large volume of medical literature from observational studies linking VD with thyroid autoimmunity, meaningful concrete clinical data on impact of VD supplementation on hard clinical end points in these disorders is lacking, and should be the primary area of research in the next decade.

Keywords: thyroid; autoimmunity; vitamin D; review

Introduction

The last two decades have seen an exponential increase in medical literature (basic, translational and clinical studies) linking Vitamin D (VD) to various organ systems in the body. Apart from the classical and well-known impact of VD on bone and muscle health [1, 2]. VD is believed to have a beneficial effect on endothelial dysfunction (microalbuminuria) [3], cardiovascular function and events [4], insulin resistance [5], diabetes mellitus (DM) prevention [6], better immune function and response to anti-tubercular therapy in patients with tuberculosis [7], immune-modulatory effects in patients with autoimmune disorders (lupus, rheumatoid arthritis) [8], prevention and remission of multiple sclerosis [9], gonadal function [10] among the growing list of pleiotropic effects of VD.

The reason for this almost ubiquitous role of Vitamin D is perhaps because Vitamin D receptor (VDR) is virtually expressed in every tissue and organ system of the body [11, 12]. Vitamin D mediates its effect through VDR and activation of VDR-responsive genes. VD and thyroid are however a less known and discussed aspect of VD in clinical practice.

This article intends to highlight the current literature on the impact of Vitamin D status and supplementation on thyroid autoimmunity.

Materials and methods

References for this review were identified through searches of PubMed for articles published to from 2015 to September 2020 using the terms “thyroid” and “Vitamin D”.

Results

Vitamin D and thyroid autoimmunity

Autoimmune thyroid disease (AITD) is believed to be a polygenic disorder [13]. Both genetic predisposition and environmental factors have a role in the genesis of AITD. These include thyroid specific genes, immunomodulatory genes, selenium, iodine, radiation, smoking, infections, among many others that are yet to be defined [14]. Vitamin D enhances the innate immune response while exerting an inhibitory action on the adaptive immune system [15]. Activated Vitamin D (calcitriol) has been demonstrated to modulate the cytokine milieu from a pro-inflammatory to a more tolerogenic immune status [16]. Calcitriol inhibits Th1 and Th17 cell proliferation and differentiation; inhibits production of inflammatory cytokines (IL-2, interferon- γ , IL-17, IL-21), and promotes production of anti-inflammatory Th2 cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, and IL-10) [17]. Calcitriol also inhibits the B-cell differentiation into plasma cells and production of immunoglobulins [18].

The immunomodulatory properties of Vitamin D raises the possibility of role of Vitamin D in different autoimmune disorders including the AITD. Vitamin D deficient but not Vitamin D sufficient BALB/c mice developed persistent hyperthyroidism after immunization with thyroid stimulating hormone receptor antibody (TSHR Ab) [19]. Calcitriol has been demonstrated to reduce thyroid autoantibodies production along with resolution of pathologic changes in the thyroid glands of Wistar rats [20]. Calcitriol had a synergistic effect when added to cyclosporine for prevention of experimental autoimmune thyroiditis in CBA mice [21].

Studies have been published till date evaluating the relationship between Vitamin D status and severity of thyroid autoimmunity as evaluated by autoantibody titers [22–24]. These studies are often limited by small number of patients, different criteria used for defining Vitamin D deficiency/insufficiency and different criteria for AITD.

In the Korea National Health and Nutrition Examination Survey involving 4141 participants, anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) positivity was more prevalent in the vitamin D deficient group (9.1 %) as compared to the sufficient groups (5.3 %; $P < 0.01$) [25]. Low Vitamin D has been linked to increased AITD in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [26]. In a meta-analysis involving 20 different case-control studies, it was observed that patients with AITD (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) had significantly lower serum Vitamin D levels and were more likely to be deficient in 25OHD (OR 2.99, 95% CI 1.88–4.74) [27]. In another meta-analysis, VDR gene TaqI (*rs731236*) and BsmI (*rs1544410*) polymorphisms were significantly associated with AITD risk (OR = 0.801, 95% CI 0.705–0.910, $P_z = 0.001$ for B vs. b; OR = 0.854, 95% CI 0.757–0.963, $P_z = 0.010$ for t vs. T respectively) [28].

Vitamin D deficiency has been linked with increased systemic inflammation. Increased systemic inflammation has been linked with increased insulin resistance, metabolic syndrome and obesity. In a genetically predisposed individual to thyroid autoimmunity, Vitamin D deficiency and metabolic syndrome has been linked to increased systemic inflammation and Hashimoto's thyroiditis [29].

Vitamin D deficiency has been linked to increased risk of gestational diabetes and neonatal intensive care admission in women with thyroid autoimmunity [30]. In a study from Poland, atorvastatin therapy of 20–40 mg/day over a period of 6 months was associated with significant reduction in thyroid autoantibody titers only in people who were Vitamin D sufficient, suggestive an indirect beneficial impact of Vitamin D sufficiency on thyroid autoimmunity [31]. In a meta-analysis, specific VDR polymorphisms like VDR *rs731236*, *rs1544410*, *rs2228570*, and *rs7975232* were significantly associated with risk for autoimmune thyroid disease [32].

Daily cholecalciferol supplementation of 1000 U/d for 1 month was associated with a significant reduction in TPOAb and anti-thyroglobulin antibody (TgAb) titers in a cohort of 46 patients from Turkey [33].

In a randomized controlled trial authors demonstrated a significant 46 % reduction in TPOAb titers following 3 months of weekly 60,000 IU weekly of cholecalciferol supplementation in newly diagnosed, Vitamin D deficient, treatment naïve primary and subclinical hypothyroidism as compared to only 16 % reduction in the control group [34]. Beneficial effects of Vitamin D supplementation on TPOAb titers (viz. reduction in antibody titers) following Vitamin D supplementation have also been documented even in Vitamin D sufficient patients with Hashimoto's thyroiditis, in our study [35].

In a placebo controlled randomized controlled trial (RCT) study from Iran in which 21 women with Hashimoto's thyroiditis were randomized to receive either cholecalciferol (50,000 IU) or placebo pearls for 3 months, a significant reduction in TgAb and TSH titers were noted at the end of the study, without any impact on TPOAb, T_3 and T_4 hormone levels [36]. However whether this reduction in TSH levels over a short period of time of 3 months translating to reduction in long term levothyroxine requirements needs further evaluation in longer studies.

In a meta-analysis involving 344 patients with AITD, Vitamin D supplementation was associated with significant reductions in TPOAb and TgAb titers at 6 months follow-up [37]. In a RCT involving 251 apparently healthy individuals, low dose vitamin supplementation (400 IU/day and 1000 IU/day) as compared to placebo did not result in any significant change in TPOAb and TSH titers at 16 weeks of follow-up [38]. Limitations of this study include the fact that most of the patients in these studies were healthy individuals without AITD and had TPOAb titers in the normal range. Also the serum 25(OH)D levels in the supplementation groups increased from 26 to 49 nmol/l at the end of the study, which continued to be in the Vitamin D deficiency range [38]. It can be said that the very low dose Vitamin D used in this study, did not result in any meaningful changes in the serum 25(OH)D, and hence no meaningful changes in TPOAb titers were expected. This study also highlighted that blanket blind Vitamin D supplementation in people without AITD may not have any meaningful impact on TPOAb titers and TSH levels. However, whether this beneficial impact on TPOAb titers following Vitamin D supplementation actually translates to a lower levothyroxine requirement in the long run is not known and needs long-term follow-up studies. In this regard, it is interesting to consider that in a small study

from Iran, it was noted that Vitamin D supplementation over 12 weeks in people with primary hypothyroidism was associated with an independent reduction in serum TSH levels. However, a reduction in levothyroxine requirement was not documented in this study [39].

Vitamin D through VDR has both direct and indirect effects on cellular proliferation, differentiation, apoptosis, inflammation, invasion, angiogenesis, and metastasis [40]. Calcitriol increases the expression of cyclin dependent kinase inhibitors (CDKI), which have potent negative impact on cell proliferation [41]. Vitamin D influences microRNA expression which also has an additional negative influence on cell growth and proliferation [42].

Calcitriol induces caspase expression along with other pro-apoptotic proteins (BAX, BAK, and BAD), thus promoting apoptosis of tumor cells [43]. Calcitriol has been shown to inhibit the proliferation of thyroid cancer stem cells [44]. VDR polymorphisms has been demonstrated to have an impact on Vitamin D metabolism in thyroid tissue, which may modulate the anti-tumor effect of Vitamin D in papillary thyroid cancer (PTC) [45]. VDR expression in human thyroid cancer cells has been linked to increased ECM protein-1 (ECM1) and type II trans-membrane serine protease-4 (TPMRSS4) expression, which are tissue markers of increased local invasion and metastasis, highlighting the potential role of Vitamin D analogues in down regulating VDR and thus having a beneficial impact on thyroid cancer [46]. Lower circulating levels of calcitriol have been documented in patients with differentiated thyroid carcinoma [47].

Conclusions

A large volume of medical literature is available from cross-sectional and observational studies linking Vitamin D with thyroid autoimmunity. Data from interventional studies documenting beneficial effects of Vitamin D supplementation on thyroid autoimmunity is also available, but lesser than that from cross-sectional and observational studies.

Limitations of these interventional studies include small number of patients evaluated, heterogeneity of dosage and preparation of Vitamin D used in these studies, short duration of follow-up, and end points primarily being reduction in titers of thyroid auto-antibodies.

Data on whether correction of Vitamin D deficiency in AITD results in reduction in the requirement of levothyroxine or carbimazole in hypothyroidism or Graves' disease respectively is not available. Hence there is an urgent need for large, multi-centric studies to evaluate the impact of Vitamin D supplementation on meaningful long-term clinical end points in AITD.

Similarly, in spite of large volume of literature available linking Vitamin D deficiency, VDR gene polymorphisms, calcitriol metabolism with thyroid cancer, there is scant data from interventional studies on the same, which should be the major area for research in the next decade.

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

References

1. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. 74(11). 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
2. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020. 12(7). 2097. doi: 10.3390/nu12072097.
3. Liyanage P., Lekamwasam S., Weeraratna T.P., Liyanage C. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind clinical trial. *J. Postgrad. Med.* 2018. 64(1). 10-15. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_598_16.
4. Nitsa A., Toutouza M., Machairas N., Mariolis A., Philip-pou A., Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo.* 2018. 32(5). 977-981. doi: 10.21873/in vivo.11338.
5. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2019. 1(65). 53-58. doi: https://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-53.
6. Gröber U., Holick M.F. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! *Nutrients.* 2019. 11(11). 2651. doi: 10.3390/nu11112651.
7. Aibana O., Huang C.C., Aboud S., Arnedo-Pena A., Becerra M.C., Bellido-Blasco J.B., Bhosale R. et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019. 16(9). e1002907. doi: 10.1371/journal.pmed.1002907.
8. Meena N., Singh Chawla S.P., Garg R., Batta A., Kaur S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2018. 9(1). 54-58. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM_128_17.
9. Feige J., Moser T., Bieler L., Schwenker K., Hauer L., Sel-lner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients.* 2020. 12(3). 783. doi: 10.3390/nu12030783.
10. Karras S., Anagnostis P., Kotsa K., Goulis D.G. Vitamin D and gonadal function in men: a potential inverse U-shaped association? *Andrology.* 2016. 4(3). 542-544. doi: 10.1111/andr.12173.
11. Bass J.J., Nakhuda A., Deane C.S., Brook M.S., Wilkinson D.J., Phillips B.E., Philp A. et al. Overexpression of the vitamin D receptor (VDR) induces skeletal muscle hypertrophy. *Mol. Metab.* 2020. 42. 101059. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101059.
12. Quesada-Gomez J.M., Entrenas-Castillo M., Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020. 202. 105719. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719.
13. Kyritsi E.M., Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11. 543. doi: 10.3389/fendo.2020.00543.
14. Hirota S., Marui S., Migliari D. Does autoimmune thyroid disorder act as a predisposing factor in the development of oral lichen planus? *Oral Dis.* 2020. doi: 10.1111/odi.13339. PMID: 32246521.
15. Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020. 12(5). 1248. doi: 10.3390/nu12051248.
16. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020. 12(1). 236. doi: 10.3390/nu12010236.
17. Dutta D., Sharma M., Aggarwal S., Mohindra R., Bhat-tacharya S., Kalra S. Vitamin D, Thyroid Autoimmunity and Cancer:

- An Interplay of Different Factors. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2019. 23(5). 507-513. doi: 10.4103/ijem.IJEM_526_19.
18. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(9). 1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
 19. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab. Clin. North Am.* 2017. 46(4). 1061-1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
 20. Alrefaie Z., Awad H. Effect of vitamin D₃ on thyroid function and de-iodinase 2 expression in diabetic rats. *Arch. Physiol. Biochem.* 2015. 121(5). 206-209. doi: 10.3109/13813455.2015.1107101.
 21. Lowry M.B., Guo C., Zhang Y., Fantacone M.L., Logan I.E., Campbell Y., Zhang W. et al. A mouse model for vitamin D-induced human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020. 198. 105552. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105552.
 22. Muscogiuri G., Mari D., Prolo S., Fatti L.M., Cantone M.C., Garagnani P., Arosio B. et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016. 13(9). 850. doi: 10.3390/ijerph13090850.
 23. Botelho I.M.B., Moura Neto A., Silva C.A., Tambascia M.A., Alegre S.M., Zantut-Wittmann D.E. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr. J.* 2018. 65(10). 1029-1037. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0166.
 24. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tözzi R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015. 14. 363-369. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.008.
 25. Kim S., Kwon Y.S., Kim J.Y., Hong K.H., Park Y.K. Association between Iodine Nutrition Status and Thyroid Disease-Related Hormone in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey VI (2013–2015). *Nutrients.* 2019. 11(11). 2757. doi: 10.3390/nu11112757.
 26. Miao C.Y., Fang X.J., Chen Y., Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2020. 19(4). 2641-2649. doi: 10.3892/etm.2020.8525.
 27. 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, Apr 3. 7(4). 2485-2498. doi: 10.3390/nu7042485.
 28. Feng M., Li H., Chen S.F., Li W.F., Zhang F.B. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine.* 2013. 43(2). 318-326. doi: 10.1007/s12020-012-9812-y.
 29. Răcățianu N., Leach N.V., Bolboacă S.D., Cozma A., Dronca E., Valea A., Silaghi A. et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance and thyroid dysfunction in obese patients: is inflammation the common link? *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2018. 78(7–8). 560-565. doi: 10.1080/00365513.2018.1517420.
 30. Bozdog H., Akdeniz E. Does severe vitamin D deficiency impact obstetric outcomes in pregnant women with thyroid autoimmunity? *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2020. 33(8). 1359-1369. doi: 10.1080/14767058.2018.1519017.
 31. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. The Relationship Between Statin Action On Thyroid Autoimmunity And Vitamin D Status: A Pilot Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019. 127(1). 23-28. doi: 10.1055/a-0669-9309.
 32. 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.
 33. Simsek Y., Cakır I., Yetmis M., Dizdar O.S., Baspınar O., Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J. Res. Med. Sci.* 2016. 21. 85. doi: 10.4103/1735-1995.192501.
 34. Chaudhary S., Dutta D., Kumar M., Saha S., Mondal S.A., Kumar A., Mukhopadhyay S. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016. 20(3). 391-398. doi: 10.4103/2230-8210.179997.
 35. Pankiv I. Impact of cholecalciferol supplementation on thyroid peroxidase antibody titers in patients with hypothyroidism. *Osteoporosis International.* 2017. 38(Suppl. 1). 628-629. https://doi.org/10.1007/s00198-017-3950-2.
 36. Chahardoli R., Saboor-Yaraghi A.A., Amouzegar A., Khali 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(5). 296-301. doi: 10.1055/a-0856-1044.
 37. Wang S., Wu Y., Zuo Z., Zhao Y., Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine.* 2018. 59(3). 499-505. doi: 10.1007/s12020-018-1532-5.
 38. Knutsen K.V., Madar A.A., Brekke M., Meyer H.E., Egge-moen Å.R., Mdala I., Lagerlöv P. Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Among Ethnic Minorities. *J. Endocr. Soc.* 2017. 1(5). 470-479. doi: 10.1210/js.2017-00037.
 39. Talaei A., Ghorbani F., Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. 22(5). 584-588. doi: 10.4103/ijem.IJEM_603_17.
 40. Hu M.J., Zhang Q., Liang L., Wang S.Y., Zheng X.C., Zhou M.M., Yang Y.W. et al. Association between vitamin D deficiency and risk of thyroid cancer: a case-control study and a meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2018. 41(10). 1199-1210. doi: 10.1007/s40618-018-0853-9.
 41. Díaz L., Díaz-Muñoz M., García-Gaytán A.C., Méndez I. Mechanistic Effects of Calcitriol in Cancer Biology. *Nutrients.* 2015. 7(6). 5020-5050. doi: 10.3390/nu7065020.
 42. Sulibhavi A., Rohlfing M.L., Jalisi S.M., McAneny D.B., Doherty G.M., Holick M.F., Noordzij J.P. Vitamin D deficiency and its relationship to cancer stage in patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Am. J. Otolaryngol.* 2019. 40(4). 536-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.04.013.
 43. Yildiz S., Ekinçi O., Ucler R. The relationship between 25 hydroxy Vitamin D₃ and thyroid antibodies with thyroid benign-malign neoplasms. *Niger J. Clin. Pract. [serial online]* 2019 [cited 2020, Dec 25]. 22. 1224-1228. Available from: https://www.njcponline.com/text.asp?2019/22/9/1224/266167.
 44. Peng W., Wang K., Zheng R., Derwahl M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest. *Endocr. Res.* 2016. 41(2). 71-80. doi: 10.3109/07435800.2015.1037048.
 45. Yavropoulou M.P., Panagiotou G., Topouridou K., Karayanopoulou G., Koletsis T., Zarampoukas T., Goropoulos A. et al. Vitamin D receptor and progesterone receptor protein and gene expression in papillary thyroid carcinomas: associations with histological features. *J. Endocrinol. Invest.* 2017. 40(12). 1327-1335. doi: 10.1007/s40618-017-0700-4.
 46. Izhakov E., Somjen D., Sharon O., Knoll E., Aizic A., Fliss D.M., Limor R., Stern N. Vitamin D receptor expression is linked to potential markers of human thyroid papillary carcinoma. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016. 159. 26-30. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.016.
 47. Danilovic D.L., Ferraz-de-Souza B., Fabri A.W., Santana N.O., Kulcsar M.A., Cernea C.R., Marui S., Hoff A.O. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* 2016. 11(10). e0164550. doi: 10.1371/journal.pone.0164550.

Received 27.10.2020

Revised 30.11.2020

Accepted 07.12.2020 ■

Information about author

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

Паньків І.В.

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

Вплив забезпечення вітаміном D на автоімунний стан щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Попри великий обсяг даних, що пов'язують вітамін D із серцево-судинною захворюваністю, автоімунітетом, раком та практично кожною системою органів, взаємозв'язок між вітаміном D та щитоподібною залозою залишається менш відомим аспектом у клінічній практиці. Причиною активного впливу вітаміну D є той факт, що рецептори вітаміну D (VDR) розміщені практично в кожній тканині та системі органів організму. **Мета:** висвітлити дані сучасної літератури про вплив вітаміну D та його забезпечення на автоімунітет щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** Посилання на цей огляд були визначені за допомогою пошуку в PubMed за статтями, опублікованими з 2015 року по вересень 2020 року, із використанням термінів «щитоподібна залоза» та «вітамін D». **Результати.** Зареєстровано вірогідну обернену кореляцію між антитілами до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та вмістом 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові. Наявність позитивних титрів АТ-ТПО більш поширена в осіб із дефіцитом вітаміну D. У великому обсязі медичної літератури наводяться результати спостережних

досліджень, що пов'язують вітамін D з автоімунітетом щитоподібної залози. Також наводяться дані інтервенційних досліджень, що підтверджують позитивний вплив вітаміну D на автоімунітет щитоподібної залози. Короткотерміновий прийом високих доз пероральних добавок вітаміну D сприяє зменшенню титрів АТ-ТПО. Деякі поліморфізми гена VDR пов'язані зі збільшенням випадків автоімунних розладів щитоподібної залози. Дані про те, чи призводить корекція дефіциту вітаміну D при автоімунних розладах щитоподібної залози до зниження потреби в левотироксині або карбімазолі відповідно при гіпотиреозі або хворобі Грейвса, відсутні. **Висновки.** Незважаючи на великий обсяг медичної літератури з обсерваційних досліджень, в яких пов'язують вітамін D з автоімунітетом щитоподібної залози, відсутні важливі конкретні клінічні дані про вплив додаткового призначення вітаміну D на основні клінічні кінцеві точки при цих розладах. Це повинно бути основною сферою досліджень у наступному десятилітті.

Ключові слова: щитоподібна залоза; автоімунітет; вітамін D; огляд

Паньків І.В.

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

Влияние обеспечения витамином D на аутоиммунное состояние щитовидной железы

Резюме. Актуальность. Несмотря на большой объем данных, связывающих витамин D с сердечно-сосудистой заболеваемостью, аутоиммунитетом, раком и практически каждой системой органов, взаимосвязь между витамином D и щитовидной железой остается менее известным аспектом в клинической практике. Причиной активного влияния витамина D является тот факт, что рецепторы витамина D (VDR) размещены практически в каждой ткани и системе органов организма. **Цель:** осветить данные современной литературы о влиянии витамина D и его обеспечения на аутоиммунитет щитовидной железы. **Материалы и методы.** Источники этого обзора были определены с помощью поиска в PubMed по статьям, опубликованным с 2015 года по сентябрь 2020 года, с использованием терминов «щитовидная железа» и «витамин D». **Результаты.** Зарегистрирована достоверная обратная корреляция между антителами к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и содержанием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Наличие положительных титров АТ-ТПО более распространено у лиц с дефицитом витамина D. В большом объеме медицинской литературы приводятся результаты наблюдательных исследований, связыва-

ющих витамин D с аутоиммунитетом щитовидной железы. Также приводятся данные интервенционных исследований, подтверждающих положительное влияние витамина D на аутоиммунитет щитовидной железы. Краткосрочный прием высоких доз пероральных добавок витамина D содействует уменьшению титров АТ-ТПО. Некоторые полиморфизмы гена VDR связаны с увеличением случаев аутоиммунных расстройств щитовидной железы. Данные о том, приводит ли коррекция дефицита витамина D при аутоиммунных расстройствах щитовидной железы к снижению потребности в левотироксине или карбимазоле соответственно при гипотиреозе или болезни Грейвса, отсутствуют. **Выводы.** Несмотря на большой объем медицинской литературы по обсервационным исследованиям, в которых связывают витамин D с аутоиммунитетом щитовидной железы, отсутствуют важные конкретные клинические данные о влиянии дополнительного назначения витамина D на основные клинические конечные точки при этих расстройствах. Это должно быть основной сферой исследований в следующем десятилетии.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунитет; витамин D; обзор

Романенко І.Ю.

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

Динаміка показників психоемоційного стану жінок — внутрішньо переміщених осіб із загрозою переривання вагітності на фоні комплексного лікування

Резюме. Актуальність. Вагітність є станом підвищеної уразливості для розвитку тривоги і депресії, що є найпоширенішими психічними розладами під час вагітності та після пологів. Близько 54 % жінок відчують тривогу протягом усього антенатального періоду, депресивні розлади виявляються у 34 % жінок. За даними деяких авторів, порушення сну, на які скаржаться від 11,5 до 85 % вагітних, можуть впливати на вираженість антенатальних і постнатальних депресивних і тривожних симптомів, а також на акушерські результати. **Мета:** оцінити ефективність курсу комплексного лікування жінок із загрозою переривання вагітності (ЗПВ), які проживають в Луганській області та мають статус внутрішньо переміщених осіб (ВПО), для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень. **Матеріали та методи.** Обстежено 22 пацієнтки в I і II триместрах, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ у закладах охорони здоров'я Луганської області та мали статус ВПО. Вагітні методом випадкової вибірки були розподілені на підгрупи (1а і 1б); жінки підгрупи 1б додатково отримували лікування з використанням L-аргініну, магнію лактату дигідрату і піридоксину гідрохлориду протягом двох тижнів, а також вітамінно-мінеральний комплекс. Клініко-акушерське та психометричне обстеження проводилося до і після лікування. Для оцінки рівня тривожності застосовували тест Спілбергера, депресивних проявів — опитувальник Бека, вегетативних розладів — опитувальник О.М. Вейна, якості сну — опитувальник якості сну Центру сомнології, визначали концентрації прогестерону та магнію. **Результати.** Після проведеного лікування було відзначено статистично вірогідне зниження показників реактивної тривожності, депресивних проявів, вегетативних розладів, покращення параметрів сну, підвищення концентрації прогестерону в обстежених групах та магнію в групі 1б. Показник особистісної тривожності та концентрація магнію в групі 1а після закінчення лікування вірогідно не змінилися. **Висновки.** Лікування із застосуванням L-аргініну, магнію лактату дигідрату, піридоксину гідрохлориду та вітамінно-мінерального комплексу показало високу ефективність щодо зниження вираженості та частоти психоемоційних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб із ЗПВ. Зниження показників реактивної тривожності, депресивних розладів, вегетативних проявів, поліпшення параметрів якості сну можуть служити критеріями ефективності проведеного лікування.

Ключові слова: внутрішньо переміщені особи; вагітність; загроза переривання вагітності; психоемоційні розлади; лікування

Вступ

Згідно з визначенням, внутрішньо переміщені особи (ВПО) — це особи або групи осіб, які були змушені покинути місце свого проживання, щоб уникнути наслідків збройного конфлікту, ситуацій генералізованого насильства, порушень прав людини, і які не перетнули міжнародно визнаний державний кордон країни [1]. Переміщені особи зазвичай мають більш високі показники депресивних і посттравматичних симптомів, ніж населення з їх власних етнічних груп, а також населення приймаючих регіонів, до яких вони переселяються [2].

Вагітні дуже сприйнятливі до різних впливів навколишнього середовища. У період вагітності жінка стикається з новими адаптаційними завданнями, для вирішення яких потрібна активна особистісна перебудова. Від здатності майбутньої матері адекватно проявляти свою поведінку, регулювати свій психічний стан, адаптуючись до умов кризової ситуації, залежить психічне благополуччя в антенатальному періоді. Вагітність є станом підвищеної уразливості для розвитку тривоги і депресії, які є найпоширенішими психічними розладами під час вагітності та після пологів. Їх симптоми можуть варіювати від легкої до тяжкого ступеня й є серйозною проблемою для громадського здоров'я в усьому світі [3–8].

Результати досліджень А.М. Lee та співавт. [9] показали, що близько 54 % жінок відчувають тривогу протягом усього антенатального періоду, депресивні розлади виявляються у 34 % жінок. За даними систематичних оглядів і метааналізів, поширеність тривожності була вище в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [10]. У національних настановах Великобританії, Сполучених Штатів Америки, Канади та Австралії підкреслена важливість виявлення та лікування допологової тривоги і депресії, що буде і профілактикою післяпологової депресії [11–13].

Сон відіграє важливу роль у фізичному і психічному здоров'ї вагітної жінки [14, 15]. За даними деяких авторів, на порушення сну скаржаться від 11,5 до 85 % вагітних [16–18]. На думку низки авторів, антенатальні порушення якості сну можуть впливати на вираженість антенатальних і постнатальних депресивних і тривожних симптомів, а також на акушерські результати [19–21].

Останніми роками кількість досліджень, присвячених вивченню психоемоційного стану вагітних жінок із загрозою переривання вагітності (ЗПВ), збільшується. Проте недостатньо висвітлені питання менеджменту психоемоційних проявів вагітних жінок із загрозою переривання вагітності, які зазнали впливу збройного конфлікту та мають статус внутрішньо переміщених осіб (ВПО).

Мета дослідження: оцінити курс комплексного лікування жінок із загрозою переривання вагітності, які проживають в Луганській області та мають статус внутрішньо переміщених осіб, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 22 пацієнтки в I і II триместрах, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності в лікарнях Луганської області в 2015–2017 роках та мали статус ВПО. Перед початком обстеження кожна досліджувана підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування й обробку персональних даних.

Дослідження були 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 ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

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

Критеріями включення в основну групу були: статус ВПО, наявність симптомів загрозливого переривання вагітності, I і II триместри гестації. Спостереження й клінічне обстеження жінок проводилися відповідно до рекомендацій, викладених у наказах МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» і № 624 від 03.11.2008 р. (клінічний протокол «Невиношування вагітності»). Пацієнтки методом випадкової вибірки були розподілені на підгрупи (1a і 1б); жінки підгрупи 1б на додаток до терапії відповідно до загальноприйнятих рекомендацій отримували лікування з використанням L-аргініну (100 мл внутрішньовенно крапельно один раз на добу протягом 10 днів), магнію лактату дигідрату 470 мг (що еквівалентно магнію 48 мг), і піридоксину гідрохлориду 5 мг протягом двох тижнів, а також вітамінно-мінеральний комплекс (1 таблетка на добу), до складу якого входять: вітамін B₁ — 1,6 мг, вітамін B₂ — 1,8 мг, вітамін B₆ — 2,6 мг, вітамін B₁₂ — 4 мкг, вітамін А — 3600 МО, вітамін С (у вигляді кальцію аскорбату дигідрату) — 100 мг, вітамін D₃ — 500 МО, вітамін Е — 15 мг, кальцію пантотенат — 10 мг, біотин — 0,2 мг, нікотинамід — 19 мг, фолієва кислота — 0,8 мг, кальцій — 125 мг, магній — 100 мг, фосфор — 125 мг, залізо — 60 мг, цинк — 7,5 мг, марганець — 1 мг, мідь — 1 мг. Перед призначенням терапії пацієнткам надавалася інформація про метод лікування, можливі побічні ефекти й ускладнення. Всім вагітним до і після лікування було проведено комплексне дослідження, що включало клініко-акушерське та психометричне обстеження, визначення концентрації прогестерону імуноферментним методом, концентрації Mg іоноселективним методом.

Оцінювали рівень реактивної та особистісної тривожності із застосуванням тесту Спілбергера у модифікації Ханіна, що складається з 40 тверджень, перші 20 з яких спрямовані на виявлення ступеня реактивної

тривожності (РТ), інші 20 — на виявлення особистісної тривожності (ОТ). Результат менше 30 балів відповідає низькому рівню, 31–44 бали — середньому рівню і понад 45 балів — високому рівню тривожності [22].

Для визначення рівня депресивних проявів використовували опитувальник Бека, що складається з 21 групи тверджень, в кожній треба вибрати одне, відповідне певному балу. Результат оцінюється за сумою балів. Нормальне значення дорівнює від 0 до 9 балів, м'який ступінь депресії — 10–15 балів, помірний ступінь — 16–19 балів, сильний ступінь — 20–29 балів, у край виражена депресія — 30 балів і вище [23].

Наявність ознак вегетативної дисфункції (ВД) встановлювали за допомогою опитувальника для визначення вегетативної дисфункції О.М. Вейна, що складається з 11 запитань, позитивна відповідь на які оцінюється від 3 до 7 балів залежно від значимості запитання. При підрахунку кількості балів підсумовується. Сума балів понад 15 свідчить про наявність вегетативних розладів [24].

Параметри сну вивчали за допомогою анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну Центру сомнології. Опитувальник складається з 6 питань, за якими оцінюють такі показники: час засинання, тривалість сну, кількість нічних пробуджень, якість сну, кількість сновидінь, якість ранкового пробудження. Кожна відповідь оцінюється за 5-бальною шкалою. Сума балів менше 19 відповідає вираженій інсомнії, сума балів від 19 до 21 вказує на межовий стан, сума понад 22 бали — відсутність порушень сну [25].

Для статистичної обробки даних використовували програму SPSS Statistics v17 (IBM, США). Нормальність розподілу даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Здійснювали оцінку вірогідних відмінностей за допомогою непараметричного теста Манна — Уїтні для незалежних вибірок та критерію Вілкоксона для залежних груп. Дані подані у вигляді Ме (Q1-Q3), де Ме — медіана, Q1 — 25-й квартиль, Q3 — 75-й квартиль. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

Результати

Середній вік жінок групи 1а становив Ме (Q1-Q3) 26,00 (23,00–32,25) року, групи 1б — 26,50 (25,00–28,75) року (p = 0,974). Індекс маси тіла (ІМТ) був 21,29 (20,39–24,09) кг/м² і 22,40 (20,48–27,49) кг/м² відповідно

(p = 0,418). Вік більшості пацієнток був 20–30 років (6 (60,00 %) і 9 (75,00 %) осіб відповідно), тобто ці жінки складають найбільш активну та працездатну частину населення. У зареєстрованому шлюбі перебували 8 (80,00 %) і 10 (83,33 %) жінок відповідно.

Медіана віку менархе в групах становила 13,00 (12,00–14,00) і 13,00 (12,00–14,00) років відповідно. Пологи в анамнезі були у 4 (40,00 %) і 6 (50,00 %) пацієнток, штучні аборти зареєстровано у 3 (30,00 %) і 4 (33,33 %) пацієнток, мимовільні аборти — у 2 (20,00 %) і 2 (16,67 %) жінок відповідно.

Серед перенесених гінекологічних захворювань найчастішими були псевдоерозії шийки матки — 2 (20,00 %) і 2 (16,67 %) особи відповідно, сальпінгоофорити — 1 (10,00 %) і 1 (8,33 %) особа відповідно.

Під час аналізу ефективності лікування в обстежених групах було відзначено статистично вірогідне зниження показників РТ, депресивних розладів, вегетативних проявів, покращилися показники якості сну. Показник ОТ у групі 1а після закінчення лікування вірогідно не змінився (табл. 1).

У вагітних обох груп після проведеного лікування виявлено позитивні зміни у структурі вираженості РТ та ОТ. Так, у групі 1а кількість випадків РТ високого ступеня в динаміці знизилася в 1,7 раза, низький рівень реєструвався в 2 рази частіше, в групі 1б — зафіксовано зниження в 5 разів та підвищення в 2,7 раза відповідно (рис. 1).

Встановлено, що хоча середні показники вмісту прогестерону та магнію на початку та після лікування були в межах референтних значень, однак після отриманої терапії рівень прогестерону вірогідно збільшився в обох групах, що можна пояснити наявністю призначеного мікронізованого прогестерону в комплексному лікуванні, концентрація магнію статистично значуще підвищилася тільки в групі 1б (табл. 2).

Слід зазначити, що поодинокі скарги на погіршення настрою, зниження концентрації уваги та працездатності, підвищену тривожність, погіршення якості нічного сну після проведеного лікування висували 2 (20,00 %) жінки групи 1а.

Обговорення

Сьогодні проблема невиношування вагітності є надзвичайно актуальною в медичному та соціальному аспектах. За даними ВООЗ, частота самовільного переривання вагітності у структурі ускладнень пере-

Таблиця 1. Психометричні показники в обстежених групах, Ме (Q1-Q3)

Показники	Група 1а (n = 10)		Група 1б (n = 12)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
РТ, бали	46,00 (34,00–52,00)	41,00 (34,00–46,25)*	52,50 (32,00–59,00)	44,00 (30,00–51,00)*
ОТ, бали	49,50 (36,00–53,00)	47,00 (37,50–51,25)	46,50 (34,50–57,00)	45,00 (34,25–55,75)*
Рівень депресії, бали	8,00 (5,00–11,00)	6,00 (5,75–8,25)*	9,00 (6,25–12,75)	8,00 (6,25–9,00)*
Показник ВД, бали	14,00 (10,75–30,50)	13,00 (10,75–15,75)*	17,50 (11,00–32,75)	15 (11,25–17,25)*
Якість сну, бали	18,50 (17,75–21,00)	21,00 (20,50–22,25)*	18,50 (16,25–19,00)	23,00 (21,00–23,00)*

Примітка: * — рівень значущості $p < 0,05$ згідно з Z-критерієм Вілкоксона для залежних груп при порівнянні груп пацієнтів за відповідними показниками в динаміці.

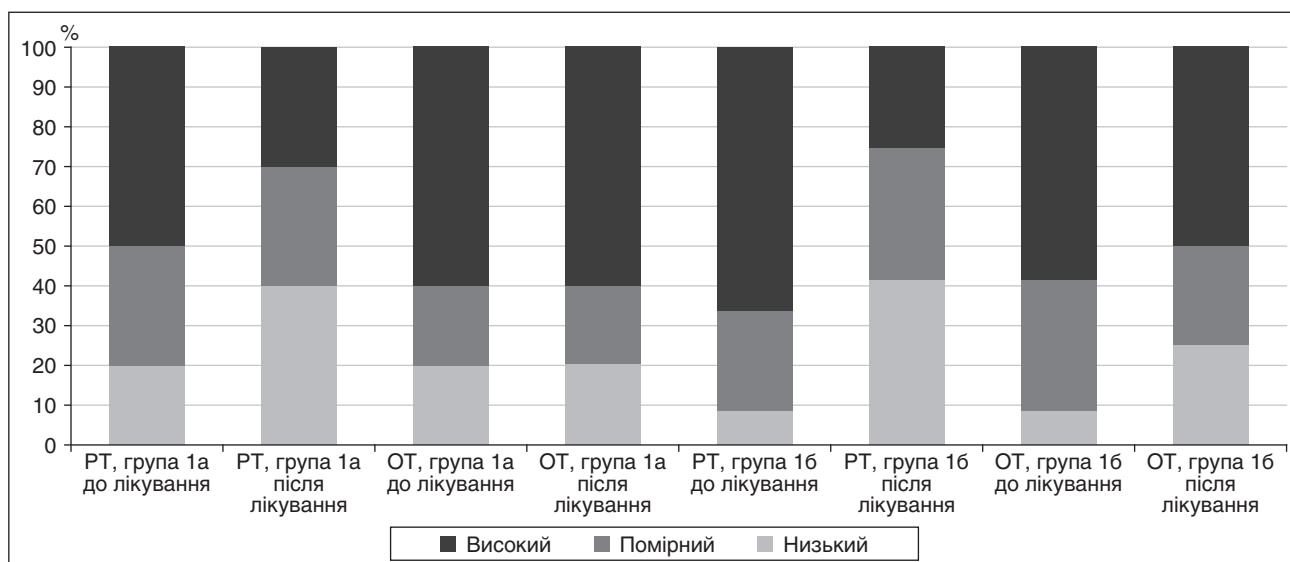


Рисунок 1. Ступінь вираженості РТ та ОТ у порівнюваних групах (%)

Таблиця 2. Показники прогестерону та магнію у вагітних досліджуваних груп, Ме (Q1-Q3)

Показники	Група 1а (n = 10)		Група 16 (n = 12)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Прогестерон, нмоль/л	79,37 (71,06–91,61)	113,88 (99,79–123,33)*	71,29 (51,97–82,55)	101,69 (90,88–118,03)*
Mg, ммоль/л	0,76 (0,73–0,78)	0,85 (0,76–0,91)	0,78 (0,74–0,91)	0,93 (0,81–1,08)*

Примітка: * — рівень значущості $p < 0,05$ згідно з Z-критерієм Вілкоксона для залежних груп при порівнянні груп пацієнтів за відповідними показниками в динаміці.

бігу вагітності досягає 15–20 % та супроводжується тяжкими наслідками для загального стану здоров'я жінки й її репродуктивної функції. В ранні терміни гестації (6–8 тижнів) відбувається 40–80 % самовільних викиднів, у II триместрі — приблизно 20 %, в III триместрі — 30 %. Невиношування вагітності є поліетіологічним синдромом, у розвитку та реалізації якого беруть участь основні системи організму матері та плода. Ця патологія зумовлена причинами, що можуть діяти або одночасно, або приєднуватися в процесі прогресування вагітності. На особливу увагу заслуговує розгляд гормональних аспектів звичного невинношування вагітності, одним із головних факторів якого є недостатність лютеїнової фази циклу. Внаслідок цього відбувається неповноцінний розвиток фолікула, передчасна індукція мейозу, внутрішньофолікулярне перезрівання та дегенерація ооцита, в подальшому — неповноцінне жовте тіло та зниження продукції прогестерону. До інших механізмів формування недостатності лютеїнової фази зараховують ураження рецепторного апарату ендометрію, коли слизова матки не реагує на нормальний рівень гормонів, який продукують яєчники. Оскільки дозрівання фолікулів відбувається нормально, вагітність настає, однак через зниження експресії рецепторного апарату ендометрію або експресії генів, які відповідають за рецептори, формується недостатність лютеїнової фази, а вагітність переривається [26].

Результати нашого дослідження показали високу ефективність комплексного лікування із застосуванням L-аргініну, магнію лактату дигідрату, піридоксину

гідрохлориду та вітамінно-мінерального комплексу в терапії психоемоційних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб із ЗПВ, що зіставно з даними S. Nikseresht і співавт., A. Botturi та співавт. [27, 28]. Так, показники РТ, депресивних розладів і вегетативних проявів після проведеного лікування вірогідно знизилися, покращилися показники якості сну, що свідчить про підвищення рівня функціональної і соціальної адаптації, зниження обмежень життєдіяльності, нормалізацію емоційного стану пацієнток. Показник ОТ та концентрація магнію в групі 1а після закінчення лікування вірогідно не змінилися, що в майбутньому може сприяти відновленню афективних проявів і порушень сну, що формують психоемоційний синдром.

Висновки

Лікування із застосуванням L-аргініну, магнію лактату дигідрату, піридоксину гідрохлориду та вітамінно-мінерального комплексу показало високу ефективність щодо зниження вираженості та частоти психоемоційних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб, які мають симптоми ЗПВ, досягнення емоційної рівноваги, зняття занепокоєння, тривоги, страхів, пов'язаних із вагітністю та пологами.

Зниження показників реактивної тривожності, депресивних розладів, вегетативних проявів, поліпшення показників якості сну можуть служити критеріями ефективності проведеного лікування.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. IDCP Global Overview 2015: People Internally Displaced by Conflict and Violence (2015), <http://www.internal-displacement.org/sites/default/files/inline-files/20150506-global-overview-2015-en.pdf>.
2. LeMaster J.W., Broadbridge C.L., Lumley M.A., Arnetz J.E., Arfken C., Fetters M.D. et al. Acculturation and post-migration psychological symptoms among Iraqi refugees: A path analysis. *Am. J. Orthopsychiatry*. 2018. 88(1). 38-47. doi: 10.1037/ort0000240.
3. Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C.M. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *J. Affect Disord.* 2016. 191. 62-77. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.014.
4. Rallis S., Skouteris H., McCabe M., Milgrom J. A prospective examination of depression, anxiety and stress throughout pregnancy. *Women Birth*. 2014. 27(4). e36-42. doi: 10.1016/j.wombi.2014.08.002.
5. Rwakarema M., Premji S.S., Nyanza E.C., Riziki P., Palacios-Derflingher L. Antenatal depression is associated with pregnancy-related anxiety, partner relations, and wealth in women in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2015. 2(15). 68. doi: 10.1186/s12905-015-0225-y.
6. Faisal-Cury Alexandre & Menezes Paulo. Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. *Archives of women's mental health*. 2007. 10. 25-32. doi: 10.1007/s00737-006-0164-6.
7. Alder J., Fink N., Bitzer J., Hösl I., Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2007. 20(3). 189-209. doi: 10.1080/14767050701209560.
8. Vesga-López O., Blanco C., Keyes K., Olfson M., Grant B.F., Hasin D.S. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. 65(7). 805-15. doi: 10.1001/archpsyc.65.7.805.
9. Lee A.M., Lam S.K., Sze Mun Lau S.M., Chong C.S., Chui H.W., Fong D.Y. Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. *Obstet. Gynecol.* 2007. 110(5). 1102-12. doi: 10.1097/01.AOG.0000287065.59491.70.
10. Dennis C.L., Falah-Hassani K., Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2017. 210(5). 315-323. doi: 10.1192/bjp.bp.116.187179.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance: Guideline CG192. National Institute for Health and Care Excellence. 2014. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/cg192>.
12. Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstet. Gynecol.* 2015 May. 125(5). 1268-71. doi: 10.1097/01.AOG.0000465192.34779.dc.
13. ACOG Committee Opinion No. 757 Summary: Screening for Perinatal Depression. *Obstet. Gynecol.* 2018. 132(5). 1314-1316. doi: 10.1097/AOG.0000000000002928.
14. Ladyman C., Signal T.L. Sleep Health in Pregnancy: A Scoping Review. *Sleep Med. Clin.* 2018. 13(3). 307-33. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.004.
15. Facco F.L., Kramer J., Ho K.H., Zee P.C., Grobman W.A. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2010. 115(1). 77-83. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f8ec.
16. Nodine P.M., Matthews E.E. Common sleep disorders: management strategies and pregnancy outcomes. *J. Midwifery Womens Health*. 2013. 58(4). 368-77. doi: 10.1111/jmwh.12004.
17. Sharma S.K., Nehra A., Sinha S., Soneja M., Sunesh K., Sreenivas V., Vedita D. Sleep disorders in pregnancy and their association with pregnancy outcomes: a prospective observational study. *Sleep Breath*. 2016. 20(1). 87-93. doi: 10.1007/s11325-015-1188-9.
18. Chang J.J., Pien G.W., Duntley S.P., Macones G.A. Sleep deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes: is there a relationship? *Sleep Med. Rev.* 2010. 14(2). 107-14. doi: 10.1016/j.smrv.2009.05.001.
19. Hashmi A.M., Bhatia S.K., Bhatia S.K. Insomnia during pregnancy: Diagnosis and Rational Interventions. *Pak. J. Med. Sci.* 2016. 32(4). 1030-37. doi: 10.12669/pjms.324.10421.
20. Kay-Stacey Margaret, Hrayr P. Attarian. Managing Sleep Disorders during Pregnancy. *Gender and the Genome*. 2017. 1(1). 34-45. <https://doi.org/10.1089/gg.2016.0006>.
21. Kathryn J. Reid, Francesca L. Facco, William A. Grobman, Corette B. Parker, Marcos Herbas, Shannon Hunter et al. Sleep During Pregnancy: The nuMoM2b Pregnancy and Sleep Duration and Continuity Study. *Sleep*. 2017. 40(5). zsx045. doi: 10.1093/sleep/zsx045.
22. Hanin Yu.L. Anxiety Research in Sports. *Vopr. Psihologii*. 1978. 6. 72-5.
23. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1961. 4. 561-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369>. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
24. Vein A.M., editor. Autonomic disorders. Clinic, diagnostics, treatment. Moskva: OOO Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2003. 752 p.
25. Vein A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. Sleep apnea syndrome and other respiratory disorders associated with sleep: clinic, diagnosis, treatment. Moskva: Eidos Media; 2002. 310 p.
26. Pankiv V.I., Payenok O.S., Kostiv M.O. Modern views on the algorithm of management of pregnant women and women in labor with diffuse toxic goiter. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2016. 6(78). 77-86. doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81864.
27. Nikseresht S., Etebary S., Karimian M., Nabavizadeh F., Zarrindast M.R., Sadeghipour H.R. Acute administration of Zn, Mg, and thiamine improves postpartum depression conditions in mice. *Arch. Iran Med.* 2012. 15(5). 306-11. PMID: 22519381.
28. Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020. 12(6). 1661. doi: 10.3390/nu12061661.

Отримано/Received 02.09.2020

Рецензовано/Revised 06.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2020 ■

Information about author

Iryna Romanenko, PhD in Medicine, Associate Professor, leading researcher of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1211-8933>

I.Yu. Romanenko

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

Dynamics of psychoemotional indicators of internally displaced women with threatened miscarriage against the background of comprehensive treatment

Abstract. Background. According to the definition, internally displaced person is someone who is forced to flee his or her home but who remains within his or her country's borders. Pregnancy is a state of increased vulnerability for the development of anxiety and depression, which are the most common mental disorders during pregnancy and after childbirth. About 54 % of women experience anxiety throughout the antenatal period, depressive disorders are manifested in 34 % of patients. According to some authors, sleep disturbances, which are reported by 11.5 to 85 % of pregnant women, can affect the severity of antenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms, as well as obstetric outcomes. The purpose of this research was to evaluate the effectiveness of comprehensive treatment in pregnant women with threatened miscarriage, who are living in the Luhansk region and having the status of an internally displaced person, to improve treatment and prophylactic measures and prevent obstetric and perinatal complications. **Materials and methods.** The study included 22 internally displaced women in first and second trimesters of pregnancy, who were admitted for threatened miscarriage to the hospitals located in the Luhansk region. Patients were randomly divided into subgroups (1a and 1b). Women of subgroup 1b were additionally treated with L-arginine, magnesium lactate dihydrate and pyridoxine hydrochloride for two weeks, as well as a vitamin-mineral complex. Clinical obstetric and psychometric examination was carried out before and after the

treatment. Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory was used to assess the level of anxiety, Beck Depression Inventory — to evaluate the level of depression, the questionnaire by A.M. Wein — to assess the autonomic disorders, the sleep quality questionnaire of the center for somnology — to evaluate the quality of sleep. The concentrations of progesterone and magnesium were determined. **Results.** After treatment, a statistically significant decrease in state anxiety, depressive manifestations and autonomic disorders was observed. The sleep parameters in patients of both groups significantly changed towards improvement. The indicator of trait anxiety in group 1a did not change significantly after the treatment. The concentration of progesterone increased in both groups, and magnesium level increased only in group 1b. **Conclusions.** Treatment with L-arginine, magnesium lactate dihydrate, pyridoxine hydrochloride, and a vitamin-mineral complex has been shown to be highly effective in reducing the severity and frequency of psychoemotional disorders in internally displaced women with threatened miscarriage, achieving emotional balance, relieving anxiety, fears associated with pregnancy and childbirth. A decrease in the indicators of state anxiety, depressive disorders, autonomic manifestations, and an improvement in sleep quality indicators can serve as criteria for the effectiveness of the treatment.

Keywords: internally displaced persons; pregnancy; threatened miscarriage; psychoemotional disorders; treatment

Романенко И.Ю.

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

Динамика показателей психоэмоционального состояния женщин — внутренне перемещенных лиц с угрозой прерывания беременности на фоне комплексного лечения

Резюме. Актуальность. Беременность является состоянием повышенной уязвимости для развития тревоги и депрессии, которые являются наиболее распространенными психическими расстройствами во время беременности и после родов. Около 54 % женщин испытывают тревогу в течение всего антенатального периода, депрессивные расстройства проявляются у 34 % женщин. По данным некоторых авторов, нарушения сна, на которые жалуются от 11,5 до 85 % беременных, могут влиять на выраженность антенатальных и постнатальных депрессивных и тревожных симптомов, а также на акушерские исходы. **Цель:** оценить эффективность курса комплексного лечения женщин с угрозой прерывания беременности (УПБ), проживающих в Луганской области и имеющих статус внутренне перемещенных лиц (ВПЛ), для совершенствования лечебно-профилактических мероприятий и профилактики акушерских и перинатальных осложнений. **Материалы и методы.** Обследованы 22 пациентки в I и II триместрах, которые находились на стационарном лечении по поводу УПБ в учреждениях здравоохранения Луганской области и имели статус ВПЛ. Беременные методом случайной выборки были распределены на подгруппы (1a и 1б), женщины подгруппы 1б дополнительно получали лечение с использованием L-аргинина, магния лактата дигидрата и пиридоксина гидрохлорида в течение двух недель, а также витаминно-минеральный комплекс. Клинико-акушерское и психометрическое обследование проводилось до и после

лечения. Для оценки уровня тревожности применяли тест Спилбергера, депрессивных проявлений — опросник Бека, вегетативных расстройств — опросник А.М. Вейна, качества сна — опросник качества сна Центра сомнологии, определяли концентрации прогестерона и магния. **Результаты.** После проведенного лечения отмечено статистически достоверное снижение показателей реактивной тревожности, депрессивных проявлений, вегетативных расстройств, улучшение параметров сна, повышение концентрации прогестерона в обследованных группах и магния в группе 1б. Показатель личностной тревожности и концентрация магния в группе 1a после окончания лечения достоверно не изменились. **Выводы.** Лечение с применением L-аргинина, магния лактата дигидрата, пиридоксина гидрохлорида и витаминно-минерального комплекса показало высокую эффективность в снижении выраженности и частоты психоэмоциональных расстройств у женщин — внутренне перемещенных лиц с УПБ, достижении эмоционального равновесия, снятии беспокойства, тревоги, страхов, связанных с беременностью и родами. Снижение показателей реактивной тревожности, депрессивных расстройств, вегетативных проявлений, улучшение показателей качества сна могут служить критериями эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: внутренне перемещенные лица; беременность; угроза прерывания беременности; психоэмоциональные расстройства; лечение

Распространенность различных форм несахарного диабета и его осложнений в Республике Узбекистан

Резюме. Актуальность. Центральным несомненным диабетом (НД) — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи. **Цель исследования** — оценка распространенности различных форм несомненного диабета и его осложнений, качества диагностики и лечения по данным областных эндокринологических диспансеров Республики Узбекистан (РУз). **Материалы и методы.** В исследовании использованы данные регистра больных НД, состоящих на учете в областных эндокринологических диспансерах всех регионов Республики Узбекистан и Республики Каракалпакстан (РКК) в 2018 году, а также собственные наблюдения. Установлено, что в РУз и РКК на конец 2018 г. на учете состояли 1237 детей и подростков, больных НД. Проведен анализ 397 случаев заболевания НД. Средний возраст больных составил $5,6 \pm 2,0$ года. **Результаты.** Преимущественно наблюдалась идиопатическая форма НД — 214 больных (55,8 %), на втором месте по встречаемости находилась центральная форма НД — 129 больных (40,9 %), в то время как реже наблюдалась почечная форма — 26 (3,3 %) и наследственная форма заболевания — 3 (0,2 %). Большинство больных (48,9 %) не связывали начало заболевания с каким-либо фактором. Однако у 20,4 % больных несомненный диабет развился после травмы черепа. У 4,8 % больных причиной болезни явились опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а у 14,5 % больных — нейровирусная инфекция. Наследственная предрасположенность была у 0,4 % больных. **Выводы.** В регионах Республики Узбекистан и РКК наиболее часто наблюдались две формы несомненного диабета: идиопатическая — 214 (55,8 %) и центральная — 129 случаев (40,9 %). Наибольшее число больных было в возрасте от 0 до 9 лет — 85 пациентов (22,9 %). Средний возраст больных детей и подростков составил 7,6 года. Заболевание чаще встречалось у лиц мужского пола (51,1 %).

Ключевые слова: несомненный диабет; эпидемиология; дети; подростки

Введение

Центральный несомненный диабет (НД; синонимы: нейрогенный несомненный диабет, гипоталамический несомненный диабет, гипофизарный несомненный диабет, несомненное мочеизнурение) — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи [1, 2]. При несомненном диабете у больных вырабатывается большой объем мочи с низким удельным весом. Под большим объемом мочи понимают выделение

более 4 л в сутки взрослыми или > 150 мл/кг/сут новорожденными, > 100 – 110 мл/кг/сут детьми до 2 лет, > 50 мл/кг/сут детьми и взрослыми. НД может быть обусловлен недостаточностью аргинин-вазопрессина (АВП), известного как антидиуретический гормон (АДГ), или нечувствительностью к нему.

НД встречается со средней частотой 1 : 25 000, распространенность в различных популяциях варьирует от 0,004 до 0,01 %. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет. По различным данным, заболевание может одинаково часто встречаться как у мужчин, так и у женщин, однако с преобладанием женщин в соотношении 2,2 : 1 [3].

Вазопрессин (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон) является основным регулятором экскреции воды в почках, играет главную роль в поддержании водно-солевого баланса организма. АВП представляет собой пептид, включающий 9 аминокислот, с периодом полураспада 2–4 минуты. АВП синтезируется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса в виде прогормона, состоящего из двух частей — собственно АДГ и нейрофизина. В ходе транспортировки в заднюю долю гипофиза происходит гидролиз прогормона на зрелый гормон и белок нейрофизин.

Классификация НД по этиологии:

1. Центральный несахарный диабет — нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции АДГ.
2. Нефрогенный (почечный) несахарный диабет — резистентность почек к действию АДГ.
3. Первичная полидипсия — психогенное компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции АДГ; дипсогенная — снижение порога чувствительности осморепцепторов к жажде.
4. Гестагенный НД, возникающий во время беременности; наблюдается повышенное разрушение эндогенного АВП ферментом плаценты аргининаминопептидазой.
5. Функциональный НД — у детей до года; повышение активности фосфодиэстераз, приводящее к быстрой деактивации рецептора к АВП.
6. Ятрогенный НД — бесконтрольный прием диуретиков, рекомендации врачей пить больше жидкости, прием препаратов, нарушающих действие АВП (препараты лития и др.).

Заболевание является полиэтиологическим, протекает хронически и приводит к инвалидизации больных. Водно-электролитные нарушения являются обязательным патофизиологическим компонентом любого процесса. Этим же объясняется многообразие этиологических, патогенетических и клинико-лабораторных вариантов нарушений водного гомеостаза [4, 5].

Мониторирование эпидемиологической ситуации в отношении НД, уточнение частоты его различных форм и течения, оценка факторов, способствующих развитию НД, и качества оказываемой лечебно-профилактической помощи, ранняя диагностика и дифференцированное лечение заболевания являются адекватными задачами современной нейроэндокринологии [6].

Остается спорным вопрос об истинной частоте НД, о правомерности считать идиопатический НД синонимом генетического НД. Четкое деление центрального НД на функциональный и органический в клинической практике осуществить трудно. Идиопатическую форму НД можно подозревать в тех случаях, когда отсутствуют признаки поражения гипоталамуса и не удается установить причину заболевания [2, 4]. Обычно эта форма болезни наследуется по аутосомно-доминантному типу. Началу заболевания могут предшествовать неспецифические инфекции — грипп, краснуха, тиф, пневмония и др. У умерших больных на аутопсии не обнаруживаются морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной области [6, 7]. Можно предположить, что во

многих случаях идиопатического НД он является своеобразным пусковым механизмом, реализующим генетически обусловленную функциональную неполноценность гипоталамических ядер в отношении синтеза или секреции АДГ [8]. Возможен и другой вариант — выработка биологически неактивного АДГ или патологического нейрофизина как прогормона. Не исключается также возможность иммунопатологического механизма развития центрального НД вследствие аутоиммунной деструкции определенных гипоталамических ядер или в результате образования антител к АДГ [9].

Все вышеуказанное подчеркивает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — оценка распространенности различных форм несахарного диабета и его осложнений, качества диагностики и лечения по данным областных эндокринологических диспансеров Республики Узбекистан.

Материалы и методы

В исследовании использованы данные регистра больных НД, состоящих на учете в областных эндокринологических диспансерах (ОЭД) всех регионов Республики Узбекистан (РУз) и Республики Каракалпакстан (РКК) в 2018 году, а также собственные наблюдения. Установлено, что в РУз и РКК на конец 2018 г. на учете состояли 1237 детей и подростков, больных НД. Нами проведен анализ 397 случаев заболевания НД. Средний возраст больных составил $5,6 \pm 2,0$ года.

Больным проведены исследования эндокринного и неврологического статуса, глазного дна, полей зрения; рентгенография турецкого седла, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому; биохимические исследования крови — на калий, натрий, хлориды, общий белок и фракции.

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом Ташкентского педиатрического медицинского института (Республика Узбекистан) (протокол № 2 от 21.04.2019 г.). Каждый участник получал подробную информацию о проведенном исследовании и давал письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ «R», версия 3.5.2. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. При сравнении номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона, дивергенцию Кульбака — Лейблера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлена распространенность больных в указанных регионах. Как видно из табл. 1, сравнение данных с аналогичными предыдущими результатами показало значительное увеличение количества случаев заболевания, особенно в Ферганской области (в 1,96 раза).

Распределение больных по полу представлено в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что число мужчин среди больных было несколько больше, чем женщин — 190 (51,1 %) и 182 (48,9 %) соответственно.

По давности заболевания больные были распределены на три группы (табл. 3). Как видно из табл. 3, преобладали лица с давностью заболевания от 0 до 4 лет — 202 больных (51,0 %).

Наибольшее число больных было в возрасте от 0 до 9 лет — 85 пациентов (22,9 %). Средний возраст больных детей и подростков составил 7,6 года.

Нами было изучено распространение форм НД по регионам, которое приведено в табл. 4.

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что преимущественно наблюдалась идиопатическая форма НД — 214 больных (55,8 %), на втором месте по частоте встречаемости центральная форма НД — 129 больных (40,9 %), в то время как реже наблюдалась почечная форма — 26 (3,3 %) и наследственная форма заболевания — 3 (0,2 %).

Далее мы изучали факторы манифестации заболевания по анамнестическим данным больных. Большинство больных (48,9 %) не связывали начало заболевания

с каким-либо фактором. Однако у 20,4 % больных несахарный диабет развился после травмы черепа. У 4,8 % больных причиной болезни явились опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а у 14,5 % больных — нейровирусная инфекция. Наследственная предрасположенность была у 0,4 % больных. Заболевания почек стали причиной заболевания у 1,6 % больных.

Таким образом, среди факторов риска развития НД преобладали: нейровирусная инфекция — 54 больных (14,5 %), черепно-мозговая травма — 19 (5,2 %) и опухоли гипофиза — 18 (4,8 %). Хотя несахарный диабет зачастую является идиопатическим и беспричинным на первый взгляд, при тщательном клинико-гормональном и рентгенологическом (КТ/МРТ) исследовании можно установить ряд серьезных причин в виде органического поражения гипоталамо-нейрогипофизарного тракта и головного мозга, что явствует из проведенного анализа.

Поэтому для усовершенствования лечебно-диагностической помощи больным с НД нами предложен алгоритм обследования в условиях поликлиники, включающий обязательное исследование полей зрения, выполнение краниографии (прицельный снимок турец-

Таблица 1. Распространенность несахарного диабета в регионах Республики Узбекистан и Республике Каракалпакстан

Регион	Число больных	Подростки, n (%)	Дети, n (%)
Республика Каракалпакстан	138	6 (20)	24 (80)
Андижанский	90	9 (52,9)	8 (47,1)
Бухарский	116	6 (46,1)	7 (53,9)
Джизакский	116	5 (51,4)	21 (48,6)
Кашкадарьинский	190	18 (32,7)	37 (67,2)
Навоийский	89	4 (25)	12 (75)
Наманганский	139	3 (10,7)	25 (89,3)
Самаркандский	141	3 (10,7)	25 (89,3)
Сурхандарьинский	42	9 (95,2)	29 (4,8)
Сырдарьинский	133	2 (23,7)	5 (76,3)
Ташкентская область	77	8 (32)	17 (68)
Ферганский	47	21 (34,4)	40 (65,6)
Хорезмский	131	12 (42,8)	16 (57,2)
Всего по Республике Узбекистан	1449	112 (28,2)	285 (71,8)

Таблица 2. Распределение больных несахарным диабетом по полу

Регион	Число больных	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Республика Каракалпакстан	30	17 (57,2)	13 (42,8)
Андижанский	17	9 (52,9)	8 (47,1)
Бухарский	13	7 (56,9)	6 (43,1)
Джизакский	26	15 (57,8)	11 (42,2)
Кашкадарьинский	55	30 (54,2)	25 (45,8)
Навоийский	16	9 (58,4)	7 (41,6)
Наманганский	28	15 (55,4)	13 (44,6)
Самаркандский	28	12 (43,3)	16 (56,7)
Сурхандарьинский	38	19 (50)	19 (50)
Сырдарьинский	7	4 (55,6)	3 (44,4)
Ташкентская область	25	16 (62,3)	9 (37,7)
Ферганский	61	22 (38,3)	39 (61,7)
Хорезмский	28	15 (54,9)	13 (45)
Всего по Республике Узбекистан	372	190 (51,1)	182 (48,9)

кого седла), а также при необходимости КТ или МРТ гипоталамо-гипофизарной области с целью исключения различных образований (центральная форма НД).

Обсуждение

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением (КУ) показано всем пациентам с подтвержденным центральным несахарным диабетом [10]. В норме на МР-томограммах в сагиттальной проекции на T1-взвешенных изображениях без КУ нейрогипофиз визуализируется в виде очагового гиперинтенсивного сигнала за аденогипофизом. Гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза связывают с депонированием в нем богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих антидиуретический гормон (АДГ). Отношение интенсивности МР-сигнала нейрогипофиза к интенсивности сигнала моста мозга коррелирует с содержанием в нем АДГ. Отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза многими экспертами рассматривается как неспецифический

признак его патологии. Отмечено, что при центральном несахарном диабете гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза, как правило, не визуализируется, что объясняется истощением запаса АДГ вследствие нарушения его синтеза и/или транспорта из гипоталамуса [11]. У пациентов с несахарным диабетом также возможно отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза в результате высокой скорости секреции АДГ без его депонирования в задней доле гипофиза [12]. Снижение депо АДГ в нейрогипофизе описано также у пожилых лиц, у пациентов на программном гемодиализе, у больных нервной анорексией и при септическом шоке. Часто истощение запасов АДГ в нейрогипофизе наблюдается при некомпенсированном сахарном диабете, что обусловлено гиперсекрецией АДГ в ответ на гиперосмолальность крови из-за гипергликемии [13].

С другой стороны, присутствие сигнала от нейрогипофиза, например, при аутосомном доминантном несахарном диабете (мутация гена *prgrpAVP2*) не означает сохранение функциональной целостности оси гипо-

Таблица 3. Распределение больных несахарным диабетом по давности заболевания

Регион	Общая давность заболевания	Группы больных, n (%)		
		I (0–4 года)	II (5–10 лет)	III (11 и более лет)
Андижанский	1–18 лет	16 (53)	8 (26,7)	6 (20)
Бухарский	1–18 лет	8 (63,3)	3 (21,1)	2 (15,5)
Джизакский	1–18 лет	13 (51,7)	9 (35,3)	4 (12)
Кашкадарьинский	2 мес. — 18 лет	38 (69,8)	13 (23,3)	4 (6,9)
Самаркандский	1–18 лет	11 (40,5)	10 (34,3)	7 (25,2)
РКК	2 мес. — 18 лет	16 (53,3)	9 (30)	5 (15,5)
Ферганский	1–18 лет	34 (55,4)	18 (30,2)	9 (14,4)
Наманганский	1–18 лет	8 (28,4)	6 (21,9)	16 (57,1)
Навоийский	4 мес. — 18 лет	5 (28,6)	2 (11,9)	9 (56,2)
Ташкентская область	4 мес. — 18 лет	15 (60,1)	7 (26,3)	3 (13,7)
Сурхандарьинский	1–18 лет	20 (51,9)	12 (32,5)	6 (15,6)
Сырдарьинский	5 мес. — 18 лет	3 (44,7)	3 (40,4)	1 (12,8)
Хорезмский	1–18 лет	15 (53,4)	11 (41,2)	2 (5,3)
Всего по РУз	2 мес. — 18 лет	202 (51,0)	111 (28,9)	74 (14,2)

Таблица 4. Формы несахарного диабета у больных из различных регионов РУз

Регион	Формы несахарного диабета, n (%)			
	Центральная	Нефрогенная	Идиопатическая	Наследственная
Андижанский	8 (51,4)	3 (2,2)	6 (42,0)	0
Бухарский	7 (57,3)	2 (2,2)	4 (40,0)	0
Джизакский	8 (31,0)	0	18 (68,1)	0
Кашкадарьинский	16 (30,0)	6 (10,0)	31 (50,0)	0
Самаркандский	16 (59,5)	1 (0,5)	11 (38,4)	2 (1,0)
РКК	16 (52,8)	0	14 (47,2)	0
Ферганский	8 (8,6)	0	53 (86,8)	0
Наманганский	6 (21,9)	0	22 (78,0)	0
Навоийский	2 (7,5)	0	13 (81,2)	1 (2,4)
Ташкентский	13 (54,1)	1 (2,3)	11 (43,7)	0
Сурхандарьинский	17 (44,2)	4 (10,4)	17 (45,4)	0
Сырдарьинский	1 (8,5)	6 (91,5)	0	0
Хорезмский	11 (40)	3 (10)	14 (50)	0
Всего по РУз	129 (40,9)	26 (5,9)	214 (55,8)	3 (0,2)

таламус — нейрогипофиз. А отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза, которое нередко наблюдается у пациентов с синдромом пустого турецкого седла, часто не сопровождается развитием центрального несахарного диабета. В ряде случаев может сложиться ситуация, когда скопление костного мозга/жира в спинке турецкого седла может быть неверно принято за нейрогипофиз. Для исключения такого рода ошибки рекомендуется использование метода подавления жира. При объемных образованиях хиазмально-селлярной области, сдавливающих ножку гипофиза, описан феномен «застаивания», который проявляется отсутствием сигнала от нейрогипофиза и появлением гиперинтенсивного сигнала от утолщенной ножки гипофиза за счет скопления в ней АДГ. Секретия АДГ в системный кровоток при этом не нарушается, и несахарный диабет не развивается. У части больных вследствие повреждения/пересечения ножки гипофиза со временем может сформироваться эктопический нейрогипофиз, способный к секреции АДГ, степень которой коррелирует с его размерами. Нейрогипофиз выглядит как гиперинтенсивное образование, локализованное в области проксимального конца пересеченной ножки гипофиза. При достаточном размере эктопического нейрогипофиза клиника несахарного диабета может регрессировать [14]. Перечисленные состояния необходимо дифференцировать с лимфоцитарным инфундибулонейрогипофизитом. Клинически гипофизит проявляется симптомами гипопитуитаризма и/или центральным несахарным диабетом. На МРТ гипофизит сопровождается значительным утолщением ножки гипофиза. После КУ утолщенная ножка гипофиза приобретает равномерный гиперинтенсивный сигнал [15]. Таким образом, дифференциальная МР-диагностика несахарного диабета является сложной: только на основании присутствия или отсутствия гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на МР-томограммах нельзя ни отрицать, ни подтвердить наличие заболевания [16]. Основной целью проведения МРТ головного мозга является выявление патологии гипоталамо-гипофизарной зоны (врожденные аномалии, опухоли, аденомы и т.п.) как причины центрального несахарного диабета. При идиопатической форме заболевания рекомендуется проведение МРТ головного мозга в динамике через 6 мес. и далее ежегодно в течение 5–7 лет после дебюта заболевания [17].

Выводы

1. В регионах Республики Узбекистан и РКК наиболее часто наблюдались две формы несахарного диабета: идиопатическая — 214 (55,8 %) и центральная — 129 случаев (40,9 %).
2. Наибольшее число больных было в возрасте от 0 до 9 лет — 85 пациентов (22,9 %). Средний возраст больных детей и подростков составил 7,6 года.
3. Заболевание чаще встречалось у лиц мужского пола (51,1 %).
4. Большинство больных (48,9 %) не связывают начало заболевания с воздействием какого-либо фактора. У 4,8 % больных причиной болезни явились опухоли гипоталамо-гипофизарной области, у 14,5 %

больных — нейровирусная инфекция, у 5,2 % — черепно-мозговая травма. Наследственная предрасположенность была всего у 0,4 % больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства членов авторского коллектива.

Список литературы

1. Garrahy A., Sherlock M., Thompson C.J. Management of endocrine disease: Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176 (5). R217-R233. doi: 10.1530/EJE-16-0962
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Y., Przhivalkovskaya E.G. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism.* 2018. 15 (2). 56-71. doi: 10.14341/OMET9670 (in Russian)
3. Nayak P., Montaser A.S., Hu J., Prevedello D.M., Kirschner L.S., Ghalib L. Predictors of Postoperative Diabetes Insipidus Following Endoscopic Resection of Pituitary Adenomas. *J. Endocr. Soc.* 2018. 2 (9). 1010-1019. doi: 10.1210/je.2018-00121.
4. Milano S., Carmosino M., Gerbino A., Svelto M., Procino G. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18 (11). pii: E2385. doi: 10.3390/ijms18112385.
5. Robertson G.L. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 30 (2). 205-18. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.007.
6. Garrahy A., Sherlock M., Thompson C.J. Management of endocrine disease: Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176 (5). R217-R233. doi: 10.1530/EJE-16-0962.
7. Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism.* 2014. 11 (4). 48. (in Russian). doi: 10.14341/omet2014448-55.
8. Chang L.S., Yialamas M.A. Checkpoint Inhibitor-Associated Hypophysitis. *J. Gen. Intern. Med.* 2017. 33 (1). 125-127. doi: 10.1007/s11606-017-4135-6.
9. Ghirardello S., Malattia C., Scagnelli P., Maghnie M. Current Perspective on the Pathogenesis of Central Diabetes Insipidus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2005. 18 (7). doi: 10.1515/jpem.2005.18.7.631.
10. Adams J.R., Blevins L.S., Allen G.S. et al. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: A single institution's experience. *Pituitary.* 2006. 9 (2). 93-99. doi: 10.1007/s11102-006-9276-2.
11. Arai S.R., Butzlaff A., Stotts N.A., Puntillo K.A. Quench the Thirst: Lessons From Clinical Thirst Trials. *Biol. Res. Nurs.* 2013. 16 (4). 456-466. doi: 10.1177/1099800413505900.
12. Milano S., Carmosino M., Gerbino A. et al. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. 18 (11). 2385. doi: 10.3390/ijms18112385.
13. Fleseriu M., Hashim I.A., Karavitaki N. et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2016. 101 (11). 3888-3921. doi: 10.1210/jc.2016-2118.

14. Bhatia M.S., Goyal A., Saha R., Doval N. Psychogenic Polydipsia — Management Challenges. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2017. 29 (3). 180-183. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.216106.

15. Chanson P., Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011. 72 (6). 496-499. doi: 10.1016/j.ando.2011.09.001.

16. Arima H., Oiso Y., Juul K.V. et al. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration

study. *Endocr. J.* 2013. 60 (9). 1085-1094. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0165.

17. Robertson G.L. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. 30 (2). 205-218. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.007.

Получено/Received 14.09.2020

Рецензировано/Revised 09.11.2020

Принято в печать/Accepted 02.12.2020 ■

Information about authors

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

Khamraeva Dilyafuz, MD, Master, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan.

Yu.M. Urmanova, D.I. Khamraeva

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Prevalence of various forms of diabetes insipidus and its complications in the Republic of Uzbekistan

Abstract. Background. Central diabetes insipidus is characterized by the inability of the kidneys to reabsorb water and concentrate urine, which is due to the defect in the synthesis or secretion of vasopressin and is manifested by severe thirst and excretion of large amounts of diluted urine. The purpose of the study is to assess the prevalence of various forms of diabetes insipidus and its complications, the quality of diagnosis and treatment according to the data of regional endocrinological dispensaries of the Republic of Uzbekistan. **Materials and methods.** The study used data from the register of patients with diabetes insipidus registered in regional endocrinological centers in all regions of the Republic of Uzbekistan and the Republic of Karakalpakstan in 2018, as well as our own observations. It was found that by the end of 2018, 1,237 children and adolescents with diabetes insipidus were registered in the Republic of Uzbekistan and the Republic of Karakalpakstan. Of these, data of 397 patients with diabetes insipidus were analyzed. Their average age was 5.6 ± 2 years. **Results.** The idiopathic form of diabetes insipidus was observed predominantly — in 214

individuals (55.8 %), the second most common form was central diabetes insipidus — 129 patients (40.9 %), while the renal and hereditary forms of the disease were less common — 26 (3.3 %) and 3 (0.2 %), respectively. The majority of patients (48.9 %) did not associate the onset of the disease with any factor. However, in 20.4 % of individuals, diabetes insipidus developed after a skull injury. In 4.8 % of patients, the cause of the disease was tumors of the hypothalamic-pituitary region, and in 14.5 % — neuroviral infection. Hereditary predisposition was observed in 0.4 % of patients. **Conclusions.** In the regions of the Republic of Uzbekistan and the Republic of Karakalpakstan, two forms of diabetes insipidus were most common: idiopathic — 214 (55.8 %) and central — 129 cases (40.9 %). Most of the patients — 85 children (22.9%) — were aged 0 to 9 years. The average age of ill children and adolescents was 7.6 years. The disease was more often detected in males (51.1 %).

Keywords: diabetes insipidus; epidemiology; children; adolescents

Урманова Ю.М., Хамраева Д.И.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Поширеність різних форм нецукрового діабету та його ускладнень в Республіці Узбекистан

Резюме. Актуальність. Центральний нецукровий діабет (НД) — захворювання, що характеризується нездатністю нирок реабсорбувати воду і концентрувати сечу, має в своїй основі дефект синтезу або секреції вазопресину і проявляється вираженою спрагою і екскрецією великої кількості розведеної сечі. **Мета дослідження** — оцінка поширеності різних форм нецукрового діабету та його ускладнень, якості діагностики й лікування за даними обласних ендокринологічних диспансерів Республіки Узбекистан (РУЗ). **Матеріали та методи.** У дослідженні використані дані реєстру хворих на НД, які перебувають на обліку в обласних ендокринологічних диспансерах усіх регіонів Республіки Узбекистан і Республіки Каракалпакстан (РКК) в 2018 році, а також власні спостереження. Встановлено, що в РУЗ та РКК на кінець 2018 року на обліку перебувало 1237 дітей і підлітків, хворих на НД. Проведено аналіз 397 випадків НД. Середній вік хворих становив $5,6 \pm 2$ роки. **Результати.** Переважно спостерігалася ідіопатична

форма НД — 214 хворих (55,8 %), на другому місці за частотою центральна форма НД — 129 хворих (40,9 %), рідше спостерігалася ниркова — 26 (3,3 %) і спадкова форма захворювання — 3 (0,2 %). Більшість хворих (48,9 %) не пов'язували початок захворювання з будь-яким фактором. Однак у 20,4 % хворих нецукровий діабет розвинувся після травми черепа. У 4,8 % хворих причиною хвороби були пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, а у 14,5 % хворих — нейровірусна інфекція. Спадкова схильність була у 0,4 % хворих. **Висновки.** У регіонах Республіки Узбекистан і РКК найчастіше спостерігалися дві форми нецукрового діабету: ідіопатична — 214 (55,8 %) і центральна — 129 випадків (40,9 %). Найбільше число хворих мали вік від 0 до 9 років — 85 пацієнтів (22,9 %). Середній вік хворих дітей і підлітків становив 7,6 року. Захворювання частіше відзначалося у осіб чоловічої статі (51,1 %).

Ключові слова: нецукровий діабет; епідеміологія; діти; підлітки

УДК 616.056.52:616-036.22-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222892>

Єфіменко Т.І., Місюра К.В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

До питання розвитку артеріальної гіпертензії в міських мешканців з ожирінням

Резюме. Актуальність дослідження обумовлена необхідністю оптимізації профілактики розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) серед міського населення України, насамперед з ожирінням (Ож). **Мета:** деталізувати особливості розвитку АГ у міських мешканців з Ож, розробити метод прогнозування АГ на основі визначення особливостей взаємозв'язку параметрів, що характеризують основні ланки патогенезу обох патологій. **Матеріали та методи.** Обстежені 1094 мешканці м. Харкова, які не лікувалися в минулому з приводу Ож та АГ. Визначали індекс маси тіла, окружність талії, вимірювали артеріальний тиск. Методом біоімпедансного аналізу досліджували склад тіла пацієнтів, імуноферментним методом — рівні інсуліну, лептину, реніну, альдостерону та кластерину в сироватці крові. Особливості центральної гемодинаміки оцінювалися методом інтегральної реографії тіла: визначали ударний об'єм (мл), серцевий викид (л/хв), ударний індекс (мл/м²), серцевий індекс (л/хв • м²). **Результати.** Міські мешканці середнього віку з ожирінням потребують інтенсифікації профілактичної роботи щодо розвитку АГ. У чоловіків її треба розпочинати навіть у віці до 40 років. Розвиток поєднаної патології (АГ та Ож) в осіб середнього віку обумовлений наявністю інсулінорезистентності, що супроводжується змінами циркулюючих рівнів інсуліну, лептину, альдостерону, змінами ударного індексу та загального периферичного опору судин, виникненням системного низькоінтенсивного запалення в організмі. До факторів, які насамперед обумовлюють розвиток та прогресування Ож у даній категорії населення, слід віднести появу інсулінорезистентності. Визначення за допомогою методу інтегральної реографії тіла змін ударного індексу — інформативний маркер розвитку та прогресування АГ. Наявність поєднаної патології (АГ з Ож) характеризується змінами рівнів лептину та кластерину порівняно з пацієнтами з Ож без АГ, що також треба враховувати при розробці терапевтичних підходів. **Висновки.** Визначені під час роботи підходи до прогностичної класифікації, створеної за допомогою дискримінантного аналізу, міських мешканців середнього віку — представників української популяції можуть стати основою для оптимізації алгоритмів формування серед них груп ризику щодо розвитку Ож та АГ.

Ключові слова: ожиріння; артеріальна гіпертензія; дискримінантний аналіз; прогнозування; профілактика

Вступ

Проблема розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із надлишком маси тіла є однією з найважливіших для сучасної медицини України. Її значущість пояснюється як значною поширеністю обох цих патологій, так і значним ризиком виникнення серцево-судинних катастроф у пацієнтів із надлишком маси тіла за наявності супутньої гіпертонічної хвороби [1, 2].

Тому проблема ранньої профілактики і лікування АГ в осіб з ожирінням (Ож) є пріоритетною для вітчизняної медичної науки.

На сьогодні накопичено багато інформації щодо особливостей патогенезу АГ за наявності Ож. Так, доведено, що розвиток АГ у пацієнтів із надлишковим накопиченням жирової тканини обумовлюється збільшенням гідратації організму, особливостями функціо-

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

Для кореспонденції: 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; конт. тел.: +38 (057) 700-40-15.

For correspondence: Misyura Ekaterina Vasilyevna, MD, senior researcher, scientific Secretary of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; contact phone: +38 (057) 700-40-15.

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

нування ренін-альдостеронової гормональної та симпатичної нервової системи на тлі гіперінсулінемії та гіперлептинемії, які притаманні для більшості пацієнтів з Ож [3–8] і проявляються насамперед у змінах таких гемодинамічних параметрів, як серцевий викид (СВ) та ударний об'єм (УО) [9]. Також вважається, що одним із важливих складових патогенезу Ож та АГ є розвиток системного низькоінтенсивного запалення в організмі [10–12], одним із маркерів якого є кластерин [13].

Але повністю невизначеним залишається питання щодо особливостей патогенезу, внеску кожного з вищенаведених факторів у розвиток Ож, АГ та їх поєднання в одного пацієнта. З огляду на те, що формування, перебіг й Ож, і АГ визначаються безліччю гормонально-метаболічних параметрів і механізми взаємовпливу цих параметрів залежать від багатьох чинників, завдання виділення і визначення взаємозв'язку цих параметрів для даних захворювань досить складне. Уточнення даного питання дало б змогу оптимізувати алгоритм існуючих заходів, спрямованих на профілактику цих двох хронічних неінфекційних патологій у населення України.

Вирішення даного питання можливе на сучасному розвитку науки шляхом використання методів математичної статистики, які дозволяють деталізувати різноманітні приховані зв'язки клініко-лабораторних параметрів між собою.

Одним із таких методів є дискримінантний аналіз (Discriminant Analysis) — розділ обчислювальної математики, що являє собою набір методів статистичного аналізу для вирішення задач розпізнавання образів, що використовується для прийняття рішення відносно того, які змінні поділяють (тобто «дискримінують») набори даних (так звані групи). Даний метод дозволяє оцінювати відмінності між двома і більше групами об'єктів за декількома змінними одночасно. Він реалізує дві тісно пов'язані між собою статистичні процедури: 1) інтерпретацію міжгрупових відмінностей (коли потрібно відповісти на питання, наскільки добре той чи інший набір змінних, який використовується, у змозі сформувати розділову поверхню для об'єктів навчальної вибірки і які з цих змінних найбільш інформативні); 2) класифікацію, тобто передбачення значення групуючого фактора для екзаменованих груп спостережень. Наприклад, у медицині його використовують для реєстрації різних змінних, пов'язаних зі станом хворого, щоб з'ясувати, які змінні краще показують, що пацієнт вірогідно має ту чи іншу патологію або вірогідно видужав повністю, частково або зовсім не видужав тощо [14].

З огляду на все вищезазначене в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» було проведено комплексне обстеження дорослих мешканців з ожирінням, метою якого була деталізація особливостей розвитку артеріальної гіпертензії в міських мешканців з ожирінням та розробка методу прогнозування артеріальної гіпертензії для цієї категорії населення на основі визначення особливостей взаємозв'язку параметрів, що характеризують основні ланки патогенезу обох патологій.

Матеріали та методи

До першого етапу дослідження були залучені 1094 мешканці м. Харкова віком 18–69 років (ч/ж = 243/851), які не лікувалися в минулому з приводу Ож та АГ. Завданням цього етапу було визначення частоти АГ залежно від маси тіла та віку обстежених.

До наступного етапу роботи — 273 особи (ч/ж = 56/217) середнього віку ($56,41 \pm 6,93$ року). З них за показником ІМТ, рівнями систолічного та діастолічного АТ (САТ та ДАТ) було сформовано 4 групи обстежених:

- 1) 1-ша група — пацієнти з відсутністю Ож та нормальним АТ (n = 46 осіб; ч/ж = 13/33);
- 2) 2-га група — пацієнти без Ож, але з наявністю АГ 1–2-го ст. (n = 34 особи; ч/ж = 12/22);
- 3) 3-тя група — пацієнти з Ож I–II ст. та нормальним АТ (n = 110 осіб; ч/ж = 19/91);
- 4) 4-та група — пацієнти з Ож I–II ст. та з АГ 1–2-го ст. (n = 83 особи; ч/ж = 12/71).

Істотних відмінностей за віком між групами не було.

У всіх обстежених вимірювалася маса тіла, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), ІМТ та співвідношення ОТ/ОС, проводилося вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску напівавтоматичним тонометром фірми Microlife (Швейцарія) на обох руках; методом біоімпедансного аналізу визначались особливості складу тіла пацієнтів та його рідинних секторів.

Для діагностики Ож застосовували класифікаційні критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (1997): 1) із встановленням ІМТ від 19 до $24,99 \text{ кг/м}^2$ — нормальна вага тіла; 2) ІМТ від 30 до $39,99 \text{ кг/м}^2$ — ОЖ I–II ст. АГ діагностували при рівні САТ $\geq 140 \text{ мм рт.ст.}$ та/або ДАТ $\geq 90 \text{ мм рт.ст.}$ (ВООЗ, 2020). У подальшому при статистичній обробці 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:

$$\text{Середній АТ} = \text{ДАТ (мм рт.ст.)} + ((\text{САТ (мм рт.ст.)} - \text{ДАТ (мм рт.ст.)}) \cdot \frac{1}{3})$$

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, як УО (мл) (кількість крові, що викидається при кожному скороченні серця), СВ (л/хв) (кількість крові, що викидають шлуночки серця за одну хвилину), ударний індекс (УІ) (мл/м^2) (відношення УО до площі поверхні тіла), серцевий індекс (СІ) ($\text{л/хв} \cdot \text{м}^2$) — відношення СВ до площі поверхні тіла, загальний периферичний опір судин (ЗПОС) ($\text{мм рт.ст.} \cdot \text{л/хв}$), який вираховувався як відношення середнього АТ до СВ.

Для визначення складу тіла та його рідинних секторів використовувався програмно-апаратний комплекс «Діамант — АІСТ-ІРГТ» ЗАТ «ДІАМАНТ». Під час дослідження проведено оцінку таких параметрів:

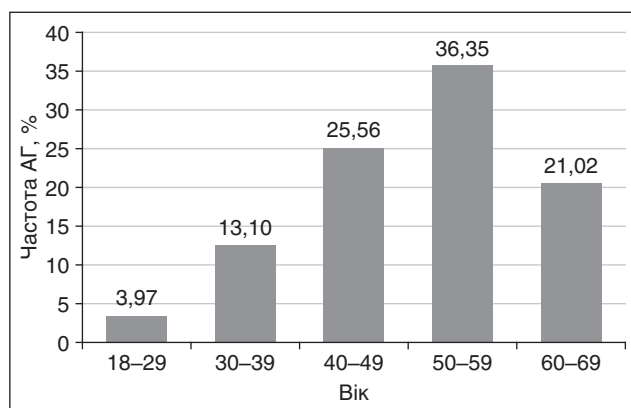


Рисунок 1. Частота АГ залежно від віку міських мешканців

загальна вода (ЗВ) (л); загальна рідина (ЗР) (л); позаклітинна рідина (л); внутрішньоклітинна рідина (л); інтерстиціальна рідина (л); об'єм циркулюючої крові (ОЦК); жирова маса (ЖМ), відносна жирова маса (% ЖМ, %), активна клітинна маса (АКМ), відношення АКМ/ЖМ.

Досліджено у всіх учасників обстеження також індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР), що 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 в 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 KIT виробництва фірми Monobind (США) та лептину — із застосуванням реактивів на апараті ImmunoCHEM 2000.

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

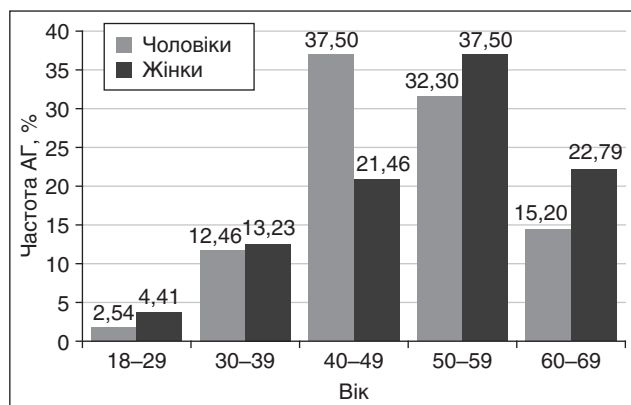


Рисунок 2. Частота АГ залежно від віку та статі міських мешканців

Робота виконувалася в рамках НДР 0119U102445 «Розробити патогенетично обґрунтовані диференційовані алгоритми діагностики та лікування новоутворень щитоподібної та надниркових залоз».

Дослідження схвалено до виконання комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 8 від 5.02.2020 р.).

Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також медіани (Median). Для виявлення статистичних залежностей і закономірностей був застосований дискримінантний аналіз. Усі види аналізу були реалізовані в статистичному пакеті Statistica StatSoft 10.

Результати

Під час проведення першого етапу дослідження визначено, що найбільша частота АГ у обстежених із різною масою тіла реєструвалася у віковому періоді 40–59 років (у населення середнього віку) (рис. 1).

Така тенденція відмічалася і в чоловіків, і в жінок — мешканок м. Харкова (рис. 2). Але звертав на себе увагу той факт, що в чоловіків віком 40–69 років частота АГ постійно з віком мала тенденцію до зниження, тоді як у жінок найбільша частота цього патологічного стану реєструвалася в період 50–59 років, при цьому у віці 40–49 років вона була суттєво нижчою, ніж у чоловіків, але у віці 60–69 років зростала порівняно з особами чоловічої статі.

При проведенні роботи також показано, що частота виникнення АГ у міських мешканців з Ож була вищою в 6,3 раза порівняно з особами з надлишковою масою тіла та в 39,5 раза — з особами з нормальною масою тіла (рис. 3).

Таким чином, зрозуміло, що найбільшої уваги в плані проведення профілактичних заходів щодо розвитку АГ серед усього міського дорослого населення потребують пацієнти середнього віку з Ож.

Тому до наступного етапу роботи було відібрано саме осіб цієї вікової категорії. За наявності АГ та за показником ІМТ їх було розподілено, як вже зазначалось, на чотири групи. Кожен з учасників дослідження, незалежно від групи, був комплексно обстежений. Результати обстеження наведено в табл. 1.

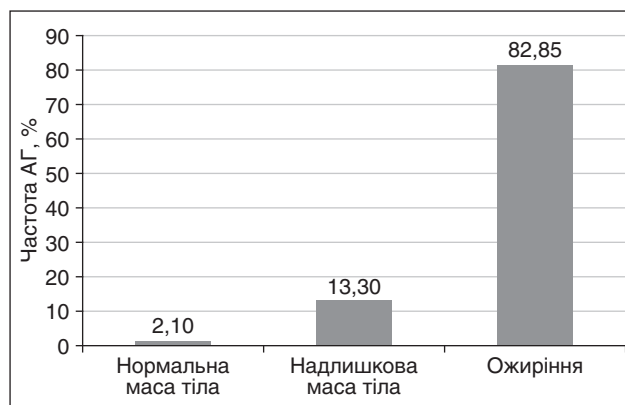


Рисунок 3. Частота АГ у дорослих міських мешканців із різною масою тіла

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

Показник	Група, кількість обстежених			
	Контрольна, n = 46	АГ без Ож, 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)
	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)
	70,00	80,00	70,00	85,00
Ппульсовий АТ, мм рт.ст.	47,27 (0,82)	66,09 (1,48)	46,53 (0,95)	65,73 (1,32)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	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)
	3,49	3,39	2,73	2,81
ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв	15,02 (0,39)	17,71 (0,16)	16,49 (0,12)	18,40 (0,16)
	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)
	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)
	2,49	2,39	4,54	4,59
Кластерин крові, нг/мл	110,12 (5,71)	115,26 (6,46)	124,91 (14,20)	134,74 (18,10)
	110,09	116,37	124,80	133,97
Ренін крові, пг/мл	16,00 (0,49)	21,27 (0,83)	33,09 (1,15)	37,64 (1,27)
	16,25	20,94	32,82	36,34
Альдостерон крові, пг/мл	103,57 (1,01)	120,65 (1,39)	145,47 (3,50)	161,97 (4,25)
	101,88	121,88	152,11	168,46

Таблиця 2. Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції

Незалежні змінні	Лямбда Уїлкса	Частна лямбда	F-виключення	Статистичний показник, р	Толерантність	R2
САТ, мм рт.ст.	0,188	0,422	115,410	0,000	0,880	0,120
ВЖМ, %	0,096	0,822	18,207	0,000	0,660	0,340
НОМА-ІR	0,088	0,901	9,283	0,000	0,109	0,891
Ренін крові, пг/мл	0,092	0,858	13,985	0,000	0,973	0,027
Альдостерон крові, пг/мл	0,085	0,937	5,699	0,001	0,952	0,048
Лептин крові, нг/мл	0,082	0,967	2,900	0,036	0,886	0,114
Інсулін крові, мкОД/мл	0,083	0,954	4,044	0,008	0,108	0,892
ОЦК, л	0,087	0,912	8,102	0,000	0,615	0,385
УІ, мл/м²	0,085	0,929	6,484	0,000	0,464	0,536
ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв	0,084	0,946	4,820	0,003	0,518	0,482
Кластерин крові, нг/мл	0,081	0,982	2,562	0,042	0,893	0,107

Отримані при комплексному обстеженні мешканців м. Харкова дані було використано для деталізації особливостей розвитку АГ та Ож, а також їх поєднання в даної категорії населення. Для цього було застосовано метод дискримінантного аналізу.

При побудові математичної моделі дискримінантного аналізу першим етапом було визначення незалежних змінних (параметри, які мають найбільш значущі характеристики щодо дискримінантних функцій). При формуванні математичної моделі дискримінантного аналізу використовувався метод покроковий із поступовим включенням змінних, що мають найбільше значення статистики $F > 1,0$ і рівень толерантності 0,01.

Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції оцінювався за такими критеріями, як лямбда Уїлкса, частинна лямбда, тестом F-включення, рівнем значущості р. Значення толерантності незалежної змінної обчислювалося як $1 - R^2$, де R — значення множинної кореляції з усіма іншими змінними, які були включені в модель (табл. 2).

Усі незалежні змінні, які були відібрані для подальшої побудови дискримінантних функцій, високозначимі: загальна статистика лямбда Уїлкса = 0,079; $F(33,84) = 30,84$; $p\text{-level} < 0,00001$.

Під час подальшого аналізу було побудовано три незалежні (ортогональні) дискримінантні функції, які мали достатню розділову здатність щодо сформованих чотирьох груп (показники статистики Уїлкса, хі-квадрата значимі при рівні $p\text{-value} < 0,00001$).

Дискримінантні функції було наведено через стандартизовані коефіцієнти β_i , які дозволяють ранжувати фактори за силою їх впливу. Вважалось, що значніше впливав той фактор, якому відповідає більший за модулем коефіцієнт β_i .

Задачею наступного етапу статистичної обробки отриманих даних було визначення стандартизованих коефіцієнтів β_i за кожним із відібраних параметрів відносно дискримінантної функції, яка характеризує дискримінацію (розділення) пацієнтів за фактом наявності чи відсутності Ож та/або АГ, а також поєднаної патології АГ та Ож. Проведення цього етапу — основа оцінки впливу кожного з відібраних клініко-діагностичних параметрів на їх формування.

Для цього було визначено модулі стандартизованих коефіцієнтів β_i незалежних змінних — НОМА-ІR, ВЖМ, рівня циркулюючого реніну, циркулюючого альдостерону, циркулюючого лептину, інсуліну крові, САТ, ОЦК, УІ, ЗПОС дискримінантної функції, що розділяє пацієнтів з Ож без АГ та осіб контрольної групи (рис. 4).

Як видно з рис. 4, вплив на значення даної дискримінантної функції мали десять незалежних змінних. Найбільший — НОМА, ВЖМ, інсулін крові, лептин крові, УІ. Отриманий результат дає змогу стверджувати, що саме зміни цих параметрів відрізняють між собою здорових осіб та пацієнтів з Ож, що цілком збігається із загальноприйнятими поглядами в сучасній медичній науці.

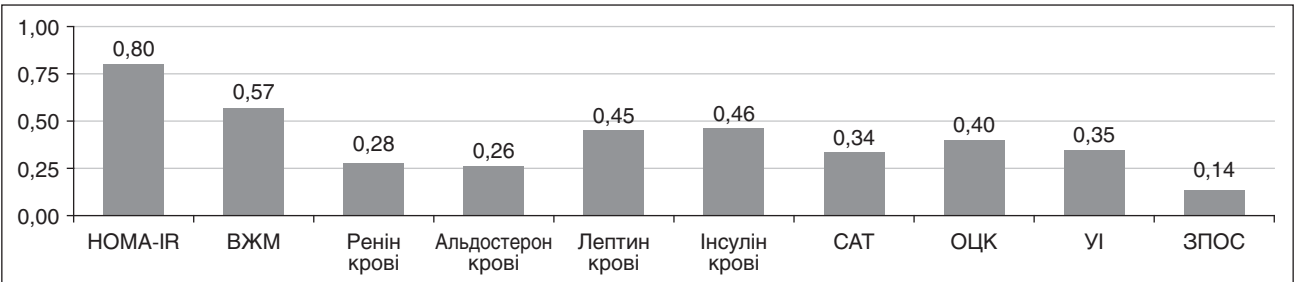


Рисунок 4. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з ожирінням без артеріальної гіпертензії та групи здорових осіб

Щодо дискримінантної функції, що розділяє пацієнтів із АГ без Ож та осіб контрольної групи, то, за результатами даної роботи, зрозуміло, що вплив на її значення мали п'ять незалежних змінних — САТ, УІ, рівень альдостерону крові, реніну крові, ЗПОС (рис. 5). Тобто отримані результати підтвердили важливу роль одночасного поєднаного внеску в розвиток цієї патології змін функціонування серця, зрушень у гормональній ренін-альдостероновій системі та зростання периферичного судинного опору.

Щодо дискримінантної функції, яка розділяє пацієнтів із поєднаною патологією АГ та Ож й осіб контрольної групи, то зареєстрований вплив на її значення одинадцять незалежних змінних (рис. 6). Найбільший — у НОМА-ІР, рівня інсуліну крові, лептину крові, реніну крові, САТ. Отримані результати вказують, що розвиток поєднаної патології (АГ з Ож) в осіб середнього віку обумовлюється цілим кластером змін, серед яких одна з найважливіших — розвиток інсуліно-резистентності на тлі накопичення жирової тканини, яке супроводжується змінами циркулюючих рівнів інсуліну, лептину, альдостерону, змінами УІ та загального периферичного опору судин, виникненням системного низькоінтенсивного запалення в організмі.

Важливим результатом проведеного статистичного аналізу стало і визначення незалежних змінних, які впливають на розподілення пацієнтів з АГ відносно

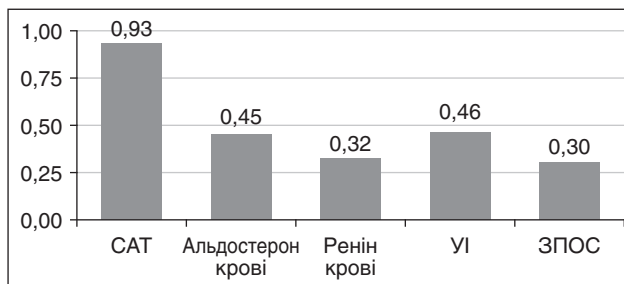


Рисунок 5. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ожиріння та групи здорових осіб

наявності чи відсутності Ож (рис. 7). Було визначено, що найбільше впливають на значення дискримінантної функції НОМА-ІР, рівень інсуліну крові, менше — ОЦК, УІ, ВЖМ, ОЦК, вміст реніну, альдостерону та кластерину в циркулюючій крові. Тобто можливо стверджувати, що пацієнти з АГ з Ож відрізняються від осіб з АГ з ІМТ, меншим за 30 кг/м², за рівнем волеї, вираженістю змін гемодинаміки, обумовленими функціонуванням серця; ступенем загального периферичного судинного опору судин та зрушень у ренін-альдостероновій системі; вираженістю системного низькоінтенсивного запалення. Також отримані дані вказують на значні відмінності щодо рівня інсуліно-

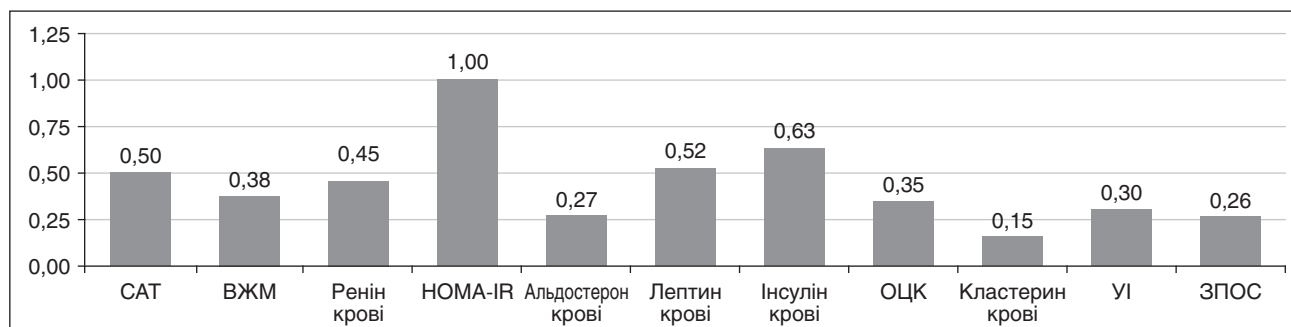


Рисунок 6. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією та групи здорових осіб

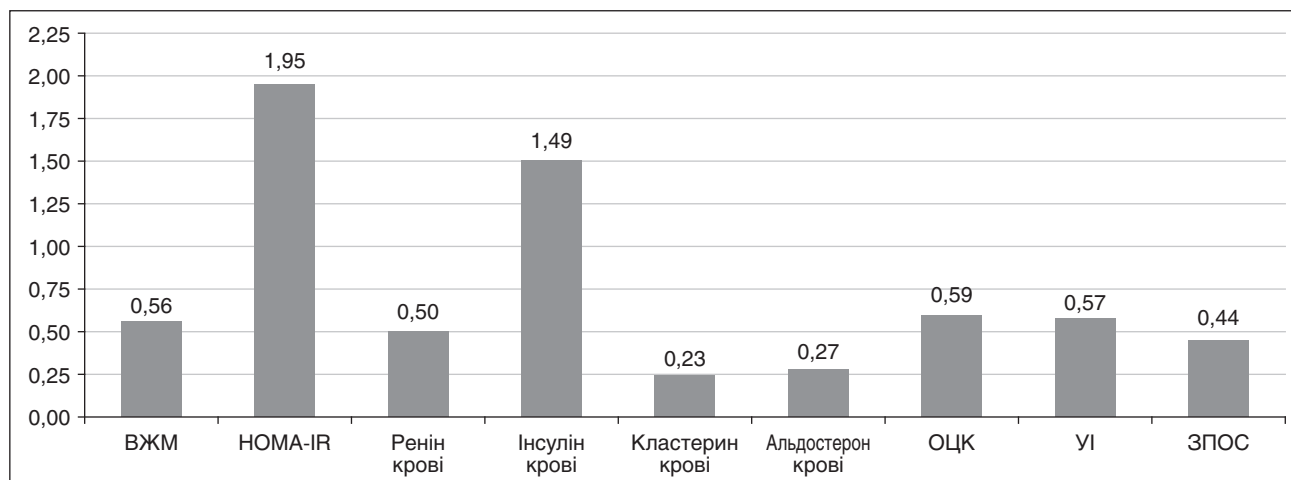


Рисунок 7. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ожиріння та групи осіб з ожирінням та артеріальною гіпертензією

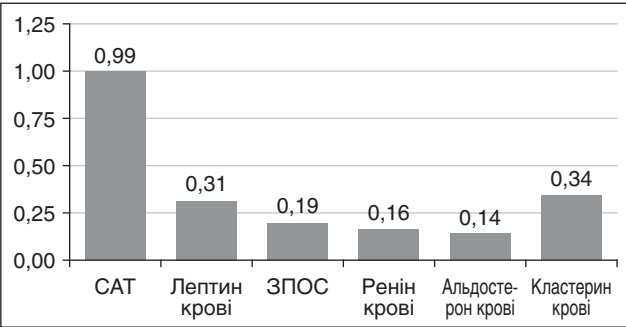


Рисунок 8. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі груп осіб з ожирінням з артеріальною гіпертензією та пацієнтів з ожирінням без артеріальної гіпертензії

зистентності та інсулінемії на тлі зростання відносної жирової маси в пацієнтів з Ож та АГ, що повністю узгоджується із загальноприйнятими науковими поглядами на патогенез такої патології, як поєднана АГ з Ож.

Під час проведеного аналізу також визначено, що найбільше впливають на значення дискримінантної функції, що розділяє групи Ож з АГ та Ож без АГ, окрім САТ (що є передбаченим), рівень лептину в сироватці крові та ступінь розвитку хронічного неспецифічного запалення. Саме вони є тими факторами, що суттєво відрізняють пацієнтів з Ож, які мають АГ, від осіб з Ож із нормальним артеріальним тиском (рис. 8). Важливо, що ці фактори є такими ж значущими щодо розподілення осіб з Ож залежно від наявності чи відсутності АГ, як й особливості ЗПОС та балансу в ренін-альдостероновій системі.

Завданням наступного етапу дослідження стала розробка підходів до прогнозування розвитку Ож, АГ та супутньої патології АГ + ОЖ у міських мешканців середнього віку — представників української популяції за допомогою дискримінантного аналізу, одним із завдань якого, як вже зазначалось, є процедура,

пов'язана з методами класифікації спостережень за групами. У даному випадку це групи пацієнтів без Ож з АГ, Ож без АГ, Ож з АГ та здорових осіб.

Як відомо, основною метою дискримінантного аналізу є побудова функцій класифікації:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots,$$

де $x_1, x_2, x_3, \dots$ — незалежні змінні, які досліджуються; $b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$ — коефіцієнти функцій класифікації.

Незалежні змінні ($x_1, x_2, x_3, \dots$) були визначені на першому етапі: НОМА-ІР, ВЖМ, рівень циркулюючого реніну, циркулюючого альдостерону, циркулюючого лептину, інсуліну крові, САТ, ОЦК, УІ, ЗПОС.

На наступному етапі аналізу були побудовані чотири (для кожної з груп) функції класифікації. Коефіцієнти для функцій класифікацій ($b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$) наведені в табл. 1.

На основі визначених незалежних змінних та коефіцієнтів функцій класифікацій були побудовані функції класифікації:

$$Z_1 = -269,100 + 0,911 \times x_1 - 0,244 \times x_2 + 2,110 \times x_3 + 0,361 \times x_4 + 0,096 \times x_5 + 0,309 \times x_6 + 0,103 \times x_7 + 2,458 \times x_8 + 14,801 \times x_9 + 3,119 \times x_{10} + 1,841 \times x_{11}, \quad (1)$$

$$Z_2 = -224,645 + 0,643 \times x_1 - 0,070 \times x_2 + 1,391 \times x_3 + 0,337 \times x_4 + 0,063 \times x_5 + 0,285 \times x_6 + 0,092 \times x_7 + 2,454 \times x_8 + 14,786 \times x_9 + 3,161 \times x_{10} + 1,824 \times x_{11}, \quad (2)$$

$$Z_3 = -217,314 + 0,917 \times x_1 + 0,423 \times x_2 - 1,750 \times x_3 + 0,309 \times x_4 - 0,006 \times x_5 + 0,156 \times x_6 + 0,068 \times x_7 + 2,070 \times x_8 + 13,157 \times x_9 + 2,887 \times x_{10} + 1,696 \times x_{11}, \quad (3)$$

$$Z_4 = -177,009 + 0,668 \times x_1 + 0,420 \times x_2 - 1,656 \times x_3 + 0,316 \times x_4 + 0,096 \times x_5 + 0,127 \times x_6 + 0,060 \times x_7 + 2,027 \times x_8 + 13,087 \times x_9 + 2,818 \times x_{10} + 1,642 \times x_{11}, \quad (4)$$

де Z_1 — функція класифікації для групи пацієнтів з Ож з АГ; Z_2 — функція класифікації для групи пацієнтів з

Таблиця 3. Характеристика коефіцієнтів функцій класифікацій

Незалежна змінна	Група спостереження			
	Ож з АГ	Ож без АГ	АГ без Ож	Контрольна
САТ, мм рт.ст.	0,911	0,643	0,917	0,668
ВЖМ, %	−0,244	−0,070	0,423	0,420
НОМА-ІР	2,110	1,391	−1,750	−1,656
Ренін крові, пг/мл	0,361	0,337	0,309	0,316
Альдостерон крові, пг/мл	0,096	0,063	0,030	−0,006
Лептин крові, нг/мл	0,309	0,285	0,156	0,127
Інсулін крові, мкОД/мл	0,103	0,092	0,068	0,060
ОЦК, л	2,458	2,454	2,070	2,027
УІ, мл/м²	14,801	14,786	13,157	13,087
ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв	3,119	3,161	2,887	2,818
Кластерин крові, нг/мл	1,841	1,824	1,696	1,642
Константа	−269,100	−224,645	−217,314	−177,009

Ож без АГ; Z_3 — функція класифікації для групи пацієнтів із АГ без Ож; Z_4 — функція класифікації для групи здорових осіб; x_1 — САТ, мм рт.ст.; x_2 — інсулін крові, мкОД/мл; x_3 — НОМА-ІР; x_4 — кластерин крові, нг/мл; x_5 — лептин крові, нг/мл; x_6 — ренін крові, пг/мл; x_7 — альдостерон крові, пг/мл; x_8 — ВЖМ, %; x_9 — ОЦК, л; x_{10} — ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв; x_{11} — УІ, мл/м².

Функції класифікації обчислюють за чотирма формулами (1–4). Отримані значення класифікаційних функцій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 порівнюють. Функція з максимальним значенням буде визначати приналежність пацієнта до групи.

Загальна оцінка інформативності та статистичної значущості побудованої моделі щодо приналежності пацієнтів до визначених груп подана в табл. 4. Як видно з наведених даних, побудована модель дискримінантного аналізу є значущою.

З метою порівняльного аналізу чутливості, специфічності та точності побудованої математичної моделі були проаналізовані дані всіх учасників дослідження. Результати класифікації наведені в табл. 5.

З табл. 5 видно, що побудована модель має достатньо високу чутливість, специфічність і точність при класифікації для всіх чотирьох груп.

Обговорення

Таким чином, при проведенні даної роботи доведено, що міські мешканці середнього віку з Ож — категорія пацієнтів, яка потребує інтенсифікації профілактичної роботи щодо розвитку АГ. При її проведенні слід приймати до уваги, що на розвиток АГ в осіб з Ож впливають такі фактори, як ступінь чутливості периферичних тканин до інсуліну та накопичення жирової тканини відносно загальної маси тіла, зміни в гормональних ренін-альдостероновій та інсулін-лептиновій системах, збільшення волемії та периферичного судинного опору, розвиток системного низькоінтенсивного запалення в організмі, зростання ударного об'єму. Отримані в даному дослідженні дані відносно внеску саме цих факторів у розвиток АГ в осіб з Ож повністю підтверджуються повідомленнями літератури [17, 18].

Але новітнім результатом роботи стало визначення відмінностей у значущості внеску в генез Ож, АГ та супутньої патології АГ + Ож усіх вищезазначених аспектів, які характерні для міських мешканців середнього віку — представників української популяції. Отримані результати дають змогу визначити основні напрямки оптимізації профілактичної роботи серед цієї категорії населення, яка проводиться сьогодні і в нашій державі.

При виконанні даної роботи доведено, що до факторів, які насамперед обумовлюють розвиток та прогресування Ож у даній категорії населення, слід віднести появу інсулінорезистентності, своєчасне виявлення і лікування якої повинно стати основним завданням профілактичних заходів.

Визначення за допомогою методу ІРГТ змін УІ може бути інформативним маркером розвитку та прогресування АГ в осіб як з АГ, так і без неї.

При визначенні лікувальної антигіпертензивної тактики у пацієнтів середнього віку слід пам'ятати, що розвиток артеріальної гіпертензії за наявності Ож у них додатково супроводжується інсулінорезистентністю, змінами рівнів лептину та інсуліну, поглибленням патологічних зрушень у ренін-альдостероновій системі, розвитком хронічного неспецифічного запалення, гіперволемією, патологічними змінами периферичного судинного опору та роботи серця.

Наявність супутньої патології АГ + Ож характеризується змінами рівнів лептину та кластерину порівняно з пацієнтами з Ож без АГ, що також треба враховувати при розробці терапевтичних підходів.

Визначені під час роботи підходи до прогностичної класифікації міських мешканців середнього віку — представників української популяції з Ож, АГ, Ож та АГ можуть стати основою для оптимізації алгоритмів формування серед них груп ризику щодо розвитку Ож та АГ.

Висновки

1. Міські мешканці середнього віку з ожирінням — представники української популяції — категорія пацієнтів, яка потребує інтенсифікації профілактичної

Таблиця 4. Показники статистичної значущості моделі класифікації

Лямбда Уїлкса	Ксі-квадрат	Число ступенів свободи	Статистичний показник, р	Канонічна кореляція
0,0792	655,291	33	0,00001	0,89

Таблиця 5. Матриця класифікації

Групи, які сформовані під час обстеження	Групи, які передбачаються				Відсоток правильних передбачень
	Ож з АГ	Ож без АГ	АГ без Ож	Здорові особи	
Ож з АГ	80	2	1	0	96,39
Ож без АГ	0	108	0	2	98,18
АГ без Ож	0	0	27	1	96,43
Здорові особи	0	3	1	42	91,30
Загальна кількість осіб	80	113	29	45	96,25

роботи щодо розвитку артеріальної гіпертензії. У чоловіків її слід розпочинати у віці до 40 років.

2. Розвиток та перебіг поєднаної патології АГ + Ож в осіб середнього віку значною мірою обумовлюються наявністю та ступенем інсулінорезистентності, що супроводжується змінами циркулюючих рівнів інсуліну, лептину, альдостерону, ударного індексу та загального периферичного опору судин, виникненням системного низькоінтенсивного запалення в організмі.

3. Пацієнти з ожирінням та артеріальною гіпертензією відрізняються від осіб з артеріальною гіпертензією без ожиріння за рівнем волеїмії, вираженістю змін гемодинаміки, обумовленими функціонуванням серця; різним загальним периферичним судинним опором та ступенем зрушень у ренін-альдостероновій системі, інтенсивністю системного низькоінтенсивного запалення.

4. Наявність артеріальної гіпертензії в осіб з ожирінням супроводжується змінами рівня лептину в сироватці крові та розвитком хронічного неспецифічного запалення.

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

Внесок кожного з авторів у написання статті: Єфіменко Т.І. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Мисюра К.В. — концепція і дизайн дослідження; редагування статті; остаточне затвердження 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/gs.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. 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.
4. 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.
5. 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.

6. Cohen J.B. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017. 19(10). 98. doi: 10.1007/s11886-017-0912-4.

7. 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.

8. Fantin F., Giani A., Zoico E., Rossi A.P., Mazzali G., Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients.* 2019. 11(7). 1667. doi: 10.3390/nu11071667.

9. Wofford M.R., Hall J.E. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2004. 10(29). 3621-3637. doi: 10.2174/1381612043382855.

10. Kravchun N.A., Polozova L.G., Popova S.S., Dorosh Ye.G. Hypercorticism and obesity. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2014. 2(58). doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.2.58.2014.76478>.

11. Tsioufis C. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Amer. J. Cardiol.* 2005. 96(2). 252-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.054.

12. Watanabe T., Yasunari K., Nakamura M., Maeda K. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2006 May. 20(5). 336-340. doi: 10.1038/sj.jhh.1001990.

13. Navarro-González J.F., Mora C., Muros M., García J., Donate J., Cazaña V. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2013. 27(2). 119-125. doi: 10.1038/jhh.2011.118.

14. Misjura K.V., Kravchun P.P. Clusterine as a marker of systemic inflammation in people with different body weights. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017. 137(1). 174-179. (in Ukrainian)

15. Murata C., Ramirez A.B., Ramirez G., Cruz A., Morales J.L., Lugo-Reyes S.O. Discriminant analysis to predict the clinical diagnosis of primary immunodeficiencies: a preliminary report. *Rev. Alerg. Mex.* 2015. 62(2). 125-133. PMID: 25958376. (in Spanish)

16. Germino F.W. The management and treatment of hypertension. *Clin. Cornerstone.* 2009. 9, Suppl 3. P. 27-33. doi: 10.1016/s1098-3597(09)60016-8.

17. Engeli S., Negrel R., Sharma A.M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000. 35(6). 1270-1277. doi: 10.1161/01.hyp.35.6.1270.

18. Hardy O.T., Czech M.P., Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012. 19(2). 81-87. doi: 10.1097/MED.0b013e3283514e13.

19. Czech M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat. Med.* 2017. 23(7). 804-814. doi: 10.1038/nm.4350.

Отримано/Received 28.09.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

Information about authors

Iefimenko Tetiana, Researcher at the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, 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>.

Misiura Katerina, MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Secretary of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>.

T.I. Yefimenko, E.V. Misyura

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

To the question of the development of arterial hypertension in urban residents with obesity

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the need to optimize the prevention of arterial hypertension (AH) among the urban population of Ukraine, primarily those with obesity. The purpose was to detail the features of AH development in obese urban residents, and to develop a method for predicting AH in this category of the population. **Materials and methods.** A total of 1,094 residents of the city of Kharkiv who had not been treated for obesity and AH were examined. Body mass index, waist circumference, blood pressure were evaluated. Bioimpedance analysis was used to study body composition, immunoassay — serum levels of insulin, leptin, renin, aldosterone and clusterin. Features of central hemodynamics were assessed by the method of integral body rheography: stroke volume (ml), cardiac output (L/min), stroke volume index (ml/m²), cardiac index (L/min/m²) were determined. **Results.** It was found that middle-aged urban residents with obesity require intensification of preventive work in terms of AH development. In men, it should be started even before the age of 40. Development of concomitant pathology of AH and obesity in middle-aged people is due to the presence of insulin resistance, which is accompanied by changes in the circulating levels of insulin, leptin, aldosterone, in the stroke volume index and total peripheral vascular resistance, the occurrence of low-grade systemic

inflammation in the body. Patients with obesity and AH differ from those with AH without obesity in terms of the level of volemia, the severity of changes in hemodynamics caused by the functioning of the heart, total peripheral vascular resistance, the degree of changes in the renin-aldosterone system, and the intensity of low-grade systemic inflammation. The results of the work made it possible to assert that one of the factors that primarily determine the development and progression of obesity in this category of the population is insulin resistance. Integral body rheography, a method for detecting changes in the stroke volume index, is an informative marker for the development and progression of AH. The presence of concomitant pathology of AH and obesity is characterized by changes in the levels of leptin and clusterin compared to the patients with obesity without hypertension, which should also be taken into account when developing therapeutic approaches. **Conclusions.** The approaches to the prognostic classification (created using the discriminant analysis program) of middle-aged urban residents — representatives of the Ukrainian population, identified in the process of work, can become the basis for optimizing the algorithms for the formation of risk groups for the development of obesity and AH.

Keywords: obesity; arterial hypertension; discriminant analysis; prognosis; prevention

Ефименко Т.И., Мисюра Е.В.

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

К вопросу развития артериальной гипертензии у городских жителей с ожирением

Резюме. Актуальность исследования обусловлена необходимостью оптимизации профилактики артериальной гипертензии (АГ) среди городского населения Украины, в первую очередь с ожирением (Ож). **Цель:** детализировать особенности развития АГ у городских жителей с Ож, разработать метод прогнозирования АГ на основании определения особенностей взаимодействия параметров, которые характеризуют основные звенья патогенеза обеих патологий. **Материалы и методы.** Обследованы 1094 жителя г. Харькова, которые не лечились в прошлом по поводу Ож и АГ. Определяли индекс массы тела, окружность талии, измеряли артериальное давление. Методом биоимпедансного анализа исследовали состав тела пациентов, иммуноферментным методом — уровни инсулина, лептина, ренина, альдостерона и кластерина в сыворотке крови. Особенности центральной гемодинамики оценивались методом интегральной реографии тела: определяли ударный объем (мл), сердечный выброс (л/мин), ударный индекс (мл/м²), сердечный индекс (л/мин • м²). **Результаты.** Городские жители среднего возраста с ожирением нуждаются в интенсификации профилактической работы в отношении АГ. У мужчин ее нужно начинать уже в возрасте до 40 лет. Развитие сочетанной патологии (АГ и Ож) у лиц среднего воз-

раста обусловлено наличием инсулинорезистентности, которая сопровождается изменениями циркулирующих уровней инсулина, лептина, альдостерона, изменениями ударного индекса и общего периферического сопротивления сосудов, возникновением системного низкоинтенсивного воспаления в организме. К факторам, которые в первую очередь обуславливают развитие и прогрессирование Ож у данной категории населения, следует отнести проявление инсулинорезистентности. Определение с помощью метода интегральной реографии тела изменений ударного индекса — информативный маркер развития и прогрессирования АГ. Наличие сочетанной патологии (АГ с Ож) характеризуется изменениями уровней лептина и кластерина по сравнению с пациентами с Ож без АГ, что также нужно учитывать при разработке терапевтических подходов. **Выводы.** Выявленные в процессе работы подходы к прогностической классификации, созданной с помощью дискриминантного анализа, городских жителей среднего возраста — представителей украинской популяции могут стать основой для оптимизации алгоритмов формирования средних групп риска развития Ож и АГ.

Ключевые слова: ожирение; артериальная гипертензия; дискриминантный анализ; прогнозирование; профилактика

УДК 616.053.6/71:612.6:616-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222893>

Сорокман Т.В., Бачу М.І., Гінгуляк М.Г.

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

Стан йодного забезпечення дітей препубертатного віку, які проживають на території Північної Буковини

Резюме. Актуальність. На Буковині залежно від кліматогеографічних зон спостерігається легкий та середній ступінь тяжкості йодної недостатності. Оцінка екскреції неорганічного йоду з сечею дозволяє проводити моніторинг епідеміологічної ситуації щодо тяжкості йодного дефіциту в регіоні. **Мета** — оцінити показники йодурії в дітей препубертатного віку, які проживають на території Північної Буковини (Чернівецька область). **Матеріали та методи.** У рамках 20-кластерного аналізу поширеності зоба серед дитячого населення Чернівецької області обстежені 1973 дитини віком від 7 до 12 років та визначена концентрація неорганічного йоду в разовій порції сечі у 197 дітей. Одержані результати оброблені методом статистичного варіаційного й кореляційного аналізу. **Результати.** Обстеження мануально-пальпаторним методом показало значну частоту зоба серед дітей Буковини — 17,6 %. Тиреомегалія серед дітей референтної групи траплялася в 15,1 %. Медіана йодурії в обстеженій популяції загалом становить 60,4 мкг/л. У середньому поширеність йодного дефіциту становила $59,70 \pm 1,82$ %, частота тяжкої йодної недостатності не перевищила $5,22 \pm 1,30$ %. Аналізуючи ступінь йодного забезпечення організму дітей залежно від географічних зон проживання, робимо висновок, що в дітей, які мешкають у рівнинній зоні, та в дітей м. Чернівців спостерігається йодний дефіцит легкого ступеня (медіана йодурії становить 72,2 та 70,4 мкг/л відповідно), а в дітей гірських районів — йодний дефіцит середнього ступеня тяжкості (медіана йодурії — 42,9 мкг/л). У середньому поширеність йодного дефіциту становила $59,7 \pm 1,82$ %, а надмірного вмісту йоду в сечі — $18,70 \pm 2,49$ %. Причому показник тяжкої йодної недостатності не перевищив $5,22 \pm 1,30$ %. **Висновки.** У більшості дітей, які мешкають на території Північної Буковини, медіана йодурії знижена. У 18,7 % дітей показник йодурії більше ніж 300 мкг/л, що потребує подальшого моніторингу.

Ключові слова: йодне забезпечення; діти; зоб; медіана йодурії; Буковина

Вступ

Йод є есенціальним мікроелементом, необхідним для синтезу гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), що забезпечують ріст, нейрокогнітивний розвиток, репродуктивну функцію й обмін речовин [1]. Субоптимальне споживання йоду викликає неадекватну секрецію гормонів ЩЗ, що призводить до спектра несприятливих результатів, спільно названих йододефіцитними розладами (ЙДР) [2]. ЙДР, що можуть розпочатися ще до на-

родження, ставлять під загрозу психічне здоров'я дітей і часто саме їх виживання. Серйозний дефіцит йоду під час вагітності може призвести до мертвонародження, спонтанного переривання вагітності та вроджених відхилень, таких як кретинізм, тяжка, необоротна форма розумової відсталості. Однак набагато більше значення має менш помітний, але всеохоплюючий розумовий розлад, що зменшує інтелектуальні здібності вдома, у школі та на роботі [3]. Шкідливим є як недостат-

© «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; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.

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; phone +38 (050) 664-26-67.

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

не, так і надмірне споживання йоду [4]. Геохімія йоду пов'язана з вивітрюванням його сполук із біологічних і небіологічних джерел в океанах, які є основним компонентом його глобального циклу [5]. Надходження йоду в організм людини здійснюється в основному за рахунок морепродуктів, йодованої солі, молочних продуктів, питної води [6, 7].

Нестача йоду в довкіллі зареєстрована в усіх регіонах земної кулі. Йододефіцитні території у світі є на всіх континентах [8–11]. Однак, за новим глобальним звітом ВООЗ, кількість країн, де дефіцит йоду є проблемою охорони здоров'я, за останнє десятиліття зменшилася вдвічі [12].

Україна — єдина країна Європи, яка не має програми боротьби з йодним дефіцитом. На Буковині залежно від кліматогеографічних зон спостерігається легкий та середній ступінь тяжкості йодної недостатності. Останні дослідження щодо стану йодного забезпечення дітей проводилися у 2003–2005 рр. [13, 14]. Саме з метою оцінки ступеня йодного дефіциту в нових соціально-економічних умовах для України, зокрема для Північної Буковини, необхідно провести дослідження проблеми йодного забезпечення дітей шкільного віку. Оцінка екскреції неорганічного йоду з сечею дозволяє проводити моніторинг епідеміологічної ситуації щодо тяжкості йодного дефіциту в регіоні [15, 16].

Мета — оцінити показники йодурії в дітей препубертатного віку, які проживають на території Північної Буковини (Чернівецька область).

Матеріали та методи

У рамках 20-кластерного аналізу поширеності зоба серед дитячого населення Чернівецької області обстежені 1973 дитини віком від 7 до 12 років. Оцінку морфофункціонального стану ЩЗ у дітей препубертатного віку проводили за показниками візуально-мануального дослідження та USE на апараті Scanner-100 із використанням лінійного датчика з частотою 7,5 МГц. За одержаними USE-параметрами вираховували об'єм кожної частки ЩЗ за формулою: максимальна товщина (см) × ширина (см) × довжина (см) × 0,478, зіставляли з рекомендованими нормативами об'ємів ЩЗ, одержаними при обстеженні дітей у йодозабезпечених регіонах Європи, з урахуванням віку, статі та площі тіла.

Для визначення екскреції йоду методом випадкової вибірки визначено концентрацію неорганічного йоду в разовій порції сечі у 197 дітей за допомогою тест-системи («Йод-тест», Україна; напівкількісний метод, який дозволяє відрізнити зразки сечі з умістом йоду нижче від 70, від 70 до 100, від 100 до 300 і понад 300 мкг/л). Збір сечі проводився в стандартизований одноразовий посуд із герметичними корками. Визначалася медіана йодурії (мкг/л).

Одержані результати оброблені методом статистичного варіаційного і кореляційного аналізу. Статистична обробка включала підрахунок середнього арифметичного значення кожного з показників (М), середнього квадратичного відхилення (σ). Оцінка вірогідності результатів передбачала визначення середньої помилки

середньоарифметичної (m), вірогідності відмінностей середніх величин за t-критерієм Стьюдента, статистично значущими вважалися значення, що відповідають $p < 0,05$. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма «Біостат».

Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності, концепцію інформованої згоди та урахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007) та позитивний висновок локальної комісії з біомедичної етики при Чернівецькій обласній дитячій лікарні (протокол № 7 від 11.02.2020).

Результати

Обстеження мануально-пальпаторним методом показали значну частоту зоба серед дітей Буковини — 17,2 %. Тиреомегалія серед дітей референтної групи траплялася в 15,1 %. У різних кліматогеографічних зонах частота зоба різна і становить у дітей, які проживають в гірській зоні, 25,3 %, значно нижча вона серед дітей, які мешкають на рівнинній зоні та в м. Чернівцях — 15,6 та 13,1 % відповідно, $p < 0,05$.

Аналіз одержаних результатів вивчення залежності поширення зоба від статі показав, що в дітей допубертатного періоду, які мешкають у м. Чернівцях та рівнинній зоні, зоб дещо частіше трапляється у хлопчиків, тоді як у дітей гірської місцевості статеві різниці не спостерігається (рис. 1).

За даними розподілу дітей за ступенем збільшення ЩЗ щодо статі та зони мешкання незалежно від місця проживання, як у хлопчиків, так і у дівчаток переважає зоб I ступеня. Згідно з міжнародною класифікацією тяжкості йододефіцитних захворювань, дані пальпаторного обстеження ЩЗ та результати УЗД ЩЗ свідчать про наявність у всіх обстежуваних дітей із зобом, які проживають у м. Чернівцях та рівнинній зоні, легкого ступеня йодної ендемії та середнього ступеня — у дітей гірської зони.

У 163 (82,7 %) випадках визначалася ЩЗ м'яко-еластичної консистенції, безболісна, у 14,7 % пацієнтів ЩЗ була дещо ущільненою. У 43,6 % дітей спостерігалася підвищення ехогенності, у 32,9 % — порушення структури залози. У 4,7 % дітей виявлені поодинокі вузли, у 5,5 % — кістоподібні утворення. Хлопчиків з ультрасонографічними змінами у ЩЗ було 38,3 %, дівчаток — 63,2 %.

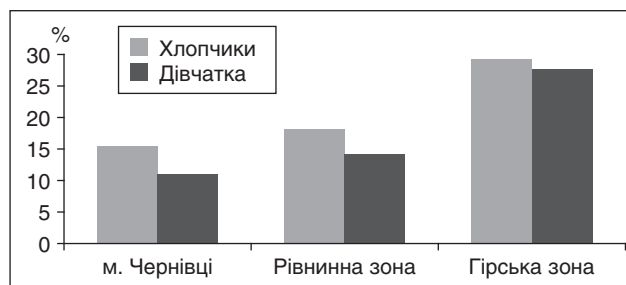


Рисунок 1. Частота зоба в дітей із різних географічних зон проживання

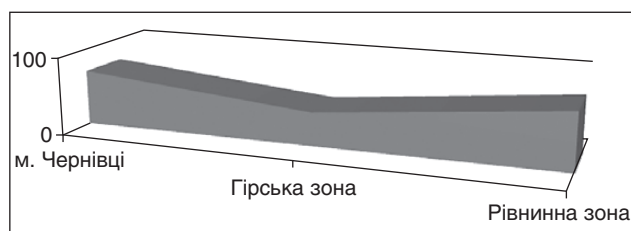


Рисунок 2. Медіана йодурії (мкг/л) у дітей залежно від кліматогеографічної зони

Згідно з епідеміологічними критеріями для оцінки йодного забезпечення населення за медіаною йодурії, рекомендованими ВООЗ (2007), розрізняють такі ступені тяжкості йодного дефіциту: легкий — при медіані йодурії 50–99 мкг/л, помірний йодний дефіцит — 20–49 мкг/л і тяжкий — медіана йодурії менше від 20 мкг/л. Оптимальним рівнем йодурії визначена концентрація неорганічного йоду в дітей препубертатного віку в інтервалі 100–299 мкг/л. Показники екскреції йоду понад 300 мкг/л вважаються надмірними [17].

Визначення концентрації йоду в сечі дітей різних районів проживання показало (рис. 2), що в більшості екскреція йоду з сечею знижена. Медіана йодурії в обстежених популяції загалом становить 60,4 мкг/л, що, за критеріями ВООЗ, свідчить про наявність йодного дефіциту легкого ступеня.

Аналізуючи ступінь йодного забезпечення організму дітей залежно від географічних зон проживання, робимо висновок, що в дітей, які мешкають у рівнинній зоні та м. Чернівцях, спостерігається йодний дефіцит легкого ступеня (медіана йодурії становить 72,2 та 70,4 мкг/л відповідно), а в дітей гірських районів — йодний дефіцит середнього ступеня тяжкості (медіана йодурії — 42,9 мкг/л). У середньому поширеність йодного дефіциту становила $59,70 \pm 1,82$ %, а надмірного вмісту йоду в сечі — $18,70 \pm 2,49$ % (рис. 3). Причому показник тяжкої йодної недостатності не перевищив $5,22 \pm 1,30$ %.

Більш детальний аналіз показав, що серед дітей, які проживають у рівнинній зоні, 43,3 % мали йодурію понад 100 мкг/л, тобто нормальне забезпечення йодом, водночас у 3,9 % дітей йодурія була меншою за 20 мкг/л і відповідала йодній недостатності тяжко-

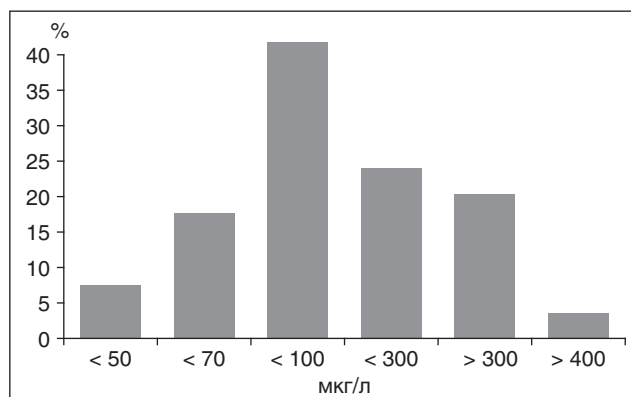


Рисунок 3. Показники екскреції неорганічного йоду з сечею в дітей

го ступеня. У м. Чернівцях у 46,6 % дітей йодурія була більшою за 100 мкг/л, у 1,7 % — меншою за 20 мкг/л, тобто у 2,3 раза меншою за таку в рівнинній зоні. Тільки у 32,8 % дітей гірської місцевості була йодурія, більша за 100 мкг/л, а нижча за 20 мкг/л — у 12,4 %, що в 7,3 раза більше, ніж у м. Чернівцях (рис. 3).

Обговорення

У сусідній Румунії також були проведені декілька досліджень йодного дефіциту. У гірській частині повіту Муреш дослідження проводилося під керівництвом проф. Кун у 2013 році. Установлено, що показники йодурії були нижчими від нормальних у 68 % обстежених учнів, із яких приблизно 40 % мали тяжкий дефіцит йоду [18]. В іншому дослідженні [19] проаналізовано концентрацію йодурії в дітей із затримкою росту у двох регіонах Румунії (гірському та рівнинному). Приблизно 60 % дітей перебували в стані йодного дефіциту, але значно нижчий середній показник йодурії був виявлений у гірській зоні, де 23 % дітей зазнавали тяжкого дефіциту йоду.

Як бачимо, необхідні подальші дослідження більших груп дітей, оскільки дефіцит йоду все ще залишається проблемою охорони здоров'я з численними наслідками для розумового й соматичного росту й розвитку дітей.

На жаль, до регіонів, у яких відзначається дефіцит йоду в довкіллі, належить значна частина території України. Історично до регіонів максимального ризику розвитку йододефіцитних станів належали насамперед Львівська, Чернівецька, Івано-Франківська, Закарпатська, Тернопільська, Рівненська та Волинська області. Однак Чорнобильська катастрофа внесла свої корективи та зробила актуальною цю проблему і для Чернігівської, Київської, Житомирської, Черкаської та інших областей. При цьому в Україні проблема йодного дефіциту з кожним роком набуває все більшого масштабу.

Дефіцит йоду посилюється економічними та екологічними факторами: знизилася вживання йодовмісних продуктів, не проводиться достатня йодна профілактика. Для України проблема нестачі йоду є актуальною, адже вона призводить не тільки до збільшення щитоподібної залози, а й впливає на інтелектуальний та освітній потенціал підростаючого покоління.

Висновки

Поширеність йодного дефіциту у дітей препубертатного віку за даними екскреції неорганічного йоду становить $59,70 \pm 1,82$ %. Виявлений високий відсоток дітей (18,7 %) із показниками йодурії понад 300 мкг/л потребує подальшого моніторингу.

Ключовим для досягнення успішного подолання йодного дефіциту в дітей є партнерство між державними установами, науковими установами та громадянським суспільством.

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

Список літератури

1. Angermayr L., Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. 2. CD003819. doi: 10.1002/14651858.CD003819.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Nov 29. 11. CD003819. PMID: 15106221.
2. Pearce E.N., Andersson M., Zimmermann M.B. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid.* 2013. 23(5). 523-8. doi: 10.1089/thy.2013.0128.
3. Ahmed M., Zama S.Y., Nagarajarao V., Khan M.A. Iodine deficiency in children: A comparative study in two districts of south-interior Karnataka, India. *J. Family Community Med.* 2014. 21(1). 48-52. doi: 10.4103/2230-8229.128783.
4. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr. Pract.* 2013. 19(5). 839-46. doi: 10.4158/EP13180.RA.
5. Hu Q., Xie Z., Wang X. et al. Methyl iodine over oceans from the Arctic Ocean to the maritime Antarctic. *Sci. Rep.* 2016. 6. 26007. https://doi.org/10.1038/srep26007
6. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017. 27(3). 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.correx.
7. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocr. Rev.* 2009. 30(4). 376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
8. Fereja M., Gebremedhin S., Gebreegziabher T., Girma M., Stoecker B.J. Prevalence of iodine deficiency and associated factors among pregnant women in Ada district, Oromia region, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018. 18(1). 257. doi: 10.1186/s12884-018-1905-z.
9. Vargas-Uricoechea H., Pinzón-Fernández M.V., Bastidas-Sánchez B.E. Iodine Status in the Colombian Population and the Impact of Universal Salt Iodization: A Double-Edged Sword. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2019. 1. 6239243. doi: 10.1155/2019/6239243.
10. Shan Z., Chen L., Lian X. et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders After Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid.* 2016 Aug. 26(8). 1125-30. doi: 10.1089/thy.2015.0613.
11. Sun D., Codling K., Chang S. et al. Eliminating Iodine Deficiency in China: Achievements, Challenges and Global Implications. *Nutrients.* 2017. 9(4). 361. doi.org/10.3390/nu9040361.
12. Masoumeh Mohammadi, Fereidoun Azizi Mehdi Hedayati. Iodine deficiency status in the WHO Eastern Mediterranean Region: a systematic review *Environmental Geochemistry and Health.* 2018. 40. 87-97. https://doi.org/10.1002/jcp.27302
13. Pasyechko N.V., Chukur O.O., Krytskyy T.I., Bob A.O. Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал.* 2019. 15(7). 541-547. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186057.
14. Pankiv V.I. Problem of Combined Selenium and Iodine Deficiency in the Development of Thyroid Pathology. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал.* 2014. 5(61). doi: 10.22141/2224-0721.5.61.2014.76859.
15. Restini L.A.O., Dessordi R., Ferreira S.M.S. et al. Assessment of thyroid function, ioduria and oxidative stress in women in the first trimester of pregnancy. *Nutr. Hosp.* 2018. 35(6). 1387-1393. doi: 10.20960/nh.1653.
16. Tarqui-Mamani C., Alvarez-Dongo D., Fernández-Tinco I. Ioduria and iodine concentration in table salt in Peruvian elementary schoolchildren. *Rev. Peru Med. Exp. Salud. Publica.* 2016. 33(4). 689-694. (in Spanish). doi: 10.17843/rpmesp.2016.334.2552.
17. Iodine Global Network 2018 Annual Report. https://www.ign.org/cm_data/IGN_2018_Annual_Report_5_web.pdf.
18. Kun I.Z., Szanto Z., Balazs J., Nasalean A. Detection of Iodine Deficiency Disorders (Goiter and Hypothyroidism) in School-Children Living in Endemic Mountainous Regions, After the Implementation of Universal Salt Iodization. In book: *Hot Topics in Endocrine and Endocrine-Related Diseases, Chapter 4.* Publisher: INTECH international online book, Open Access, 2013. 101-128.
19. Lebdă I.C., Stanciu M., Frum A., Totoian I.G. Evaluation of iodate status in a group of children with stature delay from Sibiu county. *Acta Medica Transilvanica.* 2019. 24(4). 8-11. doi: 10.2478/amtsb-2019-0003.

Отримано/Received 02.10.2020

Рецензовано/Revised 11.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2020 ■

Information about authors

Sorokman Tamila, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7615-3466.

Bachu Marina, assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Gingulyak Mykola, MD, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0363-9120

T.V. Sorokman, M.I. Bachu, M.G. Gingulyak
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The state of iodine supply of prepubertal children living in the Northern Bukovina

Abstract. Background. In Bukovina, depending on climatic and geographical zones, there is a mild and moderate degree of iodine deficiency. Assessment of urinary inorganic iodine excretion allows monitoring of the epidemiological situation regarding the severity of iodine deficiency in the region. The purpose was to assess the indicators of ioduria in prepubertal children living in the Northern Bukovina (Chernivtsi region). **Materials and methods.** As part of a 20-cluster analysis of the prevalence of goiter among the pediatric population of Chernivtsi region, 1,973 children aged

7 to 12 years were examined and the concentration of inorganic iodine in a single portion of urine was determined in 197 children. The obtained results were processed by the method of statistical variation and correlation analysis. **Results.** Manual palpation examination showed a significant incidence of goiter among children in Bukovina — 17.6 %. Thyromegaly among children of the reference group occurred in 15.1 % of cases. The median ioduria in the examined population is generally 60.4 µg/l. The average prevalence of iodine deficiency was 59.70 ± 1.82 %, the inci-

dence of severe iodine deficiency did not exceed 5.22 ± 1.30 %. Analyzing the degree of iodine supply of children depending on the geographical areas of residence, we conclude that children living in the plains and children from Chernivtsi have mild iodine deficiency (median ioduria is 72.2 and 70.4 $\mu\text{g/l}$, respectively), and children from mountainous areas — moderate iodine deficiency (median ioduria is 42.9 $\mu\text{g/l}$). The average prevalence of

iodine deficiency was 59.70 ± 1.82 %, and excessive iodine in the urine — 18.70 ± 2.49 %. Moreover, the incidence of severe iodine deficiency did not exceed 5.22 ± 1.30 %. **Conclusions.** In most children living in Northern Bukovina, the median ioduria is reduced. In 18.7 % of children, the iodine content is more than 300 $\mu\text{g/l}$, which requires further monitoring.

Keywords: iodine deficiency; children; median ioduria; Bukovina

Сорокман Т.В., Бачу М.И., Гингуляк Н.Г.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Состояние йодного обеспечения детей препубертатного возраста, проживающих на территории Северной Буковины

Резюме. Актуальность. На Буковине в зависимости от климатогеографических зон наблюдается йодная недостаточность легкой и средней степени тяжести. Оценка экскреции неорганического йода с мочой позволяет проводить мониторинг эпидемиологической ситуации по тяжести йодного дефицита в регионе. **Цель** — оценить показатели экскреции йода у детей препубертатного возраста, проживающих на территории Северной Буковины (Черновицкая область). **Материалы и методы.** В рамках 20-кластерного анализа распространенности зоба среди детского населения Черновицкой области обследованы 1973 ребенка в возрасте от 7 до 12 лет и определена концентрация неорганического йода в разовой порции мочи у 197 детей. Полученные результаты обработаны методом статистического вариационного и корреляционного анализа. **Результаты.** Обследование мануально-пальпаторным методом показало значительную частоту зоба среди детей Буковины — 17,6%. Тиреомегалия среди детей референтной группы зарегистрирована в 15,1 % случаев. Медиана йодурии в обследованной популяции в целом составляет

60,4 мкг/л. В среднем распространенность йодного дефицита составила $59,70 \pm 1,82$ %, частота тяжелой йодной недостаточности не превысила $5,22 \pm 1,30$ %. Анализируя степень йодного обеспечения организма детей в зависимости от географических зон проживания, делаем вывод, что у детей, проживающих в равнинной зоне, и у детей г. Черновцов наблюдается дефицит йода легкой степени (медиана экскреции йода составляет 72,2 и 70,4 мкг/л соответственно), а у детей горных районов — йодный дефицит средней степени тяжести (медиана экскреции йода — 42,9 мкг/л). В среднем распространенность йодного дефицита составила $59,70 \pm 1,82$ %, а избыточного содержания йода в моче — $18,70 \pm 2,49$ %. Причем показатель тяжелой йодной недостаточности не превысил $5,22 \pm 1,30$ %. **Выводы.** У большинства детей, проживающих на территории Северной Буковины, медиана йодурии снижена. У 18,7 % детей показатель йодурии более 300 мкг/л, что требует дальнейшего мониторинга.

Ключевые слова: йодный дефицит; дети; медиана экскреции йода; Буковина

Особенности клинических проявлений и лечения синдрома Шмидта

Резюме. Актуальность. Наиболее часто встречается аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа. Представляет интерес развитие и течение синдрома Шмидта, что требует всесторонней диагностики ввиду сочетания нескольких аутоиммунных эндокринопатий и рациональной терапии. **Цель:** проанализировать особенности клинических проявлений и лечения аутоиммунного полигланулярного синдрома 2-го типа на конкретном примере. **Материалы и методы.** Для рассмотрения представлен наблюдаемый нами клинический случай синдрома Шмидта у пациентки 36 лет. Имели место первичная надпочечниковая недостаточность с аутоиммунным процессом к 21-гидроксилазе и наличие аутоиммунного тиреоидита с развитием гипотиреоза. **Результаты.** В клинических проявлениях заболевания доминировали синдромы гипотензии, общей и мышечной слабости, гиперпигментации, потери массы тела, диспептических расстройств, усугубившиеся в результате присоединения вирусной инфекции, на фоне отека синдрома. Дополнительное обследование выявило значительное повышение адренокортикотропного гормона, ренина, гиперкалиемию, гиперхолестеринемию, повышение 17-гидроксипрогестерона, тиреотропного гормона, гипотироксинемия, повышение антител к 21-гидроксилазе и к тиреоидной пероксидазе при уменьшении объема щитовидной железы с наличием множественных линейных включений, повышением экзогенности. Анализ выявленных гормональных, метаболических и патоморфологических изменений позволил установить наличие в данном клиническом случае синдрома Шмидта. Проводимое лечение глюкокортикоидами сопровождалось побочными реакциями, что привело к неоднократной замене препаратов. Выбор был сделан в пользу кортефа, доза тщательно оттитрована под контролем кортизолурии. Назначение левотироксина сопровождалось достижением эутиреоза. **Выводы.** Манифестация синдрома Шмидта при одновременном проявлении первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза и аутоиммунного тиреоидита с развитием гипотиреоза отличалась взаимно отягощающим течением. Имелись значительные трудности в лечении данного полигланулярного синдрома, связанные с коррекцией гипокортицизма, вследствие плохой переносимости глюкокортикоидов, что требовало постоянного наблюдения, неоднократного контроля за состоянием гормонального и метаболического статусов.

Ключевые слова: синдром Шмидта; аутоиммунный тиреоидит; диагностика; лечение

Введение

Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС) встречается достаточно редко. Синдром полигланулярной недостаточности — полиорганное заболевание, характеризующееся наличием поражения одновременно в нескольких эндокринных железах. При этом возможно развитие первичного аутоиммунного поражения в одном органе с последующим присоединением поражения другого, причем аутоиммунная агрессия прогрессирует, как правило, медленно [1]. Иногда сра-

зу происходит поражение обоих органов, а иногда первичное аутоиммунное поражение сочетается с заболеванием других органов [2]. Наиболее часто среди АПС встречается второй тип, или синдром Шмидта. Именно М. Schmidt в 1926 г. впервые обнаружил сочетание болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита. В 1980 г. М. Neufeld ввел термин «аутоиммунный полигланулярный синдром», выделив АПС 2-го типа как сочетание хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) с аутоиммунным тиреои-

дитом (АИТ) и/или сахарным диабетом 1-го типа при отсутствии гипопаратиреоза и хронического грибкового поражения кожи и слизистых оболочек [3, 4]. Распространенность АПС составляет в популяции 1,4–4,5 случая на 100 тыс. населения, чаще он отмечается у женщин в возрасте 15–40 лет, особенно в третьей декаде жизни [5]. Большинство случаев синдрома Шмидта — спорадические, но иногда встречается семейный характер [3]. Чаще манифестирует клинической картиной первичной ХНН [6], и другое заболевание — АИТ присоединяется в среднем через 7 лет [7] практически в 50 % случаев [8, 9]. При этом в клинической картине у больных АПС 2-го типа преобладают проявления болезни Аддисона, хотя гиперпигментация может быть выражена слабо, особенно при сочетании первичной ХНН и гипотиреоза [2]. При АПС 2-го типа также встречается гипергонадотропный гипогонадизм в 4–9 % случаев, витилиго — в 4,5–11 %, алопеция — в 1–4 %, хронический гепатит — в 4 %, хронический атрофический гастрит с пернициозной анемией или без нее — в 4,5–11 % [10]. Причем иногда начало АПС связано с упомянутыми выше заболеваниями. По данным авторов [11], у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием второе состояние в течение жизни присоединяется в 25 % случаев. Имеются рекомендации о регулярном обследовании пациентов с АПС в среднем один раз в 3 года до 75 лет ввиду высокого риска развития других эндокринопатий [6].

Диагностика АПС 2-го типа базируется на определении отдельных эндокринных заболеваний, которые включает синдром. Дифференциальную диагностику следует проводить с изолированными эндокринопатиями [7]. Важно отметить, что АИТ чаще встречается у лиц с генетической предрасположенностью, является достаточно распространенным заболеванием, связанным с нарушениями иммунорегуляторных механизмов, вследствие чего в 70–80 % случаев осложняется первичным гипотиреозом [9]. В то же время болезнь Аддисона, главным образом субклиническая форма, требует тщательной верификации и гормональной диагностики для уточнения генеза, включая как достаточно большую распространенность аутоиммунных факторов, туберкулезного поражения, так и возможность врожденной дисфункции надпочечников, медикаментозного воздействия, метаболических расстройств [11, 12].

Безусловно, наличие нескольких эндокринопатий сопровождается манифестацией каждой из них различной степени выраженности, а в целом существенно утяжеляет состояние больного, затрудняет диагностику и лечение.

Цель: проанализировать особенности клинических проявлений и лечения синдрома Шмидта на конкретном примере.

Клинический случай

Для проведения анализа клинического течения синдрома Шмидта как пример АПС 2-го типа предложен к рассмотрению наблюдаемый нами клинический случай. В течение нескольких лет проводилось наблю-

дение за больной, у которой в дебюте был установлен диагноз синдрома Шмидта. Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, мочи, липидный спектр крови, белковый, пигментный, углеводный, электролитный обмен, ферменты, уровни гормонов щитовидной железы, надпочечников, паратгормона, тропных гормонов гипофиза, коагулограмму, антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), антитела к 21-гидроксилазе, возбудителю туберкулеза, ВИЧ-инфекции, гепатитам. Инструментальные обследования: УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), органов брюшной полости, малого таза, надпочечников, сердца, МРТ головного мозга, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ. Были проведены консультации смежных специалистов и рациональное лечение.

Пациентка В., 36 лет, бухгалтер. Поступила в реанимационное отделение железнодорожной клинической больницы № 2 г. Киева 24.10.2017 г. с диагнозом «интоксикационный синдром неясного генеза. Болезнь Аддисона?». При госпитализации предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, мышечную слабость, боль в мышцах верхних и нижних конечностей, головокружение, тошноту, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, озноб, ломоту в теле, боль в суставах, особенно тазобедренных. Кроме того, отмечала повышенную потребность в соленой пище, выраженные парестезии, сухость во рту и потемнение кожных покровов.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение последних четырех месяцев больная отмечала ухудшение состояния: наблюдались понижение АД до 80/50 мм рт.ст., эпизоды выраженной слабости, родственники отметили изменение цвета кожи — потемнение, которое пациентка связывала с летним загаром, а также появилась задержка месячных (2 месяца). В течение последних трех дней состояние ухудшилось, что, со слов больной, могло быть следствием контактирования с больным сыном (острая риновирусная инфекция). Повысилась температура тела до фебрильных цифр, отмечался озноб. Кроме того, накануне присоединились тошнота, головокружение, периодическая приступообразная боль в животе, неустойчивый стул (принимала слабительное из-за склонности к запорам).

Из анамнеза жизни следует отметить перенесенную в детстве ветряную оспу, ангину, операцию по поводу гигромы стопы. Летом из Киева не выезжала. В пищу грибы, рыбу, консервы, яйца не употребляла. Не курит, алкоголем и наркотиками не злоупотребляла. Постоянно лекарственные препараты не принимала. Имела одну беременность без осложнений, срочные роды. Эпизодически отмечала преходящее нарушение менструального цикла, обследовалась у гинеколога, было выявлено повышение 17-оксипрогестерона и свободного тестостерона при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ). Вирусный гепатит, туберкулез, венерические заболевания у себя и у родственников отрицает. Мать страдает гипертонической болезнью. Аллергии нет.

При осмотре больной: общее состояние тяжелое, сознание ясное. Положение в постели пассивное, трудно вставать, лежит на боку с подогнутыми ногами. Поведение адекватное. Ориентирована в пространстве и во времени. Астенического телосложения. Кожные покровы суховаты, отмечается некоторая бледность с коричнево-бронзовым оттенком, участки пигментации в области лица, ушных раковин, в области мелких суставов кистей, коленных суставов, акроцианоз. Тургор кожи сохранен. Трофических поражений и сыпи нет, температура тела 37,2 °С. Пастозность голеней, поясницы. Масса тела 44 кг, рост 158 см, ИМТ = 17,6 кг/м² (недостаточная масса тела). Тип оволосения женский, скудный. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Ригидности мышц затылка нет. ШЖ мягкой консистенции, не увеличена. Слизистая ротоглотки бледно-розовая, чистая. Грудная клетка принимает участие в акте дыхания. Дыхание поверхностное с частотой до 20 в 1 мин, SpO₂ — 90 %. При перкуссии наблюдается ясный легочный звук с обеих сторон. Дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца смещены вверх на 0,5 см и влево на 1 см. Деятельность сердца ритмичная, тоны звучные. Пульс 110 уд/мин, АД 85/40 мм рт.ст. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, не вздут, принимает участие в акте дыхания. При глубокой пальпации — немного болезненный в нижних отделах. Симптом Пастернацкого негативный с обеих сторон. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание без особенностей.

Осмотр инфекциониста: состояние тяжелое, бледность кожных покровов с акроцианозом, сыпи нет. Живот болезненный в правой подвздошной области. Ригидности мышц затылка нет, симптом Кернига слабopоложительный с обеих сторон. Заключение: подозрение на острый аппендицит.

Осмотр хирурга: при пальпации живот мягкий, незначительно чувствительный при глубокой пальпации в нижних отделах. Симптомы Кера, Ортнера, Ситковского, Ровзинга, Бартомье — Михельсона отрицательные. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Выслушиваются перистальтические шумы. Данных о наличии острого аппендицита или другой острой хирургической патологии не выявлено. Показаний к экстренному хирургическому лечению не выявлено.

Осмотр уролога: почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Данных об урологической патологии нет.

Результаты лабораторного и инструментального обследования

Анализ крови: эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 130 г/л, цв. пок. — 0,98, лейкоциты — $13,5 \times 10^9$ /л, э — 1 %, п — 7 %, с — 50 %, л — 28 %, м — 14 %, тромбоциты — 400×10^9 /л, СОЭ — 15 мм/ч, гематокрит — 43 %; малярийный плазмодий в крови не выявлен. Общий анализ мочи: отн. плотность — 1020,

рН — нейтральная, кетоновые тела — отр., глюкоза — отр., белок — 0,033 г/л, желчные пигменты — отр., эр. — ед. не изм. в поле зрения, Л — 4–6 в поле зрения, эпителий плоский — в небольшом количестве в поле зрения. Биохимический анализ крови: глюкоза — 4,3 ммоль/л, билирубин общий — 15,7 мкмоль/л, мочеви́на — 4,5 ммоль/л, креатинин — 103 мкмоль/л, АЛТ — 26 U/L, АСТ — 38 U/L, общий холестерин — 5,9 ммоль/л, общий белок — 70 г/л, альбумин — 45 г/л, сывороточное железо — 13,29 мкмоль/л (9–30), протромбиновый индекс — 88 %, фибриноген — 3,77 г/л, калий — 4,8 ммоль/л, натрий — 135 ммоль/л, хлор — 102 ммоль/л. Микобактерии туберкулеза, антитела суммарные IgA, IgM, Ig G отрицательные. Антитела к ВИЧ не выявлены, HbsAg — отр., HCV — отр., ИФА — отр. АКТИГ — 952 пг/мл (референсные значения — 6,0–58). Анализ кала на гельминты — отр.

УЗИ органов брюшной полости и почек: застойный желчный пузырь. Микролит левой почки. УЗИ надпочечников: правый надпочечник — $2,8 \times 1,7$ см, левый — $2,3 \times 1,8$ см без структурных изменений. УЗИ органов малого таза: патологии не выявлено. УЗИ сердца: размеры камер сердца и межжелудочковой перегородки в норме, ФВ левого желудочка — 54 % (незначительно снижена).

Больной была назначена терапия, направленная на компенсацию надпочечниковой недостаточности и детоксикацию: солугортеф 100 мг внутривенно, глюкоза 5% с инсулином, аспаркам, витамин С, тиотриазолин, реосорбилакт, раствор Рингера, пантасан, цефтриаксон. На вторые сутки состояние средней тяжести, отмечает улучшение. Смогла встать с постели. Контактна, ориентирована. Жалобы на общую слабость, невозможность быстро перемещаться, мышечную слабость, боль в коленных суставах; уменьшилось головокружение, SpO₂ 92 %, ЧСС 90 в 1 мин, АД 90/60 мм рт.ст.

Осмотр неврологом: данных об острой очаговой симптоматике не выявлено. Осмотр эндокринологом: кожные покровы бронзового цвета с участками пигментации. АД 90/60 мм рт.ст., астенизирована, задержка месячных. ШЖ мягкая, безболезненная. Диагноз: болезнь Аддисона?

На третьи сутки состояние больной без существенной динамики. Жалобы прежние. Температура 36,7 °С, SpO₂ 94 %, ЧД 18 в 1 мин, ЧСС 78 в 1 мин, АД 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, стул кашицеобразный. Уровень гликемии натощак — 4,3 ммоль/л. На четвертые сутки больная переведена в эндокринологическое отделение, учитывая некоторую положительную динамику: нормализовалась температура тела, немного повысилось АД — до 100/60 мм рт.ст., ЧСС 80 в 1 мин. Сохраняется пигментация кожи, стала отмечать сухость во рту, некоторую пастозность в области суставов, сонливость. Больной назначено дообследование.

Рентгенография органов грудной клетки: признаков патологии легких и органов средостения нет. ЭКГ: ритм синусовый правильный, ЧСС — 100 в 1 мин. Синусовая тахикардия. УЗИ ШЖ: аутоиммунный тиреоидит.

дит, субатрофическая форма. МРТ с контрастированием: убедительных данных о микроаденоме гипофиза на момент обследования не получено.

Лабораторные показатели: ТТГ — 72,94 мкМЕ/мл (0,2–4,0), свТ₄ — 6,63 пмоль/л (12–22), антитела к ТПО — 237 ЕД/мл (≤ 35), альдостерон — 19,7 нг/дл (7,0–30), паратгормон — 38,5 пг/мл (18,5–88,0), пролактин — 15,09 нг/мл (2,8–29,2), кортизол слюны — 9,97 нг/мл (0,2–4,4).

Выставлен клинический диагноз — аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа: аутоиммунный тиреоидит, атрофическая форма. Гипотиреоз в состоянии декомпенсации. Хроническая надпочечниковая недостаточность средней тяжести в состоянии декомпенсации.

Назначена следующая терапия: преднизолон 10 мг утром и 5 мг в 16:00, эутирокс по 50 мкг ежедневно натощак за 30 мин до еды, витамин С 100 мг в сутки, предуктал MR 35 мг 2 раза в сутки.

В связи с улучшением состояния пациентка 3.11.2017 г. выписана для продолжения амбулаторного лечения. Рекомендовано провести контроль ТТГ, АКТГ, кортизола через 1 месяц. В указанный период болезни пациентка неадекватно оценивала свое состояние, не соглашалась с назначаемой терапией, поэтому самовольно изменила назначенное лечение, так как, с ее слов, после выписки стала чувствовать себя гораздо лучше и не считала необходимым принимать препараты. Однако через неделю заметила отеки и решила продолжить прием только эутирокса.

Через 1 месяц проведен контроль анализов: ТТГ — 5,058 мкЕд/мл, свТ₄ — 1,58 нг/дл (0,89–1,76), АКТГ — 533 пг/мл, кортизол слюны $\leq 0,15$ нг/мл, кортизол мочи — 8,5 мкг/24 ч (58–403), калий — 6,2 ммоль/л, натрий — 131 ммоль/л, хлор — 100 ммоль/л, кальций — 2,61 ммоль/л, фосфор — 1,37 ммоль/л. С учетом полученных результатов больная последовала рекомендациям и начала прием преднизолона.

К сожалению, у пациентки оказалась непереносимость к преднизолону, который был заменен на метипред, однако побочные реакции также отмечались. Больной был назначен кортинефф и предложено дополнительное обследование для уточнения диагноза.

Результаты исследований от 02.2018 г.: АКТГ — 228 пг/мл, ренин активный — 2560 нг/л (7,54–42,3, вертикальное положение), альдостерон — 12,8 г/дл (7–30), альдостерон-рениновое соотношение — 0,01 (3,8–7,7), кортизол мочи — 103,5 мкг/24 ч, ТТГ — 2,63 мкМЕ/мл, Т₄ — 1,17 нг/дл, прогестерон — 14,44 нг/мл (3,34–25,56), эстрадиол — 159 пг/мл (37–280), пролактин — 9,4 нг/мл (2,8–29,2), 17-гидроксипрогестерон — 5,36 нг/мл (0,5–2,8), холестерин — 6,59 ммоль/л, ЛПНП — 4,89 ммоль/л, ЛПВП — 2,42 ммоль/л, общий белок — 68 г/л, альбумины — 60 %, глобулины — 40 %, α_1 — 4,7 %, α_2 — 8,5 %, β — 11,7 %, γ — 15,1 %, А/Г коэф. — 1,5, калий — 5,9 ммоль/л, натрий — 139 ммоль/л, рН — 7,39.

Пациентка принимала лечение эпизодически в связи с плохой переносимостью глюкокортикостероидов. В период их приема, а затем приема кортизона отмеча-

ла ухудшение самочувствия — усиление пигментации, сбои в месячных, головные боли, особенно после нервно-психического перенапряжения, что коррелировало с колебаниями параметров АКТГ, кортизола, ренина, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона, калия. Ввиду вышеуказанного больная была переведена на кортеф в дозе 30 мг/сутки. На фоне получаемой терапии снизился уровень АКТГ до 182 пг/мл, ренина — до 77,5 пг/мл, кортизола мочи — до 103,5 мкг/24 ч, достигнут эутиреоз.

Пациентка продолжала работать, заниматься домашними делами, воспитанием ребенка, что иногда сопровождалось нервным перенапряжением и изменением состояния. В период очередного ухудшения, когда у больной имела место выраженная слабость, постоянное сердцебиение с появлением кардиалгии, одышки, больная самостоятельно обратилась в Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко и была госпитализирована.

Результаты обследования 01.2019 г. при поступлении: эр. — $4,09 \times 10^{12}$ /л, Hb — 118 г/л, цв. пок. — 0,86, Л — $11,4 \times 10^9$ /л, э — 2 %, п — 3 %, с — 54 %, л — 37 %, м — 4 %, тромбоциты — 564×10^9 /л, СОЭ — 25 мм/ч; при выписке: эр. — $4,09 \times 10^{12}$ /л, Hb — 113 г/л, цв. пок. — 0,86, Л — 12×10^9 /л, э — 1 %, п — 4 %, с — 49 %, л — 36 %, м — 9 %, тромбоциты — 320×10^9 /л, СОЭ — 27 мм/ч; общий анализ мочи при поступлении: ацетон (+), глюкоза (–), белок (–), желчные пигменты (–), эр. — ед. изм. в поле зрения, Л — 3–4 в поле зрения; при выписке: ацетон (–). Глюкоза — 4,5 ммоль/л, калий — 6,0 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, кальций общий — 2,41 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,18 ммоль/л, фосфор — 1,46 ммоль/л, С-пептид — 1,09 нг/мл (0,81–3,85), HbA1c — 5,5 %, проинсулин — 1,35 пмоль/л (0,5–6,1), холестерин — 7,7 ммоль/л, ферритин — 11,8 нг/мл (15–150); ТТГ — 2,09 мкМЕ/л, свТ₃ — 5,9 пмоль/л, свТ₄ — 17,8 пкмоль/л, АКТГ — 412 пг/мл, ренин активный — 1288 нг/мл, альдостерон — 1,6 нг/дл, АРС — 0,01, кортизол мочи — 380,5 (на кортефе 30 мг/сут), 313,6 (на кортефе 20 мг/сут), 161,3 (на кортефе 15 мг/сут) мкг/24 ч. ЭКГ: ЧСС — 100 в 1 мин, синусовая тахикардия. ЭКГ-признаки перегрузки правого предсердия.

Консультация кардиолога: дисметаболическая и гормональная кардиомиопатия с выраженной синусовой тахикардией. СН 0 ст.

Консультация гематолога: гипертромбоцитоз, обусловленный приемом глюкокортикоидов.

Диагноз синдрома Шмидта был подтвержден. С учетом полученных результатов обследования больной была снижена доза кортефа до 20 мг/сутки (с повышением до 30 мг/сутки при стрессах), эутирокса — до 37,5 мкг/утром, добавлен конкор по 5 мг утром, лоспирин 75 мг вечером, предуктал MR, адаптол.

В дальнейшем для уточнения генеза надпочечниковой недостаточности были проведены исследования и выявлено: антитела к 21-гидроксилазе — 39,36 (норма — менее 10, метод подсчета — АТ-коэффициент), что подтвердило наличие аутоиммунного поражения.

Обсуждение клинического случая

Данный случай синдрома Шмидта связан с наличием двух аутоиммунных эндокринопатий: АИТ, атрофическая форма с гипотиреозом, и аутоиммунное поражение надпочечников (аутоагрессия к 21-гидроксилазе) с ХНН. До госпитализации у пациентки, по всей вероятности, была субклиническая форма надпочечниковой недостаточности, которая вначале проявлялась только синдромом гипотензии, а уже в последующем присоединилась общая слабость на фоне снижения массы тела, т.е. имело место скрытое течение болезни Аддисона. В условиях присоединения вирусного заболевания наступила декомпенсация ХНН: нарастала слабость, мышечная слабость, появились гиперпигментация, диспептические расстройства, что усугубилось наложением декомпенсации манифестного гипотиреоза. Наличие высокого уровня АКТГ с гиперпигментацией свидетельствовало о первичной надпочечниковой недостаточности у больной. До данного эпизода пациентка не находилась под наблюдением врача, не считала себя больной, и поэтому аутоиммунное поражение ЩЖ, подтвержденное в дальнейшем повышением антител к ТПО и данными УЗИ ЩЖ, было выявлено *post factum*. За несколько лет до этого она обращалась к гинекологу в связи с желанием иметь второго ребенка. Выявленные тогда транзиторные повышения уровня 17-гидроксипрогестерона и гипертестостеронемия свидетельствуют об имеющемся уже на тот период времени гормональном дисбалансе. А это, в свою очередь, дает основания предположить, что гормональные расстройства могли возникнуть на фоне дисфункции надпочечников, которая не была своевременно диагностирована.

Особенность данного случая состоит в том, что надпочечниковая недостаточность пациентки была обусловлена аутоиммунным поражением надпочечников, а именно аутоагрессией к 21-гидроксилазе, которая привела к нарушениям в стероидогенезе коры надпочечников. Это коррелирует с избыточным синтезом промежуточных продуктов биосинтеза кортизола, для которых не требуется 21-гидроксилирование, в частности, с увеличением 17-гидроксипрогестерона, что и регистрировалось у нашей пациентки. Повышение уровня данного гормона связано с гиперпродукцией АКТГ, что отображает АКТГ-зависимый характер суточной секреции. И хотя в большинстве анализов отсутствует гипокортизолемиа при одновременно повышенном уровне АКТГ, ХНН имеется, а это указывает на субклинический вариант течения. Вместе с тем при действии стрессогенных факторов, включая присоединение вирусных инфекций, наступала декомпенсация надпочечниковой недостаточности.

Не менее интересен в данной ситуации факт избыточной продукции ренина на фоне нормальных параметров альдостерона и низких показателей АД. Уровень ренина значительно возрастал при тенденции к снижению кортизола, что, в частности, можно объяснить гиперпродукцией АКТГ. Ренин также имеет АКТГ-зависимую суточную секрецию. Поэтому эту гиперпродукцию АКТГ можно интерпретировать как

анормальный адаптационный ответ гипофиза. Выявленные сдвиги, в частности, указывают на изолированные изменения в биосинтезе стероидов, не затрагивающие образование альдостерона.

Достаточно манифестными у данной пациентки являются изменения электролитного обмена, в первую очередь калиевого. При первых признаках декомпенсации регистрируется гиперкалиемиа от легкой до умеренной степени, что укладывается в типичное течение первичного гипокортицизма. Обращают на себя внимание и изменения в липидном спектре крови — гиперхолестеринемия, особенно за счет наиболее атерогенных фракций, что в первую очередь связано с гипотиреозом, при котором из-за гипотироксинемии замедляется выведение продуктов метаболизма жиров.

По данным авторов [14, 15], лечение синдрома Шмидта в первую очередь должно быть направлено на устранение надпочечниковой недостаточности, поэтому было начато проведение заместительной терапии глюкокортикостероидами, вначале имевшее положительный эффект. И хотя первоначальные данные об уровне кортизола были без изменений, что могло свидетельствовать в пользу субклинической формы первичного гипокортицизма, а также отражать применение указанного лечения, в последующем при отказе пациентки от приема преднизолона подтвердилось наличие ХНН (снижение кортизолурии). Ввиду отеочного синдрома, все-таки низких параметров АД, несмотря на проведение лечения, достаточно своеобразного поведения больной (с элементами психических расстройств), а также выявленного гипотиреоза на фоне АИТ требовалась коррекция дисфункции ЩЖ путем применения заместительной терапии левотироксином. Несмотря на предостережения авторов [4, 5] о применении синтетических гормонов ЩЖ при АПС из-за повышения метаболизма глюкокортикостероидов в печени под воздействием левотироксина, а также возможного транзиторного повышения ТТГ на фоне ХНН, не требующего использования синтетических гормонов ЩЖ, нами было принято решение о назначении препарата эутирокс в дозе 50 мкг/сутки. Обоснованием послужили значительное повышение уровня ТТГ, гипотироксинемия, отеочный синдром, вероятность длительного периода некомпенсированного гипотиреоза.

После выписки из стационара пациентка не принимала глюкокортикостероиды, и произошло усугубление гипокортицизма, что было подтверждено повторным обследованием: дальнейшее повышение уровня АКТГ, развитие гипокортизолемии, гиперкалиемии на фоне тенденции к компенсации функции ЩЖ. С пациенткой была проведена беседа с повторным разъяснением целесообразности приема глюкокортикоидов, в результате чего было достигнуто понимание. Однако во время приема преднизолона была зарегистрирована непереносимость препарата, что сопровождалось значительным ухудшением состояния: усилением пигментации, сердцебиением, головными болями, головокружением, нарастанием слабости, нарушением менструального цикла и подтверждалось

неадекватным новым повышением АКТГ, ренина, калия в сыворотке крови, а это послужило поводом для замены препарата на метипред. Аналогичной была реакция на прием метипреда, кортинеффа и кортизона. Возможно, наличие длительного скрытого периода гормональных сдвигов с одновременной дисэлектrolитемией, изменениями сосудистого тонуса из-за не состоятельности регуляторной системы «ренин — ангиотензин — альдостерон» привело к неадекватности адаптивных реакций организма, к которым причастны и аутоиммунные нарушения. Ввиду наличия преимущественной поломки в механизме регуляции синтеза глюкокортикоидов, что не исключает некоторую рецепторную АКТГ-резистентность в коре надпочечников, подбор препарата сопровождался определенными трудностями. Но все-таки сохраняющаяся клиническая симптоматика декомпенсации ХНН у пациентки обосновывала необходимость назначения глюкокортикоидной терапии. Был применен кортеф. И хотя при приеме кортефа также имели место некоторые побочные реакции, но в гораздо меньшей степени, была прослежена положительная динамика — нормализация уровня кортизола, тенденция к снижению АКТГ, ренина. Кроме того, был продолжен прием эутирокса, что сопровождалось наступлением компенсации функции ЩЖ, поэтому доза препарата была снижена до 37,5 мкг/сутки. Однако образ жизни и работы вносил свои коррективы, что приводило, главным образом после нервно-психического напряжения или вирусных инфекций, к обострению заболевания. К тому же эпизодический прием препаратов не способствовал наступлению стабильной компенсации. Дабы максимально верифицировать заболевание пациентки, проводилось всестороннее обследование ввиду возможного присоединения и других эндокринопатий, в первую очередь на наличие сахарного диабета аутоиммунного генеза, что в данном случае не подтвердилось.

На фоне приема кортефа в дозе 30 мг было зарегистрировано развитие гипертромбоцитоза, что объяснялось токсическим влиянием на мегакариоцитарный росток крови, а в сочетании с дисэлектrolитемией, дислипидемией, анемией легкой степени и гормональными расстройствами послужило основой для формирования кардиомиопатии сочетанной (дисметаболической и гормональной) природы, что потребовало тщательной титрации дозы препарата под контролем кортизолурии и дополнительной коррекции. В результате доза кортефа была снижена до 20 мг/сутки с одновременным назначением селективного β -блокатора, антигипоксанта и транквилизатора.

Таким образом, данный случай синдрома Шмидта еще раз подтверждает наибольшую вероятность развития АПС 2-го типа у женщин достаточного молодого возраста — нашей пациентке на момент проявления заболевания было 36 лет. Кроме того, превалировала манифестация в первую очередь надпочечниковой недостаточности на основе аутоиммунного поражения, обусловленного и достоверно лабораторно подтвержденного гиперпродукцией аутоантител к ферменту 21-гидроксилазе. ХНН до этого протекала в субклини-

ческой форме. Аутоиммунное поражение ЩЖ в качестве второй составляющей, по-видимому, также имевшей длительность несколько лет, было подтверждено и клинически, и лабораторно-инструментальными методами и проявилось уже на стадии гипотиреоза. Мы четко прослеживаем взаимноотягощающее влияние двух аутоиммунных эндокринопатий. Это однозначно сыграло значительную роль в назначении лечения, а именно в появлении определенных трудностей в выборе препаратов, и не может не быть отражением в том числе расстройств в иммунной системе ввиду имеющейся аутоагрессии. Наконец, имелись непредвиденные и аномальные реакции на прием целого ряда глюкокортикостероидов, что, к сожалению, создало определенные проблемы в лечении. В конечном счете для данной пациентки был определен препарат с наилучшей переносимостью в строго оттитрованной дозе — кортеф. Несмотря на динамическое наблюдение, комплексное обследование, неоднократное лечение в условиях стационара, до сих пор не удается достичь полной компенсации надпочечниковой недостаточности и избежать побочных реакций на прием препаратов при одновременном достижении эутиреоза в данном конкретном случае, что в современных стрессогенных условиях создает своеобразный порочный круг для пациентки.

Выводы

1. Манифестация синдрома Шмидта при одновременном проявлении надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза и аутоиммунного тиреоидита с развитием гипотиреоза отличается взаимноотягощающим течением.

2. Каждая отдельно взятая эндокринопатия до своего дебюта имела субклинический период, что является отражением постепенного развития аутоиммунного поражения.

3. Имеются значительные трудности в лечении данного полигланулярного синдрома 2-го типа, учитывая наличие побочных эффектов и аномального адаптивного ответа регуляторных структур, а также возможную некоторую резистентность к глюкокортикоидам, что требует динамического наблюдения, контроля за состоянием гормонально-метаболического статуса.

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

Список литературы

1. Vorobyev S.V., Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Streltsova E.M., Petrovskaya E.Y. Schmidt syndrome in clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020. № 1(2). P. 88-92. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-88-92> (in Russian).
2. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018. № 378(12). P. 1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.

3. Gutierrez M.J., Gilson J., Zacharias J., Ishmael F., Bingham C.A. Childhood Polyarthritis As Early Manifestation of Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy Syndrome. *Front. Immunol.* 2017. № 8. P. 377. doi: 10.3389/fimmu.2017.00377.

4. Kakleas K., Soldatou A., Karachaliou F., Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun. Rev.* 2015. № 14(9). P. 781-797. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.002>.

5. Lebovitz H.E. Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diabetes Technol. Ther.* 2013. № 15 (suppl. 2). S2-21-S2-28. doi: 10.1089/dia.2013.0130.

6. Azad A.K., Islam M.S., Quayum S.L. Autoimmune polyglandular syndrome type II — a case report. *Mymensingh Med. J.* 2015. № 24(1). P. 199-201. PMID: 25725692.

7. Gendeleka G.F., Gendeleka A.N. Difficulties in the diagnosis and therapeutic approach in autoimmune polyglandular syndrome type 2. A clinical case. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018. № 14(1). P. 99-102. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127101 (in Russian).

8. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W., Barthel A., Don-Wauchope A., Hammer G.D., Husebye E.S. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016. № 101(2). P. 364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>

9. Karamifar H., Dalili S., Karamizadeh Z., Amirhakimi G., Dalili H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: an unusual

presentation. *Acta Med. Iran.* 2010. № 48(3). P. 196-7. PMID: 21137658.

10. Smith R.K., Gerrits P.M. A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2 in a Child With Persistent Fatigue. *Global Pediatric Health.* 2019. doi: 10.1177/2333794X19845074.

11. Gouda M.R., Al-Amin A., Grabsch H., Donnellan C. A multidisciplinary approach to management of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED). *BMJ Case Rep.* 2013. № 2013. bcr2012008116. doi: 10.1136/bcr-2012-008116.

12. Wang X., Ping F., Qi C., Xiao X. Delayed diagnosis with autoimmune polyglandular syndrome type 2 causing acute adrenal crisis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016. № 95(42). e5062. doi: 10.1097/MD.0000000000005062.

13. Brandão Neto R.A., de Carvalho J.F. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun. Rev.* 2014. № 13(4-5). P. 408-11. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.025.

14. Meyer G., Badenhoop K., Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010–2013. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2016. № 85(3). P. 347-53. doi: 10.1111/cen.13043.

15. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Jul. № 88(7). P. 2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845. PMID: 12843130.

Получено/Received 05.10.2020

Рецензировано/Revised 27.10.2020

Принято в печать/Accepted 03.11.2020 ■

Information about author

Shkala Lyubov, MD, PhD, DSc., Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: e-lyubov55shkala@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2031-9628>

L.V. Shkala

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of clinical manifestations and treatment of Schmidt's syndrome

Abstract. Background. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is the most common. The development and course of Schmidt's syndrome is of interest, which requires a comprehensive diagnosis due to the combination of several autoimmune endocrinopathies, and rational therapy. The purpose of this work was to analyze the features of clinical manifestations and treatment of autoimmune polyglandular syndrome type 2 using a specific example. **Materials and methods.** A clinical case of Schmidt's syndrome in a 36-year-old female patient is presented for consideration. There were primary adrenal insufficiency with an autoimmune process to 21-hydroxylase and the presence of autoimmune thyroiditis with the development of hypothyroidism. **Results.** The clinical manifestations of the disease were mainly represented by syndromes of hypotension, general and muscle weakness, hyperpigmentation, weight loss, dyspeptic disorders, aggravated by secondary viral infection, against the background of edematous syndrome. Additional examination revealed a significant increase in adrenocorticotrophic hormone, renin, hyperkalemia, hypercholesterolemia, increased 17-hydroxyprogesterone, thyroid-stimulating hormone, hypothyroxinemia, an increase in antibodies to 21-hydroxylase and

thyroid peroxidase and a decrease in the thyroid volume with multiple linear inclusions, increased echogenicity. The analysis of the identified hormonal, metabolic and pathomorphological changes made it possible to establish the presence of Schmidt's syndrome in this clinical case. The treatment with glucocorticoids was accompanied by adverse reactions, which led to repeated replacement of drugs. The choice was made in favor of cortef, the dose was carefully titrated under the control of cortisoluria. The administration of levothyroxine was accompanied by the achievement of euthyroidism. **Conclusions.** The symptoms of Schmidt's syndrome with the simultaneous manifestation of primary adrenal insufficiency of autoimmune origin and autoimmune thyroiditis with the development of hypothyroidism differed in terms of a mutually aggravating course. There were significant difficulties in the treatment of this polyglandular syndrome associated with the correction of hypocorticism due to poor tolerance of glucocorticoids, which required constant monitoring, continuous control of the hormonal and metabolic status.

Keywords: Schmidt's syndrome; autoimmune thyroiditis; diagnosis; treatment

Шкала Л.В.

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

Особливості клінічних проявів і лікування синдрому Шмідта

Резюме. Актуальність. Найчастіше спостерігається автоімунний полігlandsлярний синдром 2-го типу. Цікавим є розвиток і перебіг синдрому Шмідта, що потребує всебічної діагностики у зв'язку з поєднанням кількох автоімунних ендокринопатій і раціональної терапії. **Мета:** проаналізувати особливості клінічних проявів і лікування автоімунного полігlandsлярного синдрому 2-го типу на конкретному прикладі. **Матеріали та методи.** Для розгляду представлений клінічний випадок синдрому Шмідта у пацієнтки віком 36 років. Спостерігалися первинна недостатність надниркових залоз з автоімунним процесом до 21-гідроксилази і наявність автоімунного тиреоїдиту з розвитком гіпотиреозу. **Результати.** У клінічних проявах захворювання домінували синдроми гіпотензії, загальної та м'язової слабкості, гіперпігментації, втрати маси тіла, диспептичних розладів, що посилювалися в результаті приєднання вірусної інфекції, на тлі набрякового синдрому. Додаткове обстеження виявило значне підвищення адренокортикотропного гормону, реніну, гіперкаліємію, гіперхолестеринемію, підвищення 17-гідроксипрогестерону, тиреотропного гормону, гіпотироксинемію, підвищення антитіл до 21-гідроксилази і до ти-

реїдної пероксидази при зменшенні об'єму щитоподібної залози з наявністю множинних лінійних включень, підвищенням ехогенності. Аналіз виявлених гормональних, метаболічних і патоморфологічних змін дозволив встановити наявність у даному клінічному випадку синдрому Шмідта. Проведене лікування глюкокортикоїдами супроводжувалося побічними реакціями, що призвело до неодноразової заміни препаратів. Вибір був зроблений на користь кортефу, доза була ретельно відтитрована під контролем кортизолурії. Призначення левотироксину супроводжувалося досягненням еутиреозу. **Висновки.** Маніфестація синдрому Шмідта при одночасному прояві первинної надниркової недостатності автоімунного генезу й автоімунного тиреоїдиту з розвитком гіпотиреозу відрізнялася взаємно обтяжливим перебігом. Були значні труднощі в лікуванні даного полігlandsлярного синдрому, пов'язані з корекцією гіпокортицизму, внаслідок поганої переносимості глюкокортикоїдів, що потребувало постійного спостереження, неодноразового контролю за станом гормонального і метаболічного статусу. **Ключові слова:** синдром Шмідта; автоімунний тиреоїдит; діагностика; лікування

придаточних пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, нервной и сосудистой системы, 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 характерной боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

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

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

Препаратом второго ряда является 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 рекомендуется 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 судисно-нервного конфликта, компрессию ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендуется консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического

лечения тригеминального невралгии:

- криохирургическая термодеструкция;
- криохирургическая криотомия в тригеминальную кистеру;
- микроваскулярная декомпрессия;
- криохирургическая компрессия ганглиона 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 мимической мускулатуры.

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

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

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

Клиническая картина

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

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

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

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

- паралич мимической мускулатуры.

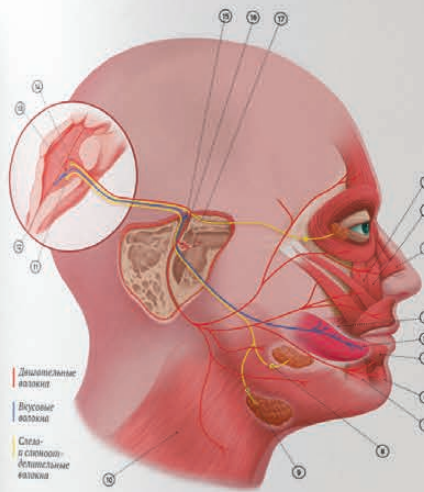
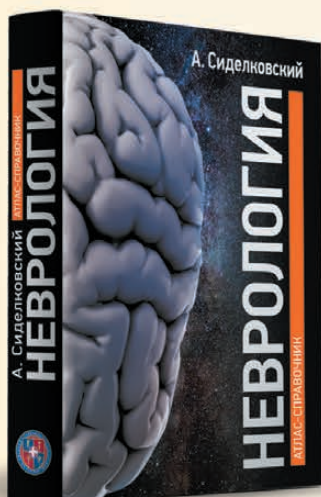


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — височная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, поднимающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбородочная мышца; 9 — подбородочная мышца; 10 — подбородочная мышца; 11 — подбородочная мышца; 12 — подбородочная мышца; 13 — подбородочная мышца; 14 — подбородочная мышца; 15 — подбородочная мышца; 16 — подбородочная мышца; 17 — подбородочная мышца.

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

Поражения черепных нервов



Із питань придбання книги
«Неврологія: атлас-довідник»
звертайтеся за тел.:

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



ропований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу.

Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів.

Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології.

Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

Invitol

Вживання капсул «Інвітол» є доречним при¹⁻⁴:

- Гіперплазії ендометрія;
- Фіброзно-кістозній мастопатії;
- Необхідності підтримання організму у післяпологовому періоді;
- Хронічному простатиті;
- Зниженні фертильності у чоловіків, для підтримки сперматогенезу;
- Гіперплазії передміхурової залози;
- Зниженні лібідо;
- Інфекції вірусом папіломи людини;
- Проведенні онкопрофілактики;
- Зменшеній чутливості органів до протипухлинної терапії;
- Захворюваннях шкіри та сполучної тканини.

Баланс в
клітині

...для чоловіків

...для жінок

... для життя

СКЛАД: 1 капсула містить:
Індол-3-карбінол 200 мг
Екстракт куркуми 100 мг
Екстракт зеленого чаю 82 мг

Спосіб вживання:

«Інвітол»
рекомендовано вживати дорослим
по 1-2 капсули на добу
під час прийому їжі за
рекомендацією
лікаря.



1. Howells L. M. et al. Predicting the physiological relevance of in vitro cancer preventive activities of phytochemicals 1 // Acta Pharmacologica Sinica. — 2007. — Т. 28. — № 9. — С. 1274-1304.
2. Татарчук Т.О., Калитина Л.В. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин // Здоровье женщины. — 2013. — № 7 (83). — С. 51-57.
3. Кухлячев Е. В. и др. Пути повышения эффективности лечения больных хроническим простатитом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями // Эффективная фармакотерапия. — 2010. — № 51. — С. 26-29.
4. Аполихин О. И. и др. Применение индол-3-карбинола и элигамоксатон-3-аллата при простатической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. — 2009. — № 27. — С. 40-45.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ
З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ
УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА ДО ЗВИЧАЙНОГО РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ.