

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 1, 2021

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Глюкофаж[®] Глюкофаж[®] XR

Метформіну гідрохлорид



Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Том 17,
№ 1,
2021



www.mif-ua.com

UA-GS-CR-PH-092019-026 RU-S-CR-CPH-052020037

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

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

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

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

MERCK **acino**



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

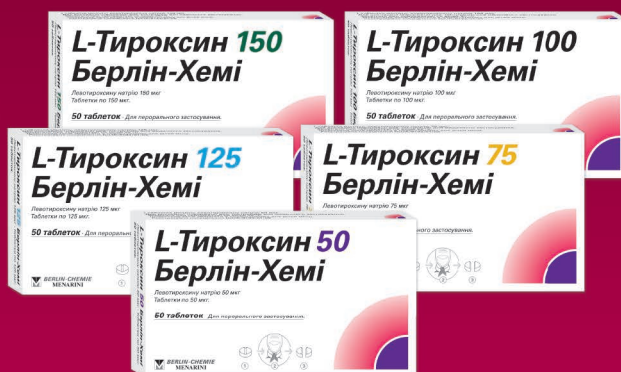
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарат

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

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

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

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



Склад:

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

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію 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.

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**

Показання.

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

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після 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.



ЧИ ВСІ ПРЕПАРАТИ L-ТИРОКСИНУ ТЕРАПЕВТИЧНО ЕКВІВАЛЕНТНІ?

ЗІНИЧ О.В.

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

Гіпотиреоз являє собою клінічний синдром, обумовлений зниженням або повним випадінням функції щитоподібної залози, що супроводжується порушенням продукції тиреоїдних гормонів [1]. Це одне з найбільш частих захворювань ендокринної системи, поширеність якого в популяції становить від 0,1 до 12,5 % [2]. Для лікування гіпотиреозу необхідне призначення замісної терапії, золотим стандартом якої на сьогодні є L-тироксин (левотироксин, L-T₄) [2, 3]. Його щоденний одноразовий прийом (із розрахунку 1,6–1,8 мкг/кг фактичної маси тіла) дозволяє усунути симптоми й ознаки гіпотиреозу, нормалізувати сироватковий рівень тиреотропного гормону (ТТГ) і запобігти передозуванню (ятрогенний тиреотоксикоз), особливо в пацієнтів похилого віку [4].

У даний час на українському фармацевтичному ринку наявний широкий асортимент препаратів L-тироксину як відомих брендів, так і генериків, що на перший погляд сприймаються як абсолютні аналоги, які містять ту саму активну лікарську речовину, і це ставить перед лікарями нелегку проблему вибору оптимальних препаратів L-T₄ [5]. Однак необхідно зазначити, що препарати L-тироксину різних виробників не завжди терапевтично еквівалентні, про що свідчать результати клінічних досліджень [15–17]. Так, в одному з них — M02-417, проведеному в США, було виявлено, що генерики містять від 57 до 137 % заявленого вмісту активної речовини. Такі розбіжності, на думку авторів, свідчать про відсутність еквівалентності між досліджуваними лікарськими засобами, яка може бути очевидною не лише при визначенні певних параметрів за допомогою методу рідинної хроматографії, а й при оцінці характерних симптомів порушення функції щитоподібної залози [25].

Безсумнівно, відсутність терапевтичної еквівалентності препаратів левотироксину утруднює заміну одного препарату на інший, тому що може призводити до передозування або нестачі тироксину, що вимагає додаткового контролю рівня ТТГ і, як наслідок, додаткових витрат на лікування пацієнта [18].

Це отримало відображення в рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism), у яких підкреслюється, що у зв'язку з різною біодоступністю препаратів левотироксину слід уникати переходу з одного препарату L-тироксину на інший, оскільки можлива зміна рівня тиреотропного гормону, що вимагає його контролю й корекції дози препарату [4].

Отже, препарати з однаковим номінальним дозуванням насправді не є терапевтично еквівалентними. Отже, коли діюча речовина в препаратах різних брендів не відрізняється, особливу увагу слід звертати на допоміжні речовини, що використовуються при виробництві таблеток. Адже доведено, що саме вони впливають на резорбцію L-тироксину в шлунково-кишковому тракті й можуть змінювати його фармакокінетику

[19, 20]. Не випадково їх застосування в лікарських препаратах регламентує Всесвітня організація охорони здоров'я, згідно з висновком якої допоміжні речовини повинні бути біологічно нешкідливими, не викликати алергічних реакцій і не чинити токсичного впливу [6].

Допоміжні речовини — це речовини органічної або неорганічної природи, що використовують у процесі виробництва й виготовлення лікарських форм для давання їм необхідних властивостей. До їх числа належать розчинники, наповнювачі, стабілізатори, консерванти, коригуючі речовини, барвники та багато інших. Уміст допоміжних речовин у готових лікарських формах значно перевищує кількість діючих речовин і може становити понад 90 % від загальної маси/об'єму лікарського засобу. Допоміжні речовини мають низку функціональних властивостей, що можуть істотно впливати на стабільність і біодоступність діючих речовин і, отже, на якість і ефективність лікарських препаратів. При несутимісності діючої й допоміжної речовини можливий розвиток несподіваної відповіді на прийом препарату. Крім того, допоміжні речовини можуть досить сильно впливати на переносимість і безпечність лікарських препаратів [7, 8].

Останніми роками все більше занепокоєння викликає використання молочного цукру — лактози як допоміжної речовини в лікарських препаратах, призначених для застосування не тільки в дітей, а й у дорослих [9, 10]. Це пов'язане з високою поширеністю непереносимості лактози серед населення. Дефіцит ферменту лактази, що бере участь у розщепленні лактози в тонкому кишечнику, може бути первинним (спадковим) і вторинним (обумовленим захворюваннями тонкого кишечника). Частота первинної гіполактазії у світі суттєво варіює: Швеція, Данія — 3 %, Фінляндія, Швейцарія — 16 %, Англія — 20–30 %, Франція — 42 %, країни Південно-Східної Азії (а також серед афроамериканців США) — 80–100 % [21].

Зазвичай активність лактази знижується при переході на дорослий тип харчування, що лежить в основі формування непереносимості лактози дорослого типу, або конституціональної лактазної недостатності, частота якої в Європі становить приблизно 40 %.

У низці досліджень було встановлено, що через лактозну непереносимість знижується всмоктування левотироксину, унаслідок чого потрібна вища його доза. У дослідженні М. Cellini (2014), проведеному в Римі, у період із 2009 по 2012 рік оцінювалась ефективність терапії левотироксином у 34 пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом і гіпотиреозом, які мали непереносимість лактози. Порівняння за віком та статтю контрольна група без ознак непереносимості лактози і/або інших розладів шлунково-кишкового тракту була представлена 68 пацієнтами. Обов'язковою умовою дослідження було дотримання безлактозної дієти.

Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Вігтменер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)
потім

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску. За рецептом.



Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13.
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний 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 17, № 1, 2021

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, OUCI





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 1, 2021

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 25.02.2021 р., протокол № 6

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. 15,11
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-іє-113.

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

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

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

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

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

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

Відповідальні секретарі:

Павлунік Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

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

© Буковинський державний медичний університет, 2021
© Заславський О.Ю., 2021



International Journal of Endocrinology

Міжнародний ендокринологічний журнал

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 17, № 1, 2021

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» (25.02.2021, Protocol № 6)

In Ukrainian, English, Russian

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 15,11
Circulation 3000. Order 2021-iej-113.*

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. 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, 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Marwah Bin Talib, Abdullah A. Baredhwan, Khaled Alenazi, Ali Almaghooshi, Abdulrehman M. Alqahtani, Sultan A. Alsobayeg, Sarah Alhazmi, Waad Awad, Ameer S. Alamri, Paramaswari P. Jaganathan, Manasik N. Abdu, Latif Ahmed Khan</i> Клінічна характеристика пацієнтів з COVID-19: ретроспективне дослідження у Саудівській Аравії	11	<i>Marwah Bin Talib, Abdullah A. Baredhwan, Khaled Alenazi, Ali Almaghooshi, Abdulrehman M. Alqahtani, Sultan A. Alsobayeg, Sarah Alhazmi, Waad Awad, Ameer S. Alamri, Paramaswari P. Jaganathan, Manasik N. Abdu, Latif Ahmed Khan</i> Clinical characteristics of COVID-19 patients at King Saud Medical City: a retrospective study	11
<i>Ніколаєв Р.С., Rostomyan L., Beckers A., Хижняк О.О., Микитюк М.Р., Караченцев Ю.І., Хазієв В.В.</i> Сучасні погляди на генетичну детермінованість СТГ-секретуючих аденом гіпофіза (огляд літератури та власні дослідження)	19	<i>R. Nikolaiev, L. Rostomyan, A. Beckers, O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, Yu. Karatchentsev, V. Khaziev</i> Modern views on the genetic determinism of GH-secreting pituitary adenomas (literature review and own data)	19
<i>Гончарова О.А.</i> Коморбидність при сахарному діабеті 1-го і 2-го типу, вітамін D в системі моніторингу	29	<i>O.A. Goncharova</i> Comorbidity in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Vitamin D in the monitoring system	29
<i>Bhumi Agarwal, B.M. Singh Lamba, Neera Sharma, Monika Tanwar</i> Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на предіабет	35	<i>Bhumi Agarwal, B.M. Singh Lamba, Neera Sharma, Monika Tanwar</i> Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with prediabetes	35
<i>Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В., Карлович Н.В.</i> Особенности гормонального тестирования тиреоидной функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек	41	<i>A.G. Sazonova, T.V. Mokhort, N.V. Karalovich</i> Aspects of hormonal testing of thyroid function in patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease	41

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози
до індивідуальних потреб

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

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

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

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

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 спектра 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



<i>Сірман Я.В., Савицький І.В., Прейс Н.І.</i> Модель прогнозування тяжкості діабетичної ретинопатії, отримана на основі ендотеліальної дисфункції та маркерів гіпоксії 95	<i>Ya.V. Sirman, I.V. Savytskyi, N.I. Preys</i> Prediction model for severity of diabetic retinopathy derived from review of endothelial dysfunction and hypoxia markers 95
<i>Халимова З.Ю., Алмахматова А.А.</i> Клинико-диагностические аспекты дефицита тестостерона у женщин фертильного возраста 100	<i>Z.Yu. Khalimova, A.A. Almakhatova</i> Clinical and diagnostic aspects of testosterone deficiency in women of fertile age 100
<i>Вацеба Т.С., Соколова Л.К., Кошель Н.М.</i> Оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет 2-го типу 105	<i>T.S. Vatsaba, L.K. Sokolova, N.M. Koshel</i> Assessment of the prognostic cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus 105
<i>Сорокман Т.В., Бачу М.І.</i> Соціально-гігієнічна характеристика дітей із йододефіцитного регіону 111	<i>T.V. Sorokman, M.I. Bachu</i> Social and hygienic characteristics of children from the iodine deficiency region 111

Огляд літератури

Literature Review

<i>Зінич О.В.</i> Чи всі препарати L-тироксину терапевтично еквівалентні? 47	<i>O.V. Zynych</i> Do all the drugs of L-thyroxine have the equivalent therapeutic action? 47
<i>Паньків І.В.</i> Вітамін D: нові аспекти застосування, ефективні дози. Сучасний стан проблеми 50	<i>I.V. Pankiv</i> Vitamin D: new aspects of application, effective doses. The current state of the problem 50
<i>Куприненко Н.</i> Ефективність альфа-ліпоевої кислоти щодо симптомів і якості життя в пацієнтів з больовою формою діабетичної нейропатії 55	<i>N. Kuprinenko</i> Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy 55
<i>Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.</i> Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром 62	<i>V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i> Diabetes mellitus and chronic coronary syndrome 62
<i>Eirini Kotsalou</i> Поліпрагмазія у людей похилого віку: поширеність, наслідки та стратегія профілактики 75	<i>Eirini Kotsalou</i> Polypharmacy in elderly people: epidemiology, consequences and prevention strategies 75
<i>Konwischer A., Коритко О.О.</i> Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг вагітності 82	<i>Konwischer A., Korytko O.</i> The impact of vitamin D deficiency on maternal outcomes in pregnancy 82
<i>Зайцев М.А.</i> Гінекомастія — сучасні уявлення й підходи до лікування 89	<i>M.A. Zaitsev</i> Gynecomastia: modern ideas and approaches to treatment 89

Ювілеї

До ювілею академіка
Любомира Антоновича Пирого 117

Jubilee

To the anniversary of the academician
Lubomir Antonovich Pyrig 117

Офіційна інформація

XII Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині —
здоров'я нації» 121

Official Information

XII International Medical Forum
“Innovations in Medicine —
the Health of the Nation” 121

Клінічний випадок

*Абрамова Н.О., Пашковська Н.В.,
Станкова Н.І., Хангарот М.С.*
Клінічний випадок гестаційного
нецукрового діабету 123

Clinical Case

*N.O. Abramova, N.V. Pashkovska,
N.I. Stankova, M.S. Khangarot*
Clinical case of gestational
diabetes insipidus 123

Вимоги до оформлення статей 126
Медична книга 128

Article submission guidelines 126
Medical book 128

Шановні читачі!



Ось і настав рік незвичайної невизначеності. Число 21 асоціюється з удачею і ризиком. Це сума точок на стандартному кубіку. Головний приз року — це можливість взяти під контроль пандемію коронавірусу. Але поки існує безліч ризиків: для здоров'я, економічної активності й соціальної стабільності. Коли перші вакцини стали доступними у великій кількості, акцент змістився з героїчних зусиль щодо їх розробки на настільки ж складне завдання їх поширення. У 2020 році пандемія прискорила впровадження багатьох технологічних моделей поведінки: від відеоконференцій і покупок в Інтернеті до віддаленої роботи й дистанційного навчання.

Коронакриза змусила нас поставити собі питання: як ми живемо, як подорожуємо, як споживаємо? З огляду на взаємодію між пандемією, нерівномірним економічним відновленням і нестабільною геополітикою рік 2021-й обіцяє бути особливо непередбачуваним.

При цьому окрема вакцина потрібна нашій планеті, що перегрівається. П'ятирічний період з моменту підписання Паризької угоди з клімату був рекордно спекотним. У 2021 році концентрація парникових газів досягне небачених значень, найбільших за мільйони років.

Не минуло й тижня після того, як 46-й президент США Джо Байден склав присягу, а він уже потрапив під критику опонентів за його дії, скеровані на можливе підвищення вартості інсуліну. Серед перших указів

Байдена після вступу на посаду було скасування декількох політичних рішень епохи Трампа, зокрема це повторне приєднання до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і Паризької угоди про кліматичні зміни, а також укази, спрямовані на боротьбу з пандемією COVID-19. Один з таких указів передбачав тимчасове заморожування правил федерального агентства, які вимагали від громадських центрів охорони здоров'я здійснювати знижки на інсулін пацієнтам з низьким рівнем доходу. Таке рішення загалом не вплине на ціну інсуліну, однак критикується, оскільки може мати негативні наслідки.

12 січня 2021 року Ендокринне товариство оприлюднило заяву із закликом до дій щодо вирішення питань доступності інсуліну в США. Автори підкреслюють, що за останні 15 років вартість інсуліну зросла майже втричі, а непрозорість складного ланцюга поставок ускладнює можливість встановлення причини зростання цін.

Усього через 2 дні після опублікування заяви за результатами двопартійного розслідування було опубліковано звіт Комітету Сенату США, який дійшов висновку, що виробники й фармацевти діяли синергічно з метою підвищення ціни на інсулін. У своїй заяві голова Комітету вказував, що відносини між виробниками й посередниками «створили хибний цикл підвищення цін». Автори заяви вказують на необхідність серйозних

змін у політиці, включно з державним втручанням, щоб зупинити зростання цін, яке перевищує інфляцію, та обмежити витрати хворих, покращити прозорість у ланцюгу поставок інсуліну.

У 2021 році відзначаємо сторіччя відкриття інсуліну, що надає чудову можливість покращити доступ до препаратів інсуліну й лікування цукрового діабету загалом. У квітні ВООЗ на світовому рівні започаткує Глобальний договір з діабету (Global Diabetes Compact) — ініціативу, спрямовану на покращення профілактики й лікування цукрового діабету. Будемо сподіватися, що договір підкреслить необхідність покращання доступності до інсуліну та інших антидіабетичних препаратів, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Через 100 років після відкриття інсулін повинен бути доступним для всіх, хто його потребує, у всьому світі, навіть в одній з найбагатших країн світу — США.

Важливість відкриття й початку застосування інсуліну виходить далеко за рамки клінічної діабетології і має велике значення як для медицини, так і, мабуть, для всього людства. Ця подія дозволила мільйонам хворих на цукровий діабет отримати можливість жити довго і якісно. Звичайно, всі, хто займався і займається питаннями лікування цукрового діабету, прекрасно розуміють, що минуло ще багато десятиліть, перш ніж якість і тривалість життя людей, які потребують інсуліну, стали дійсно наближатися до життя людей, які не мають цього захворювання, але ті далекі події не стають від цього менш значущими.

Десятиліття, яке щойно завершилося, ознаменувалося подальшими кроками в удосконаленні можливостей препаратів інсуліну. Ідеологія створення інсулінів аналогового ряду продовжила свій розвиток. По-перше, були створені два аналоги, тривалість дії яких перевищує 24 год. Але головна їх особливість — це рівний профіль дії, що помітно знижує ризик будь-яких гіпоглікемій порівняно з аналогами інсуліну попереднього покоління. По-друге, створений аналог інсуліну надшвидкої дії, що характеризується більш раннім початком дії і сильнішим цукрознижувальним ефектом у перші 30 хв порівняно з аналогом інсуліну короткої дії попереднього покоління. Отже, у даний час ми можемо говорити про історію відкриття й створення різних препаратів інсуліну як історію чотирьох поколінь препаратів, де перше покоління — це тваринні інсуліни, друге — інсуліни людини, третє покоління — аналоги інсуліну й четверте покоління — сучасні аналоги інсуліну, дія яких максимально наближена до профілю дії природного інсуліну в здоровому організмі людини.

Історія нас вчить, що прогрес у медицині йде семимильними кроками. І, можливо, не за горами той час, коли науковий прорив дозволить нам знайти заміну сучасній інсулінотерапії. Уже близько 40 років тривають роботи з пересадки бета-клітин з паралельною селективною імуносупресією їх відторгнення; з вирощування імунологічно захищених стовбурових клітин, які після пересадки реципієнту запрограмовані на перетворення в бета-клітини; з повної пересадки підшлункової залози; активно розробляються системи замкнутого контуру в помповій інсулінотерапії та інші технології.

А поки ми згадуємо першопрохідців на чолі з Ф. Бантінгом, а також усі ці сто років найважливіших відкриттів, завдяки яким уже зараз стала реальністю давня мрія вчених, лікарів і пацієнтів про те, щоб життя хворих на цукровий діабет не відрізнялося від життя звичайних людей.

Змінити обстановку навколо себе й побачити нове місце з його історією та притаманною лише йому атмосферою — чи не найкращий варіант відпочинку.

Після відвідин фортеці у Хотині і Сороках (Молдова) особливо відчуваєш дух давнини та історії. Нещодавно було завершено втілення транскордонного проекту «Середньовічні перлини: Хотин, Сучава, Сороки», який фінансувався ЄС у рамках спільної програми «Румунія — Україна — Молдова».

Тому настав час розповісти про Тронну фортецю в румунському місті Сучава.

Сучава зовсім не нагадує типово європейське місто, адже тут немає цілісного архітектурного комплексу з площею Ринок, вузьких вуличок. При цьому місто вражає своїми пам'ятками. Головною з них є Тронна фортеця — багатовікова резиденція і місце коронації господарів Молдови. Побудував її Петро Перший Мушат на 70-метровому пагорбі над річкою Сучавою, закріпивши на тривалий час за містом функції столиці. Перша документальна згадка про фортецю датується 1388 роком. Неподальк від форту можна побачити пам'ятник, споруджений на честь Штефана Чел Маре, при якому фортеця отримала найбільш важливе стратегічне значення. Саме цей правитель істотно допрацював і покращив твердиню, зробив її практично неприступною для ворогів. Понад два століття Тронна фортеця благополучно протистояла всім облогам, і ніхто за цей час так і не зміг захопити неприступний форт. Сучава завжди була бажаною ціллю для незліченних завойовників. У 1653 році в бою під молдовською столицею загинув Тиміш Хмельницький, син українського гетьмана, який, побравшись з дочкою господаря Василя Лупула, з козацьким військом три місяці витримував облогу союзної армії угорців і поляків. Головна фортеця господарів Молдови занепадала в другій половині XVII ст. Понад два століття Тронна фортеця лежала в руїнах. Нинішня захисна цитадель є важливим історичним пам'ятником і одним з небагатьох збережених у Румунії зразків оборонних споруд старовини.

Перегортаючи сторінку року 2020-го, будемо сподіватися, що в минулому залишаємо проблеми. 2020 рік став справжнім випробуванням для людства. COVID-19 знівельовав кордони, об'єднав країни спільним болем.

Бережімо себе, своїх близьких, друзів і колег! Сьогодні ми маємо надавати особливу підтримку один одному, а взаємоповага й турбота дозволять з гідністю пройти шлях випробувань!

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

UDC 616.98-036-07-08:578.834.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226424>

Marwah Bin Talib¹, Abdullah A. Baredhwan², Khaled Alenazi², Ali Almagooshi², Abdulrehman M. Alqahtani², Sultan A. Alsobayeg², Sarah Alhazmi², Waad Awad², Ameera S. Alamri², Parameswari P. Jaganathan², Manasik N. Abdu³, Latif Ahmed Khan²

¹ King Faisal Specialist Hospital, Kingdom of Saudi Arabia

² King Saud Medical City, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

³ College of Medicine, Al-Faisal University, Riyadh, Saudi Arabia

Clinical characteristics of COVID-19 patients at King Saud Medical City: a retrospective study

Abstract. Background. COVID-19, a new viral disease caused by Corona Virus (SARS-CoV-2) was reported first by Chinese. WHO declared it a pandemic in March 2020. We saw a huge number of this illness that caused a stress on health care systems and a high proportion of mortality. World Health Organization declared it as a pandemic in March 2020. We planned this study with the objective of knowing clinical presentation, hospital management and final outcome of COVID-19 in our population and compare it with other institution who studied the disease elsewhere. **Materials and methods.** A retrospective study on COVID-19 patients with severe to critical illness was conducted in King Saud Medical City Riyadh. Proper permission was issued by ethical committee of King Saud Medical City. Data was collected manually as well from electronic records. Data was analyzed using standard statistical methods. A total of 689 patients that were admitted to KSMC from 1st March 2020 to 30th of June 2020. **Results.** More than 50 % of our patients were from Indian subcontinent (India, Pakistan and Bangladesh). Our mean age was 50 years. Females comprised 17.3 % of our patients. Common presentation was breathlessness (79 %), cough (70 %) and fever (67 %). Mean oxygen saturation on presentation was 92 %. Around sixty one percent of our patients were critical and were treated in intensive care unit. Mortality was 35 % and multi-organ failure 25 %. Although diabetes mellitus (37.3 %) and hypertension (29.5 %) were common comorbidities but it did not increase the mortality in our patients. Our mortality seems to be related to late reporting to hospital and severe disease itself. **Conclusions.** A retrospective study conducted at King Saud Medical city on 689 patients of severe and critical COVID-19. A high proportion were admitted to intensive care unit (60.8 %), 41 % needed invasive ventilation and 29 % required vasopressors and 14 % needed hemodialysis. Mortality of 35 % was recorded in our study. People of Indian subcontinent (Pakistani, Bangladeshi and Indians) formed more than 50 % of patients.

Keywords: COVID-19; diabetes mellitus; hypertension; Kingdom of Saudi Arabia

Introduction

Since December 2019, cases of pneumonia due to new coronavirus were reported in Wuhan, China which spread rapidly in China to become an outbreak [1, 2]. It was declared by World Health Organization (WHO) as a global emergency then as a pandemic on March 11, 2020 [3]. This virus has been identified as a new beta coronavirus. Later on, it received the name of severe acute respiratory

syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) while the disease was named Coronavirus disease 19 (COVID-19). SARS-CoV-2 was similar phylogenetically to Severe Acute Respiratory Corona Virus (SARS-CoV) by around 79 % [2, 4, 5].

Initial reports from China found that around 81 % of the patients have a mild disease, while 14 % have severe disease and 5 % have a critical disease with higher mor-

tality among hospitalized and critically ill patients [6], however asymptomatic infection was representing around 30–40 % in some reports [7, 8].

The disease can affect all people with some patients have a risk to develop severe disease and higher mortality than the others, these include patients with advanced age and patients who have comorbid illness [9].

The first case reported in Saudi Arabia was on March 2, 2020, the total number of confirmed cases in Kingdom of Saudi Arabia till November 29, 2020, reached 356.911 cases with total mortality of 5870 patients [10, 11].

Materials and methods

King Saud Medical City (KSMC) is one of the major tertiary care hospitals in Riyadh. This Ministry of Health Hospital has a capacity of 1200 beds and had some 400 intensive care unit (ICU) beds during the peak of the pandemic in May to August 2020. We conducted a retrospective study on patients admitted to KSMC starting from 1st March to 30th June 2020. Very few patients were admitted in March. Most of the patients analyzed were admitted in April, May, and June 2020. Proper permission was secured from the Research center ethical committee of KSMC. We prepared an electronic excel sheet to collect the data. One of the researchers was given a job to keep all the online records of the data so extracted. A list of patients admitted during the period was acquired. Each file was physically examined by one of the authors. We extracted information like presenting symptoms, duration of symptoms, admission vital signs, oxygen saturation on admission, arterial blood gas, an electrocardiograph (ECG). This data was not available in electronic records of the patients. Other data that were also extracted manually were comorbidities, days spent in wards and ICU, and treatments given in ICU. The rest of the data like complete blood counts (CBC), acute phase reactants, inflammatory markers, biochemistry parameters, X-rays, computed tomography scans, and treatments given was extracted from electronic records. Each researcher extracted as much information as possible. SARS-CoV-2 PCR results were also extracted from a separate national-level data bank results were centrally reported and released. Two more researchers rechecked the data for its accuracy and searched for any missing data. All data was finally reviewed by the principal investigator, any patient with major missing data were removed from the data bank. We analyzed the data for 694 patients. In the case of five patients, the data was grossly incomplete and they were removed from the observation. The remaining 689 patients were analyzed. The data were analyzed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp). The categorical variables were presented in frequency and percentage for the deceased and discharged patients separately. The non-normal variables INR, Ferritin, ESR, CRP, LDH, D-Dimer, BUN, Creatinine, ALT, AST, ASP, days of Ventilator support, days in ICU, days in the ward, stay in Hospital are presented as Median and Interquartile range (IQR) and tested using independent samples Mann-Whitney U test between the two groups — those who expired and

discharged. The continuous variables BP, Pulse, Respiratory Rate, Oxygen (O₂) Saturation, Temperature, Blood Sugar, White Blood Cells, Lymphocyte, Platelets, Hemoglobin are presented as Mean, standard deviation (SD) and tested using student — t-test for independent samples. The non-parametric Chi-square test was used for the distribution of patients in the normal and abnormal values of all the characteristics measured on the outcome variable. The measure of association and the differences between the outcome variables were all statistically tested for two-tailed at 0.05 level of significance.

Results

Out of 689 patients, 118 (17.1 %) were females. Age ranged from 19 years to 100 years with a mean age of 50.511, and standard deviation (SD) of 13.86. Median age was 50.5 with an interquartile range (25th to 75th) of 40 to 59 years. We had patients of 25 nationalities. Pakistanis were the highest numbers (n = 136, 19.7 %), followed by Bangladeshi (n = 129, 18.7 %), Indians (n = 92, 13.4 %), Saudis (n = 79, 11.4 %), Sudanese (n = 39, 5.2 %), Filipinos (n = 34, 4.9 %). All other nationalities formed the rest of our population, none exceeding 30 in numbers. Indians, Bangladeshis and Pakistanis to gather formed more than 50 % of our population (n = 357, 51.8 %), commonest presenting symptoms was breathlessness (n = 544, 79 %), followed by cough (n = 482, 70.1 %), fever (n = 463, 67.2 %), neurological symptoms (n = 65, 9.4 %), and gastroenterological symptoms, vomiting and diarrhea (n = 50, 7.3 %). Duration of symptoms was less than 7 days in 92.6 % (n = 638) and more than 7 days in 7.3 % (n = 50). Comorbidities, seen were diabetes mellitus (DM) in 37.3 % (n = 257), hypertension in 29.5 % (n = 203), bronchial asthma in 7.3 % (n = 50), ischemic heart diseases in 41 (6 %), end stage renal disease (ESRD) in 24 (3.5 %).

X-ray chest showed bilateral opacities on admission in 563 patients (87.5 %) and 16.7 % of patients (115) had bilateral opacities that involved more than 50 % of lung field on either side. ECG was normal in 58.8 % of the patients. The commonest abnormality seen was sinus tachycardia (40.5 %). Antibiotics were given to 91.8 % (633) patients. Most commonly Ceftriaxone and Azithromycin were used. Triple antiviral combination (Ribavirin Plus a combination of Ritonavir plus and Interferon alpha) was received by 33.5 % of patients (232), Favipiravir was received by 18.8 % (130) patients. Multivitamins like vitamin C and vitamin D plus Zinc were received by 74.9 % of patients (n = 516). Steroids were not received by 164 (23.9 %) and the rest all received some form of steroids. Anticoagulants were received by most patients, 19 % of patients (n = 131) received therapeutic doses of low molecular weight heparin, and 42 patients (6.1 % receive therapeutic unfractionated heparin infusions. Tocilizumab was given to 32 patients (4.6 %). 252 patients (36.6 %) were admitted directly to ICU from the Emergency Department. Remaining 432 patients (62.7 %) were admitted to isolation wards. Out of these 167 were subsequently shifted to ICU, because of deterioration, making a total of 419 patients (60.8 %) who required ICU

Table 1. Depicting the distribution of age, clinical and laboratory parameters with numbers and percentages in discharged and deceased groups, n (%)

Variables	Discharged (n = 448)	Deceased (n = 241)	Total (100 %)
Age (years) — 14–20	1 (100)	0	1
21–30	25 (80.6)	6 (19.4)	31
31–40	101 (72.1)	39 (27.9)	140
41–50	118 (69.8)	51 (30.2)	169
51–60	131 (63.9)	74 (36.1)	205
61–70	43 (52.4)	39 (47.6)	82
> 70	27 (49.1)	28 (50.9)	55
SBP < 90	6 (54.5)	5 (45.5)	11
90–140 (Normal)	323 (65.3)	172 (34.7)	495
> 140	119 (65)	64 (35)	183
DBP < 60	25 (45.5)	30 (54.5)	55
60–90 (Normal)	338 (65.8)	176 (34.2)	514
> 90	85 (70.8)	35 (29.2)	120
WBC < 4	11 (64.7)	6 (35.3)	17
4–10 (Normal)	227 (66)	117 (34)	344
> 10	208 (64)	117 (36)	325
Hb < 12	80 (61.5)	50 (38.5)	130
12–15 (Normal)	302 (67.3)	147 (32.7)	449
> 15	65 (59.6)	44 (40.4)	109
Hct < 36	66 (64.7)	36 (35.3)	102
35–46 (Normal)	296 (65.8)	154 (34.2)	450
> 46	84 (62.7)	50 (37.3)	134
Lymphocyte < 1	112 (54.6)	93 (45.4)	205
1–3 (Normal)	279 (69.9)	120 (30.1)	399
> 3	15 (57.7)	11 (42.3)	26
INR < 0.8	0	0	0
0.8–1.2 (Normal)	352 (68)	166 (32)	518
> 1.2	91 (55.2)	74 (44.8)	165
O ₂ saturation < 95 %	365 (62.4)	220 (37.6)	585
> 95 % (Normal)	83 (79.8)	21 (20.2)	104
Glucose < 4.1	9 (90)	1 (10)	10
4.1–5.9 (Normal)	42 (75)	14 (25)	56
> 5.9	396 (64.1)	222 (35.9)	618
Urea < 2.8	10 (100)	0	10
2.8–7.2 (Normal)	157 (86.3)	25 (13.7)	182
> 7.2	269 (56)	211 (44)	480
Creatinine < 45	8 (100)	0	8
45–84 (Normal)	110 (85.9)	18 (14.1)	128
> 84	321 (59.6)	218 (40.4)	539
AST < 35 (Normal)	73 (82)	16 (18)	89
> 35	363 (62.7)	216 (37.3)	579
ALT < 35 (Normal)	84 (72.4)	32 (27.6)	116
> 35	353 (63.9)	199 (36.1)	552
LDH < 208	14 (82.4)	3 (17.6)	17
208–378 (Normal)	44 (93.6)	3 (6.4)	47
> 378	366 (61.5)	229 (38.5)	595
Ferritin < 22	23 (53.5)	20 (46.5)	43
22–322 (Normal)	49 (69.0)	22 (31)	71
> 322	272 (62)	167 (38)	439

admission. Out of these patients, 288 patients (41.8 % required invasive ventilation, 30 patients (4.4 %) required noninvasive ventilation, and the rest all received oxygen, either by nasal cannula or by a non-rebreathing mask. 200 patients (29 %) needed vasopressors, 97 (14.1 %) needed dialysis, 82 (11.9 %) received plasmapheresis, 6 (0.9 %) were given convalescent plasma, 5 patients (0.7 %) were put on Extra Corporeal Membrane Oxygenator (ECMO) and 10 (1.5 %) developed hospital-acquired pneumonia. Out of 689 patients, 257 had DM with a mortality of 100 (38.9 %), and the remaining nondiabetics, mortality was 32.6 %. This difference was not significant ($p = 0.93$). Similarly, 203 patients were hypertensive with a mortality

of 81 (39.9 %) compared to a mortality of 160 out of 486 among non-hypertensive (32.92 %). The difference was not significant (0.912). Tables 1 and Table 2 below depicts the further distribution of a variable.

Abbreviations used in Tables: SBP — Systolic Blood Pressure, mm Hg; DBP — Diastolic blood pressure, mm Hg; WBC — white blood cell Count. $10 \times 9/l$; Hb — Hemoglobin, gm/dl; Hct — Hematocrit, %; INR — International Normalized Ratio; AST — Aspartate aminotransferase, Units per liter; ALT — Alanine aminotransferase, Units per liter; ALP — Alkaline Phosphatase, Units per liter; LDH — Lactate Dehydrogenase, Units per liter; CRP — C Reactive protein; ESR — Erythrocyte Sedimentation Rate, mm/1st

Table 2. Depicting differences of different clinical and laboratory variables with mean and standard deviation (SD) and median with interquartile range (IQR) where relevant, Mean $\pm$ SD

Variables	Overall	Discharged (n = 448)	Deceased (n = 241)	P-value
Age	50.5 $\pm$ 13.8	48.9 $\pm$ 13.2	53.3 $\pm$ 14.4	0.000*
SBP	130.1 $\pm$ 22.5	130.6 $\pm$ 20.8	129.1 $\pm$ 25.5	0.388
DBP	78.1 $\pm$ 15.3	79.2 $\pm$ 14.8	76.0 $\pm$ 16.1	0.010*
Pulse	104.7 $\pm$ 19.8	102.9 $\pm$ 19.1	108.2 $\pm$ 20.5	0.001*
Respiratory Rate (RR)	27.2 $\pm$ 8.3	26.6 $\pm$ 7.5	28.4 $\pm$ 9.6	0.007*
Oxygen (O ₂) Saturation	84.1 $\pm$ 13.0	86.5 $\pm$ 11.7	79.7 $\pm$ 14.1	0.000*
Temperature	37.4 $\pm$ 2.0	37.3 $\pm$ 2.4	37.6 $\pm$ 0.9	0.093
Blood Sugar	12.3 $\pm$ 14.8	11.60 $\pm$ 0.76	13.60 $\pm$ 0.77	0.093
WBC	10.8 $\pm$ 4.9	10.5 $\pm$ 4.7	11.3 $\pm$ 5.4	0.052
Lymphocyte	1.4 $\pm$ 0.9	1.40 $\pm$ 0.74	1.40 $\pm$ 0.08	0.986
Platelets	265.8 $\pm$ 102.2	275.1 $\pm$ 99.7	248.6 $\pm$ 104.6	0.001*
Haemoglobin (Hb %)	13.3 $\pm$ 2.1	13.3 $\pm$ 2.0	13.3 $\pm$ 2.2	0.996
INR, Median (IQR)	1.1 (1.0–1.2)	1.1 (1.02–1.19)	1.13 (1.02–1.25)	0.06
Hct	41.30 $\pm$ 6.47	41.2 $\pm$ 6.2	41.4 $\pm$ 6.8	0.723
Ferritin, Median (IQR)	955 (412–1547)	832 (385–1463)	1203 (491–1848)	0.001*
ESR, Median (IQR)	76 (14.5–110.2)	75.5 (12.2–107)	77 (20.5–115)	0.529
CRP, Median (IQR)	115 (33.2–194)	82.6 (21.2–163)	177.5 (82.1–229)	0.000*
LDH, Median (IQR)	1121 (656–1736)	863 (521–1264.9)	1801 (1154–2941)	0.000*
D-Dimer, Median (IQR)	3.8 (1.3–14.9)	2.1 (1.0–7.5)	10.5 (3.58–21.6)	0.000*
K ⁺ (Initial), Median (IQR)	4.0 (3.6–4.5)	4 (3.6–4.4)	4.2 (3.7–4.7)	0.002*
K ⁺ (Highest), Median (IQR)	5.1 (4.6–5.7)	5.1 (4.5–5.4)	5.4 (4.9–6)	0.000*
K ⁺ (Lowest), Median (IQR)	3.6 (3.3–3.9)	3.6 (3.3–4.0)	3.5 (3.2–3.9)	0.005*
Na ⁺ (Initial)	138.4 $\pm$ 7.2	138.4 $\pm$ 7.7	138.5 $\pm$ 6.4	0.85
Na ⁺ (Highest)	147.3 $\pm$ 50.5	145.3 $\pm$ 61.5	151 $\pm$ 14.7	0.164
Na ⁺ (Lowest)	134 $\pm$ 5	134.1 $\pm$ 4.8	134.0 $\pm$ 5.2	0.804
BUN, Median (IQR)	10.2 (6.8–22.1)	8.2 (6–11)	24.6 (13–41)	0.000*
Cr, Median (IQR)	115.5 (88.0–224.2)	101 (82–130)	254 (118–454)	0.000*
ALT, Median (IQR)	88 (45.1–164.5)	80.4 (41.2–137.2)	110.4 (56–252)	0.000*
AST, Median (IQR)	91 (49.7–181.3)	74.9 (43–131)	163.9 (75.7–395.7)	0.000*
ALP, Median (IQR)	121.6 (84.7–182.3)	106 (78–155)	152 (107–247)	0.000*
Days of Hospitalization, Median (IQR)	11 (7–16)	10 (6–15)	12 (7–18)	0.008*
Days in ICU, Median (IQR)	4 (2–7)	6 (4–9)	3 (1.8–5.0)	0.000*
Days on Ventilatory Support, Median (IQR)	7 (3–12)	6.5 (3–11)	7.5 (3–12)	0.016*
Days in the Ward, Median (IQR)	4 (2–8)	7 (4.0–9.7)	3 (1.8–5.0)	0.000*

Notes: * — statistically significant at 5 % level; IQR — Interquartile Range.

hour; BUN — Blood Urea Nitrogen, mmol/l; Cr. — Creatinine, mmol/l; K⁺ — Potassium, Na⁺ — Sodium, mmol/l.

Discussion

King Saud Medical City (KSMC) is a tertiary care hospital of the Ministry of Health, Kingdom of Saudi Arabia. People from all nationalities get medical care in this hospital. It is a large hospital with around 1200 bed capacity. During the pandemic, asymptomatic and mild cases were not admitted to our hospital. Such patients were either going to special quarantine centers or transferred to another hospital, so most of our cases were either severe or critical cases as per the classification of the local Ministry of Health guidelines [12].

The mean age of our patients was 50 years. The median age was 50.5 years with an interquartile ranged from 40 to 59 years, comprising 50 % of our patients, 17.0 % were females, more than 50 % of our patients were from Bangladesh, India, and Pakistan (Indian Subcontinent), and the rest, less than 50 % were from the Middle East and some North African countries. This proportion reflects the proportion of expatriates in the Kingdom. Further, all expatriates had free access to healthcare facilities during the pandemic. Our patients had more severe disease and had higher death rates. This severe disease could be attributed to social reasons like living in smaller rooms with less ventilation and more people staying per room. Further because of overcrowding they were taking fewer protective measures in the initial period of the pandemic. Whether genetic factors are contributing to this outcome needs to be studied separately.

Because of severe disease on admission, 60.8 % of our patients were treated in ICU, 36.6 % of them were directly admitted to ICU as they presented in critical condition, the remaining patients were transferred from the wards. During the initial days of the pandemic, invasive ventilation was the carried-out routine for the respiratory failure of COVID-19, so 41.0 % required invasive ventilation and another 4.4 % required noninvasive ventilation. A high proportion of 29 % was on vasopressors, and 14.1 % received hemodialysis, this might explain our high mortality rate than locally reported by other studies. The mortality rate of up to 50 % and above was reported in patients with severe COVID-19 from the USA and China [13–15], a mortality of 50 % among patients admitted to ICU was also reported locally by Barry et al. [16].

Although 92.6 % of our patients reported having a duration of symptoms less than 7 days, 87.5 % had bilateral opacities on initial X-ray chest, 16.7 % of them had severe X-ray findings, that involved more than 50 % of the lung area bilaterally. This supports the concept that patients had severe viral pneumonia. However inflammatory markers were also high, so the contribution of cytokine storm was adding fuel to the fire. Median oxygen saturation on admission was 87 % and 75 % of admitted patients had oxygen saturation less than 93 % on admission. All these features suggest that our patients were extremely sick and critical on admission.

Out of all comorbidities, 37.3 % had DM, 29.5 % had hypertension, 7–3 % bronchial asthma, and 6 % had heart

disease. Only 1.6 % was found to be obese based on history documented in the charts because the body mass index was not calculated routinely, however it was not a major prognostic factor for mortality or severe disease in our population although it was documented to be so in other studies including one systematic review [17]. Neither hypertension nor was DM or obesity a risk factor for higher mortality in our patients. All our ESRD patients were admitted routinely if they tested positive even without symptoms. This was because they needed regular dialysis in the hospital and they were therefore not sent to separate isolation centers meant for asymptomatic patients. ESRD patients comprised 3.5 % of our patients. To our utter surprise, most of such patients were asymptomatic or just had mild symptoms, other studies showed higher mortality among patients with ESRD but having fewer respiratory symptoms [18, 19].

Age was significantly higher in deceased patients and so were the days of hospitalization, this was also reported from studies in the USA, China, and Italy [6, 20, 21]. Pulse rate on admission was higher (110 versus 103) and oxygen saturation was lower (82 % versus 88 %). Out of acute inflammatory markers, we found serum ferritin (1144.9/853), CRP (82/75), LDH (1840/1024), and D dimer (11.8/2.2) higher in the deceased group than those who survived. Similarly, serum creatinine (254/101) ALT (110/80) AST (163/74.9) and ALP (247/106) were all significantly higher in deceased patients. A couple of studies published from Saudi Arabia and other countries had an almost similar observation [16, 22, 23].

Most of our patients received supportive treatment, oxygen when necessary, antibiotics especially azithromycin, and one of the presumptive treatments (Hydroxychloroquine, triple antiviral therapy, or Favipiravir) was given depending on regular updates from the ministry of health guidelines. Steroids were received by almost all patients who needed ICU management. However, we used Methylprednisolone initially in different doses as it was not standardized. But subsequently, when new data became available, dexamethasone was used. A few patients also receive Tocilizumab as a part of an investigational drug. Dexamethasone was conclusively proved to reduce mortality in ventilated patients and those who need oxygen therapy and we have used Dexamethasone in some of our patients.

Conclusions

Our patients comprised of a heterogeneous group of patients representing 25 nationalities with Pakistanis, Bangladeshi, and Indians making more than 50 % of the total. The majority of these patients > 90 % were severe and critical COVID-19. More than 60 % were admitted to ICU. Multiple organ failure was seen in more than 25 % of the patients. Mortality was 35 % and low initial oxygen saturation and high serum ferritin, LDH, CRP, and high D-dimer were associated with high mortality. Diabetes mellitus, hypertension was present in a high percentage of patients but mortality was not affected by these comorbidities. Obesity was not present in many patients and was not a contributing factor. Initial severe disease possibly related to high viral load or late presen-

tation to the hospital was thought to be the main reason for high mortality. Steroids were received by all except mild to moderate cases.

Acknowledgement

We sincerely acknowledge the help of Norhaya U. Abutazil, Secretary in Directors Office for extracting patient numerical identity and tallying it with physical identity and for her help in entering the data and counter checking some data and laboratory parameters.

Author Contribution. Latif Khan is the primary investigator. He conceived the idea and designed the study. He also checked the final data and wrote the manuscript for final publication. Marwa bin Talib was the research coordinator, maintaining the online data sheets and updated the data from time to time. She was also involved in writing the research proposal and following the proposal in research center and final uploading of manuscript. She was also involved in extracting the data from files manually. Abdullah Baredwan was involved in review of literature and refining the final manuscript. He was also involved in reviewing of data and interpretation of some of the data. Khalid Alenazi was involved in mobilization of records, organizing the administrative support for proper collection and extraction of data. Ali Almagooshi and Abdulrehman Alqahtani were involved in extracting data physically and later counter checking the entire data. Sultan Alsobayeg, Waad Awad, Ameera Alamri and Sarah Alhazmi were involved in data collection from the files. Manasik Abdu did the radiology data extraction. Parameaswari Jaganathan has done the statistical work of the research and formulated the Tables used in the manuscript.

Funding. No funding was sought or received from any source for this research. Money was spent from the personal pocket wherever necessary.

Availability of Data. Data is available in electronic form. Both original Excel sheets and Statistical outputs are available, if needed.

Ethics and approval. Proper approval was received from Ethical committee of Research center of King Saud Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. It can be produced on demand.

Consent of Participants. Ours was a retrospective study, so no consent was required or sort from patients.

Conflict of Interest. None of the authors has declared any conflict of interest.

Guarantor. Khalid Alenazi is the guarantor of this research project and is the administrative head of the study.

Consent for Publication. All authors have given the consent for publication of this work.

References

1. *Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. World Health Organization WHO 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [2020-1-24].
2. Tan W., Zhao X., Ma X., Wang W., Niu P., Xu W. et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019 2020. *China CDC Weekly*. 2020. 2(4). 61-62. DOI: 10.46234/ccdcw2020.017.
3. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., Iosifidis C., Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int. J. Surg.* 2020. 76. 71-76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
4. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 395(10224). 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
5. Pal M., Berhanu G., Desalegn C., Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020. 2(3). doi: 10.7759/cureus.7423.
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 323(13). 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
7. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 2020. 173(5). 362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
8. Lavezzo E., Franchin E., Ciavarella C., Gina Cuomo-Dannenburg G., Barzon L., Claudia Del Vecchio C., Rossi L., Manganello R. et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020. 584. 425-429. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>.
9. Gideon Meyerowitz-Katz G., Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. 101. 138-148. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1464>.
10. Alsafayan Y.M., Althunayyan S.M., Khan A.A., Hakiwi A.M., Assiri A.M. Clinical characteristics of COVID-19 in Saudi Arabia: A national retrospective study. *J. Infect. Public Health*. 2020. 13(7). 920-925. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.026.
11. COVID-19 Dashboard: Saudi Arabia. <https://covid19.moh.gov.sa/> (accessed Nov. 29, 2020).
12. Saudi MoH Protocol for Patients Suspected of/Confirmed with COVID-19 Supportive care and antiviral treatment of suspected or confirmed COVID-19 infection. Accessed: Dec. 09, 2020. [Online]. Available: <https://covid19.cdc.gov.sa/>.
13. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8(5). 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
14. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K., Greninger A.L. et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(21). 2012-2022. doi: 10.1056/nejmoa2004500.
15. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. 180(7). 934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
16. Barry M., AlMohaya A., AlHijji A., Akkielah L., AlRajhi A., Almajid F., Alsharidi A. et al. Clinical Characteristics and Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients in a MERS-CoV Endemic Area. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2020. 2020. doi: 10.2991/jegh.k.200806.002.
17. Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020. 14(4). 655-659. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.

18. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. 323(11). 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
19. Flythe J.E., Assimon M.M., Tugman M.J., Chang E.H., Gupta S., Shah J., Sosa M.A. et al.; STOP-COVID Investigators. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2021. 77(2). 190–203.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.003. Epub 2020 Sep 19.
20. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 323(20). 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
21. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. 323(18). 1775–1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
22. Shabrawishi M., Al-Gethamy M.M., Naser A.Y., Ghazawi M.A., Alsharif G.F., Obaid E.F., Melebari H.A. et al. Clinical, radiological and therapeutic characteristics of patients with COVID-19 in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2020. 15(8). e0237130. doi: 10.1371/journal.pone.0237130.
23. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(18). 1708–1720. doi: 10.1056/nejmoa2002032.

Received 11.01.2021

Revised 01.02.2021

Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

Marwah Bin Talib, Department of Gynecology and Obstetrics, King Faisal Specialist Hospital, Kingdom of Saudi Arabia, Previously Intern, Department of Internal Medicine, King Saud Medical City; e-mail: mbintalib@alfaisal.edu

Abdullah A. Baredhwan, Consultant Infectious Diseases, King Saud Medical City, Kingdom of Saudi Arabia; e-mail: dr.baradwan@gmail.com

Khaled Alenazi, Consultant Internal Medicine, and Director of General Hospital, King Saud Medical City. Kingdom of Saudi Arabia; e-mail: Khalenezi@ksmc.med.sa

Ali Almaghooshi, Internal Medicine, King Saud Medical City, Riyadh, KSA; e-mail: A.s.almagooshi@gmail.com

Abdulrehman M. Alqahtani, Internal Medicine, King Saud Medical City, Riyadh, KSA; e-mail: Abdulrahman111@hotmail.com

Sultan A. Alsobayeg, Internal Medicine, King Saud Medical City, Riyadh, KSA; e-mail: salsobayeg@gmail.com

Sarah Alhazmi, Internal Medicine, King Saud Medical city, Riyadh; e-mail: S.alhazmi@ksmc.med.sa

Waad Awad, Internal Medicine. King Saud Medical City, Riyadh; e-mail: Waad9311@hotmail.com

Ameera S. Alamri, Internal Medicine, King Saud Medical City, Riyadh; e-mail: Ameera.s.alamri4@gmail.com

Parameaswari P. Jaganathan, Statistician, Research center, King Saud Medical City, Saudi Arabia; e-mail: param@ksmc.med.sa

Manasik N. Abdu, College of Medicine, Al-Faisal University, Riyadh, Saudi Arabia; e-mail: manasik.abdu2020@gmail.com

Latif Ahmed Khan, Consultant Internal Medicine, King Saud Medical City (KSMC) Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia (KSA), Primary Investigator; e-mail: l.khan@ksmc.med.sa

Marwah Bin Talib¹, Abdullah A. Baredhwan², Khaled Alenazi², Ali Almaghoosh², Abdulrehman M. Alqahtani², Sultan A. Alsobayeg², Sarah Alhazmi², Waad Awad², Ameera S. Alamri², Parameaswari P. Jaganathan², Manasik N. Abdu³, Latif Ahmed Khan²

¹ King Faisal Specialist Hospital, Kingdom of Saudi Arabia

² King Saud Medical City, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

³ College of Medicine, Al-Faisal University, Riyadh, Saudi Arabia

Клінічна характеристика пацієнтів з COVID-19: ретроспективне дослідження у Саудівській Аравії

Резюме. Актуальність. У Китаї вперше повідомили про вірусне захворювання COVID-19, спричинене коронавірусом (SARS-CoV-2). Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила пандемію COVID-19 в березні 2020 року. Спостерігається значна кількість випадків цієї хвороби, яка стала тягарем для систем охорони здоров'я і призвела до високої летальності. **Ціль.** Дослідження сплановане з метою встановити особливості клінічної картини захворювання, ведення хворих і кінцеві результати лікування COVID-19 у популяції Королівства Саудівська Аравія та порівняти показники з іншими установами. **Матеріали та методи.** Ретроспективне дослідження пацієнтів із COVID-19 з тяжким перебігом і критичними станами було проведено в медичному центрі Ер-Ряду. Дозвіл на його проведення виданий комітетом з етики медичного центру. Клінічні дані зібрані з електронних записів пацієнтів. Показники 689 пацієнтів, які зверталися за допомогою з 1 березня 2020 року по 30 червня 2020 року, аналізували за допомогою стандартних статистичних методів. **Результати.** Понад 50 % пацієнтів (середній вік 50 років) були з Індійського субконтиненту (Індія, Пакистан і Бангладеш). Жінки становили 17,3 % обстежених. По-

ширеними явищами у хворих були задишка (79 %), кашель (70 %) і лихоманка (67 %). Середня насиченість крові киснем у них становила 92 %. Приблизно 61 % пацієнтів перебували в критичному стані та лікувалися у відділенні інтенсивної терапії. Смертність становила 35 %, а поліорганна недостатність — 25 %. Цукровий діабет належав до найчастіших супутніх станів (37,3 %), як і артеріальна гіпертензія (29,5 %). При цьому їх наявність не призводила до збільшення летальності цих пацієнтів. Показник летальності, очевидно, пов'язаний із несвоєчасним зверненням до медичних закладів та тяжкістю самої хвороби. **Висновки.** Наведені результати ретроспективного дослідження за участю 689 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 свідчать про високу частку госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії — 60,8 %. З цього числа 41 % хворих потребували інвазивної вентиляції легень, 29 % — використання препаратів вазопресивної дії та 14 % — проведення гемодіалізу. Смертність становила 35 %. Понад 50 % хворих становили вихідці з Індійського субконтиненту.

Ключові слова: COVID-19; цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; Королівство Саудівська Аравія

Marwah Bin Talib¹, Abdullah A. Baredhwan², Khaled Alenazi², Ali Almaghoosh², Abdulrehman M. Alqahtani², Sultan A. Alsobayeg², Sarah Alhazmi², Waad Awad², Ameer S. Alami², Parameaswari P. Jaganathan², Manasik N. Abdu³, Latif Ahmed Khan²

¹ King Faisal Specialist Hospital, Kingdom of Saudi Arabia

² King Saud Medical City, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

³ College of Medicine, Al-Faisal University, Riyadh, Saudi Arabia

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19: ретроспективное исследование в Саудовской Аравии

Резюме. Актуальность. В Китае впервые сообщили о вирусном заболевании COVID-19, вызванном коронавирусом (SARS-CoV-2). Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19 в марте 2020 года. Наблюдается значительное количество случаев этой болезни, которая стала бременем для систем здравоохранения и привела к высокой летальности. **Цель.** Исследование спланировано с целью установить особенности клинической картины заболевания, ведения больных и конечные результаты лечения COVID-19 в популяции Королевства Саудовская Аравия и сравнить показатели с другими учреждениями. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование пациентов с COVID-19 с тяжелым течением и критическими состояниями было проведено в медицинском центре Эр-Рияда. Разрешение на его проведение выдано комитетом по этике медицинского центра. Клинические данные собраны из электронных записей пациентов. Показатели 689 пациентов, обращавшихся за помощью с 1 марта 2020 по 30 июня 2020 года, анализировали с помощью стандартных статистических методов. **Результаты.** Более 50 % пациентов (средний возраст 50 лет) были с Индийского субконтинента (Индия, Пакистан и Бангладеш). Женщины составляли 17,3 % обследованных. Рас-

пространенными явлениями у больных были одышка (79 %), кашель (70 %) и лихорадка (67 %). Средняя насыщенность крови кислородом у них составляла 92 %. Примерно 61 % пациентов находились в критическом состоянии и лечились в отделении интенсивной терапии. Смертность составляла 35 %, а полиорганная недостаточность — 25 %. Сахарный диабет принадлежал к наиболее частым сопутствующим состояниям (37,3 %), как и артериальная гипертензия (29,5 %). При этом их наличие не приводило к увеличению летальности этих пациентов. Показатель летальности, очевидно, связан с несвоевременным обращением в медицинские учреждения и тяжестью самой болезни. **Выводы.** Приведенные результаты ретроспективного исследования с участием 689 пациентов с тяжелым течением COVID-19 свидетельствуют о высокой доле госпитализаций в отделение интенсивной терапии — 60,8 %. Из этого числа 41 % больных нуждались в инвазивной вентиляции легких, 29 % — в использовании препаратов вазопрессивного действия и 14 % — в проведении гемодиализа. Смертность составляла 35 %. Более 50 % больных составляли выходцы с Индийского субконтинента.

Ключевые слова: COVID-19; сахарный диабет; артериальная гипертензия; Королевство Саудовская Аравия

Ніколаєв Р.С.¹, Rostomyan L.², Beckers A.², Хижняк О.О.^{1,3},
Микитюк М.Р.^{1,3}, Караченцев Ю.І.^{1,3}, Хазієв В.В.¹

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

² Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège Université, Liège, Belgium

³ Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Сучасні погляди на генетичну детермінованість СТГ-секретуючих аденом гіпофіза (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме. Актуальність. В роботі наведений огляд сучасних даних літератури щодо генетичної складової в етіології та патогенезі гормонально активної аденоми гіпофіза, що секретує соматотропний гормон (СТГ) і клінічними проявами якої є синдром акромегалії та/або гігантизму — синдром множинної ендокринної неоплазії 1, синдром Мак-К'юна — Олбрайта, комплекс Карні, акрогігантизм (Х-зчеплений), сімейні ізольовані аденоми гіпофіза (FIPA). **Матеріали та методи.** Для виявлення мутацій в гені AIP та з метою верифікації FIPA були обстежені 26 хворих української популяції (19 жінок та 7 чоловіків), в яких акромегалія була діагностована в підлітковому або молодому віці, і проведений генетичний аналіз. Для визначення генетичної детермінованості щодо розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза та диференціальної діагностики синдромів FIPA та MEN1 методом секвенування (MLPA — Ligation-dependent Probe Amplification) було проведено дослідження генів (MLPA, P244-C1) за участю екзонів 1–6 MEN1, (MLPA, P017-D1) AIP. **Результати.** Серед обстежених тільки у двох осіб були визначені мутації гена AIP. В одного хворого генетичний скринінг на мутацію гена MEN1 був негативним, і жодних клінічних симптомів, що свідчать про синдром Мак-К'юна — Олбрайта, не було виявлено. Варіант гетерозиготного місенсу с.714C>G (p.Cys238Trp) виявлений у гені AIP. Цей аналіз гена AIP сумісний з генетичною схильністю до аденом гіпофіза. У нащадків даного пацієнта 50 % шансів успадкувати цей варіант. У іншій хворій з діагнозом «синдром множинної ендокринної неоплазії типу 1 (синдром Вермера): інсулінома, аденоми прищитоподібних залоз (2), первинний гіперпаратиреоз» встановлений варіант гетерозиготного місенсу с.134A>G (p.Glu45Gly), що був виявлений у гені MEN1. Варіант с.134A>G (p.Glu45Gly), клас 4, ймовірно, є патогенним. Поширеність цього варіанта в загальній популяції невідома, тому він є дуже рідкісним. **Висновки.** Проведення генетичного аналізу є доцільним у хворих дитячого та молодого віку або в осіб, у яких СТГ-секретуюча макро-/гігантська аденома гіпофіза була діагностована в молодому віці (до 35 років), незалежно від сімейної обтяженості щодо аденом гіпофіза. У хворих з обтяженою спадковістю генетичний аналіз доцільно проводити у будь-якому разі для виявлення FIPA та прогнозування подальшого перебігу захворювання та ефективності лікування аналогами соматостатину.

Ключові слова: акромегалія; гіперсоматотропіємія; синдром MEN-1; сімейна ізольована аденома гіпофіза; генетичний аналіз

Вступ

Гормонально активні пухлини (аденоми) гіпофіза, клінічними проявами яких є синдром акромегалії, за даними різних авторів, трапляються відносно нечасто і належать до класу орфанних захворювань [1–3]. Розвиток пухлини — це складний багатоетапний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні фак-

тори та чинники довкілля, а також стан центральної нервової системи та мікрооточення пухлини [4–7]. У більшості випадків моноклональні пухлини гіпофіза, що продукують соматотропний гормон (СТГ), виникають *de novo* в результаті спорадичних мутацій, а саме генетичних порушень у різних генах, включаючи AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein), GNAS

(guanine nucleotide-binding protein, alpha stimulating), *MEN1* (*GPR101G* protein-coupled receptor 101), *CDKN1B* (cyclin-dependent kinase inhibitors 1B) та *PRKARIA* (R1A subunit of protein kinase A). І саме особливості клінічного перебігу захворювання, схильність хворих до лікування аналогами соматостатину та/або агоністами дофамінових рецепторів залежать від типу цих мутацій.

Сімейні форми (як ізольовані, так і в рамках ендокринних синдромів) становлять близько 5 % від усіх випадків аденом гіпофіза [8]. До спадкових синдромів, в межах яких можуть з'явитися аденоми гіпофіза, відносять синдром множинних ендокринних неоплазій 1-го типу (МЕН-1), синдром множинних ендокринних неоплазій 4-го типу (МЕН-4), комплекс Карні (Carney complex, CNC) та сімейні ізольовані аденоми гіпофіза (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA) [9–13]. Відомо, що причинами виникнення цих синдромів є мутації в генах *MEN 1*, *CDKN 1B*, *PRKA 1A* та *AIP* відповідно [14–16]. Також доведено, що мутації в генах *DICER1* і *SDH* формують схильність до розвитку аденом гіпофіза [17].

Серед інших причин розвитку акромегалії, окрім СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза, виділяють ендокраніальну (пухлина кишені Ратке, задньої глотки і сфероїдального синуса) і екстракраніальну (пухлини підшлункової залози, легень, середостіння тощо) ектопічну секрецію СТГ або рилізінг-фактора гормону росту (РФГР), гіпоталамічну дисфункцію з надлишковою секрецією РФГР та/або дефіцитом секреції соматостатину, генетичні синдроми та ятрогенну акромегалію [18–20]. В літературі описаний ексклюзивний випадок карциноїду бронхів з гіперпродукцією інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [21–23].

Генетична картина аденоми гіпофіза (Pituitary adenoma — PA) різноманітна, і у багатьох виявлених випадках патогенез залишається незрозумілим. Генетичні дефекти зародкової ланки становлять невеликий відсоток серед усіх випадків і можуть бути наявними в контексті відповідного сімейного анамнезу [24, 25]. Дефекти *AIP* (мутований при синдромі сімейної ізольованої аденоми гіпофіза, або FIPA), *MEN 1* (кодування для меніну, мутованого множинною ендокринною неоплазією типу 1, або MEN 1), *PRKARIA* (мутований у комплексі Карні), *GPR101* (бере участь у X-зв'язаному акрогігантизмі, або синдромі X-LAG) та *SDHx* (мутовані в так званій «3-асоціації» аденоми гіпофіза з феохромоцитомою та парагангліомою, або 3PAs — Pituitary adenoma with pheochromocytomas and paragangliomas (3PAs)) є найбільш поширеними сімейними синдромами, при яких діагностують аденому гіпофіза (табл. 1). Пухлинні генетичні дефекти в *USP8*, *GNAS*, *USP48* та *BRAF*, що є одними з найпоширеніших тканинних змін, можуть спричиняти більший відсоток розвитку пухлин [26, 27]. Соматичні (на рівні пухлини) геномні зміни, зміни кількості копій (CNV), епігенетичні модифікації та диференціальна експресія міРНК додають до змінного генетичного фону PA [28, 29].

СТГ-секретуючу аденому гіпофіза діагностують у 20–30 % хворих на синдром Мак-К'юна — Олбрайта (множинна фіброзна остеодисплазія), генетичною основою якого є мутація гена *GNAS1*, локалізовано-

го на хромосомі 20q13.2 [31, 32]. Класичний синдром Мак-К'юна — Олбрайта включає наявність дисемінованого фіброзного остейту, плям на шкірі кольору кави з молоком, ізосексуального передчасного статевого дозрівання (переважно в дівчаток) [33, 34]. Іноді у хворих на цей синдром діагностують синдром Кушинга, гіперпролактинемію, вузловий токсичний зоб і феохромоцитому. Слід зазначити, що поєднання синдрому Мак-К'юна — Олбрайта і гіперсоматотропіємії є досить рідким явищем. Синдром зазвичай зустрічається спорадично, проте можуть траплятися і родинні випадки, що дозволяє зробити припущення щодо автосомно-домінантного успадкування цієї патології.

Синдром множинної ендокринної неоплазії 1-го типу (МЕН-1) (синдром Вермера) є автосомно-домінантним захворюванням із високою пенетрантністю, що формується внаслідок мутацій гена *MEN1* на хромосомі 11q13 [35, 36]. *MEN-1* може успадковуватися за автосомно-домінантним типом, при цьому в 90 % осіб, яким діагностували це захворювання, ураженням є батько, і лише 10 % мають мутацію зародкової лінії *MEN1 de novo* [37]. Ген *MEN1* був вперше ідентифікований у 1997 році і охоплює ~ 9000 пар основ геномної ДНК, він містить 10 екзонів, що кодують 610-амінокислотний білок, який називають меніном. Синдром МЕН-1 характеризується виникненням пухлин парашитоподібних залоз, підшлункової залози та передньої долі гіпофіза. Менін — це переважно ядерний білок, що бере участь у регуляції транскрипції, стабільності геному, поділу та проліферації клітин. Мутації зародкової лінії зазвичай призводять до розвитку синдрому МЕН-1 або інколи до алейного варіанта, який називають сімейним ізольованим гіперпаратиреозом (FHP) [37]. Гетерозиготні мутації зародкової лінії в *MEN1* виявлені у 70–90 % випадків сімейного синдрому МЕН-1, причому частота виявлення мутації *de novo* є значно нижчою у спорадичних випадках МЕН-1. Синдром класично складається з гіперплазії та/або пухлин прищитоподібної, підшлункової залози (інсуліноми, гастриноми, глюкагономи, соматостатиноми тощо) та/або аденоми передньої частки гіпофіза, які розвиваються у 90, 30–70 та 30–40 % пацієнтів до 40 років відповідно. На відміну від спорадичних випадків акромегалія у структурі синдрому МЕН-1 найчастіше виникає в жінок і характеризується резистентністю до лікування аналогами соматостатину (аСС) [38].

Описані випадки акромегалії в структурі комплексу Карні, що є результатом мутації гена *1a* регуляторної субодиниці протеїнкінази А (ПКА) типу I (*PRKARIA*), локус якого локалізується на хромосомах 17q22-24 і 2p16 [39–43]. Як і за синдрому МЕН-1, мутації гена *PRKARIA* не асоційовані зі спорадичним розвитком аденоми гіпофіза. Акромегалія в комплексі Карні маніфестує зазвичай після 20 років і є наслідком мультифокальної гіперплазії мамосоматотропних клітин із формуванням змішаної аденоми гіпофіза [44]. У 75 % хворих з комплексом Карні виявляється асимптомне підвищення рівнів СТГ і пролактину (ПРЛ) та концентрації ІФР-1. Незначна тривалість життя хворих з комплексом Карні обумовлена розвитком тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи і множинної неоплазії [45, 46].

Ізольовану сімейну акромегалію діагностують за наявності в родині двох і більше випадків цього захворювання та за відсутності ознак синдрому МЕН-1 або комплексу Карні [10, 13, 47, 48]. Ізольована сімейна акромегалія виявляється у 3 % хворих на акромегалію. Генетичні дослідження показали, що високий ризик розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза обумовлений вродженою мутацією одного з білків, який взаємодіє з рецептором СТГ [49]. Ізольована сімейна акромегалія маніфестує в молодому віці, частіше виявляється у чоловіків і зазвичай діагностується на стадії макро- або гігантської аденоми гіпофіза [13, 25] (табл. 2).

Пухлини, що секретують СТГ у структурі генетично детермінованих синдромів, мають більш агресивний перебіг, ніж спорадична акромегалія, включаючи молодший вік при виникненні захворювання, більший

розмір пухлини та низьку толерантність до препаратів аСС, які призначаються при медикаментозному лікуванні. Крім мутацій або делецій, зміна кількості копій у локусі *GPR101* також може призвести до змішаних аденом гіпофіза (соматомаотропіном), наприклад у структурі Х-зв'язаного акрогігантизму (синдром Х-LAG). При синдромі Х-LAG та синдромі Мак-К'юна — Олбрайта мозаїзм для дублювання *GPR101* та активація мутацій *GNAS1* відповідно обумовлюють генетичну етіологію захворювання. Оскільки лише 5 % аденом гіпофіза мають відому причину, детальне знання клінічних характеристик і потенційних асоційованих синдромальних ознак у пацієнта та членів його родини дозволить проводити ефективне генетичне тестування з метою прогнозування виникнення хвороби в нащадків [50].

Таблиця 1. Сімейні синдроми, пов'язані з розвитком аденоми гіпофіза (PAs) [30]

Синдром	Ген	Хромосомний локус	Передбачуваний механізм пухлини гіпофіза	Найбільш поширений функціональний статус	Частота PAs
Сімейні ізольовані аденоми гіпофіза	AIP (15–30 % випадків)	11q13.2	Взаємодія в синтезі цАМФ	GH	100 %
Множинна ендокринна неоплазія типу 1	<i>MEN1</i>	11q13.1	Супресор пухлини, бере участь у проліферації клітин, стабільності генома і транскрипції генів	ПРЛ або неактивний	40 %
Множинна ендокринна неоплазія типу 2A/2B	<i>RET</i>	10q11.21	Протоонкоген; трансмембранний рецептор з тирозинкіназою активністю	Рідко	Рідко
Множинна ендокринна неоплазія типу 4	<i>cdkn1b</i>	12p13.1	Пригнічувач пухлини; регуляція клітинного циклу	Рідко	Рідко
Синдром Мак-К'юна — Олбрайта (множинна фіброзна остеодисплазія)	<i>Gnas</i>	20q13.32	ЦАМФ, що регулює білок Gsa; активація призводить до підвищення рівня цАМФ і активації ПКА	Підвищення GH	До 20 %
DICER1	<i>DICER1</i>	14q32.13	РНК-процесорна ендорібонуклеаза, яка розщеплює дволанцюжкові РНК на невеликі інтерферуючі РНК і зрілі міРНК	ACTH	Рідко
Комплекс Карні	<i>PRKAR1A</i>	17q24.2	Альфа-регуляторна субодиниця ПКА; інактивація <i>PRKAR1A</i> призводить до дисоціації регуляторної субодиниці від каталітичної й аберантної активності ПКА	GH	15 %
3P-асоціація	<i>SDHx</i> , <i>VHL</i> , <i>MEN1</i> , <i>RET</i> і <i>MAX</i>	5p15.33 (<i>SDHA</i>) 1p36.13 (<i>SDHB</i>) 11q23.1 (<i>SDHD</i>) 11q12.2 (<i>SDHAF2</i>) 3p25.3 (<i>VHL</i>) 11q13.1 (<i>MEN1</i>) 11q13.1 (<i>RET</i>) 14q23.3 (<i>MAX</i>)	Кілька функцій залежно від ідентифікованого гена <i>SDHx</i> : участь у мітохондріальному комплексі II, виробництво енергії через цикл Кребса і дихального ланцюга через перенесення електронів. <i>VHL</i> : пухлинний супресор; сприйняття кисню і взаємодія з факторами, що викликаються гіпоксією. <i>MAX</i> : фактор, пов'язаний з Мус; бере участь в проліферації, диференціюванні й апоптозі клітин	ПРЛ та GH	100 %

Примітки: GH — гормон росту; PRL — пролактин; ACTH — кортикотропін; ПКА — протеїнкіназа А.

Мета дослідження: проведення генетичного аналізу для виявлення мутацій в гені AIP та з метою верифікації FIPA.

Матеріали та методи

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» за період з 2018 по 2020 рік був проведений генетичний аналіз для виявлення мутацій в гені AIP та з метою верифікації FIPA. Дослідження проведене в генетичній лабораторії Університетської клініки м. Льєж (Бельгія) в рамках міжнародного договору про співробітництво (керівник клініки Centre Hospitalier Universitaire de Liege, Centre de Genetique Prof. A. Beckers).

Були обстежені 26 хворих (19 жінок і 7 чоловіків), у яких акромегалія була діагностована в підлітковому або молодому віці. Дизайн дослідження, інформація для хворого і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті й ухвалені комісією з питань етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 8 від 04.02.2020 р.). Рішення про участь у дослідженні хворі приймали самостійно і добровільно, що підтверджували підписом у інформованій згоді. Обстеження включало: ретельний анамнез життя, хвороби, сімейний анамнез, у тому числі складання родоводів, клінічне та лабораторне обстеження. Діагноз сформульований згідно з Рекомендаціями Європейського суспільства ендокринологів (ESE, 2018) [51] з урахуванням клінічних ознак захворювання, результатів гормонального дослідження: ІФР-1 вище вікової норми для осіб даної статі, відсутність пригнічення СТГ в пероральному тесті толерантності до глюкози (ПТТГ)

(СТГ_{ПТТГ} > 1 нг/мл). Визначення рівня гормонів проводили імуоферментним методом на автоматичному аналізаторі StatFax 2100 (Awareness Technology, США). Для визначення концентрації ІФР-1 (нг/мл), рівнів СТГ (нг/мл) використовували комерційні набори реактивів фірми ELISA (DRG Diagnostics, США).

Аденому гіпофіза верифікували за допомогою магнітно-резонансної томографії, яку проводили на томографі Siemens Magnetom Impact з напруженням магнітного поля 1,5 Тл з використанням поверхневої катушки для голови. За необхідністю проводили болюсне внутрішньовенне контрастування парамагнітним засобом «Магневіст» («Schering AG», Німеччина) із розрахунку 0,6 мл/кг. Мікроаденому гіпофіза реєстрували за діаметром утворення ≤ 10 мм, макроаденому — 11–30 мм і гігантську аденому — > 30 мм.

Для визначення генетичної детермінованості щодо розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза та диференційної діагностики синдромів FIPA та MEN1 методом секвенування (MLPA — Ligation-dependent Probe Amplification) було проведено дослідження генів (MLPA, P244-C1) за участю екзонів 1–6 MEN1, (MLPA, P017-D1) AIP.

Результати

Дані щодо генетичного аналізу в обстежених хворих наведені в табл. 3. Серед обстежених тільки у двох осіб були визначені мутації гена AIP. В одного хворого (ІН 4) генетичний скринінг на мутацію гена MEN1 був негативним, і жодних клінічних симптомів, що свідчать про синдром Мак-К'юна — Олбрайта, не було продемонстровано. Варіант гетерозиготного місенсу с.714С>G (р.Cys238Trp) виявлений у гені AIP. Цей ана-

Таблиця 2. Клінічні ознаки пацієнтів з сімейними синдромами за участю PAs [30]

Синдром	Ген	Ознаки
Сімейні ізольовані аденоми гіпофіза	AIP (15–30 % випадків)	Наявність принаймні двох членів родини з аденомами гіпофіза, або з одним функціональним статусом (гомологічним), або з різним (гетерогенним), без позагіпофізних знахідок
MEN типу 1	MEN1	Автосомно-домінантний синдром, що проявляється множинними ендокринними новоутвореннями, включаючи аденоми передньої долі гіпофіза, гіперпаратиреоз, ентеропанкреатичні пухлини, нейроендокринні пухлини та ін.
MEN типу 2A/2B	RET	Автосомно-домінантні синдроми, що представляють медулярний рак щитоподібної залози (MEN2A/B), феохромоцитому (MEN2A/B), гіперпаратиреоз (MEN2A), гангліоневроми слизової оболонки (MEN2B) та рідкісна поява аденоми гіпофіза
MEN типу 4	CDKN1B	Автосомно-домінантний MEN1-подібний синдром без генетичного підтвердження дефекту гена MEN1
Синдром Мак-К'юна — Олбрайта	GNAS	Класична тріада: множинна фіброзна остеодисплазія, макули кольору кави з молоком та передчасне статеве дозрівання. Додатковими ознаками є надлишок GH, гіпертиреоз, синдром Кушинга у новонароджених та гіпофосфатемія
Комплекс Карні	PRKAR1A	Автосомно-домінантний синдром, що представляє поєднання серцевих і шкірних міксом, плямистої пігментації шкіри та ендокринну гіперфункцію, включаючи аденоми передньої долі гіпофіза та АСТН-незалежний синдром Кушинга, пухлини молочної залози та яєчок, вузли щитоподібної залози, псаммоматозні меланотичні шванноми та остеоахондроми
ЗР-асоціація	SDHx, VHL, MEN1, RET та MAX	Поєднання аденоми гіпофіза, феохромоцитом та/або парагангліоми
Акрогігантизм (Х-зчеплений)	GPR101	Гіперсекреція GH з появою клінічних симптомів у більшості випадків у віці до 2 років

Примітки: MEN — множинна ендокринна неоплазія; GH — гормон росту; АСТН — кортикотропін.

ліз гена AIP сумісний з генетичною схильністю до аде- ном гіпофіза. У нащадків даного пацієнта 50 % шансів успадкувати цей варіант.

Особливостями цього клінічного випадку є поява гігантської аденоми гіпофіза в дитинстві, ймовірно, у віці 12 років, після черепно-мозкової травми; швидкий прояв клінічних ознак із переважним ураженням опорно-рухового апарату; патологічний ріст і розвиток класичного гіпофізарного гігантизму; утворення гігантської аденоми гіпофіза протягом короткого періоду часу (ймовірно, протягом трьох років), відносна резистентність до лікування аСС; генетична схильність до аденом гіпофіза, про що свідчить наявність рідкісної мутації в гені AIP. Ця мутація дуже рідко зустрічається в популяційних базах даних [52, 53]. Варіант тієї самої амінокислоти, p.Cys238Tyr, був описаний як патогенний для втрати функції для місенс AIPmut (мутації гена білка (AIP), що взаємодіє з білком арильних вуглеводневих рецепторів (AIPmut)) в аденомах гіпофіза [54].

В іншій хворобі (ІН 6) з діагнозом «синдром множинної ендокринної неоплазії, тип 1 (синдром Вермера): інсулінома, дві аденоми прищитоподібних залоз, первинний гіперпаратиреоз» встановлений варіант гетеро-

зиготного місенсу с.134A>G (p.Glu45Gly), що був виявлений у гені *MEN1*. Варіант с.134A>G (p.Glu45Gly), клас 4, ймовірно, є патогенним [55]. Поширеність цього варіанта в загальній популяції невідома, тому він є дуже рідкісним.

З іншого боку, про таку мутацію в пацієнтів з первинним неспадковим гіперпаратиреозом [56, 57], множинними ураженнями прищитоподібної залози [58] та безсимптомною пухлиною підшлункової залози [59] неодноразово повідомлялося в літературі. Цей варіант був більш детально вивчений у японській родині, де була продемонстрована косегрегація між симптомами та варіантом у 12 членів родини з синдромом МЕН-1 [60].

Особливостями цього клінічного випадку є поява перших клінічних симптомів захворювання у жінки в молодому віці (25 років), через один тиждень після фізіологічних пологів, швидке прогресування захворювання — розвиток гіпоглікемічних станів (глікемія натще в діапазоні від 1,2 до 3,4 ммоль/л; постпрандіальна глікемія — від 2,5 до 3,0 ммоль/л; глікований гемоглобін — 3,6 %); біохімічне, гормональне та УЗД підтвердження наявності первинного гіперпаратиреозу (гіперкальціємія, гіпофосфатемія, підвищення рівня

Таблиця 3. Клініко-генетична характеристика обстежених хворих

ІН	Стать	Вік появи перших клінічних ознак	Вік на момент діагностики	Розмір пухлини	Рівень СТГ на момент діагностики, нг/мл	Сімейна обтяженість	Ген (MLPA, P244-C1) MEN1	Ген (MLPA, P017-D1) AIP
1	Ж	35	44	Макро	14,3	—	—	—
2	Ж	12	12	Мікро	1,15	—	—	—
3	Ч	16	34	Макро	48	—	—	—
4	Ч	14	18	Гігант	316	—	—	Cys238Tyr
5	Ч	12	12	Макро	15	—	—	—
6	Ж	25	27	МЕН	8	—	Glu45Gly	—
7	Ж	15	21	Мікро	32	—	—	—
8	Ж	30	37	Мікро	45	+	—	—
9	Ч	34	39	Макро	12	—	—	—
10	Ч	39	39	Макро	21	—	—	—
11	Ч	21	22	Макро	58	—	—	—
12	Ж	37	40	Макро	7	+	—	—
13	Ж	41	46	Мікро	14	—	—	—
14	Ч	18	20	Мікро	6,0	—	—	—
15	Ч	36	37	Макро	242	—	—	—
16	Ж	27	29	Макро	35,44	—	—	—
17	Ж	37	38	Макро	32	+	—	—
18	Ж	13	13	Макро	31,68	—	—	—
19	Ж	32	44	Макро	8,3	—	—	—
20	Ж	33	38	Макро	15,1	—	—	—
21	Ж	33	34	Макро	26,1	—	—	—
22	Ж	35	39	Макро	11,5	—	—	—
23	Ч	38	39	Мікро	3,64	—	—	—
24	Ж	37	39	Макро	106	—	—	—
25	Ж	41	51	Макро	47,28	—	—	—
26	Ж	15	19	Макро	325	—	—	—

Примітки: ІН — індивідуальний номер пацієнта; МЕН 1 — синдром множинної ендокринної неоплазії; мікро — мікроаденома; макро — макроаденома; гігант — гігантська аденома; Ж — жіноча стать; Ч — чоловіча стать.

паратгормону більше ніж втричі (209,7 пг/мл) порівняно з нормальними значеннями; нормоінсулінемія при наявності інсуліноми, що підтверджено даними гістологічного дослідження операційного матеріалу. Також клінічний діагноз був підтверджений результатами генетичного обстеження.

Обговорення

Останнім часом досягнуті значні успіхи в галузі патології пухлин гіпофіза. Як і при багатьох інших ендокринних пухлинах, за останні кілька років була визнана роль зародкових і соматичних мутацій в низці синдромальних або несиндромальних станів зі схильністю гіпофіза до розвитку пухлин. До них відносяться виявлення нових зародкових варіантів у пацієнтів з сімейними або спорадичними пухлинами гіпофіза і встановлення нових нозологічних варіантів, ідентифікованих за допомогою секвенування наступного покоління [16, 51, 54]. Передові методи дозволили дослідити епігенетичні механізми, опосередковані метилюванням ДНК, модифікаціями гістонів і некодуючими РНК — мікроРНК, довгі некодуючі РНК і кільцеві РНК. Ці механізми можуть впливати на формування, ріст і інвазію пухлини. У той час як генетичні й епігенетичні механізми часто порушують аналогічні шляхи, такі як регуляція клітинного циклу, в гіпофізі пухлини мало перетинаються між генами, зміненими зародковими, соматичними і епігенетичними механізмами [54]. Взаємодію між цими складними механізмами, що зумовлюють пухлиноутворення, найкраще вивчати в нових мультиомічних дослідженнях [15]. Функціональна оцінка мутацій AIP узгоджується з роллю супресора пухлини для AIP та його участю в патогенезі FIPA. Аномальна експресія та субклітинна локалізація AIP у спорадичних аденомах гіпофіза свідчать про розладну регуляцію цього білка під час туморогенезу [53]. В оригінальному дослідженні мутацій AIP та пухлин гіпофіза фінська мутація-засновник p.Q14X і мутація сайту сплайсингу IVS3–1G>A становили значну частку популяційних хворих на акромегалію, особливо діагностованих у ранньому віці (6 із 15 осіб віком < 35 років при постановці діагнозу) [61]. З того часу встановлено, що молодий вік при виникненні/діагностиці є характерною особливістю AIP-залежних аденом гіпофіза [16].

Серед великих гетерогенних міжнародних популяцій хворих з аденомою гіпофіза мутації AIP зазвичай відбуваються рідко (0–3,6 %), про що свідчить вивчення випадкової вибірки FIPA — автосомно-домінантного захворювання з низькою пенетрантністю [62–64]. Родини FIPA можна розділити на дві окремі групи за генетичними і фенотиповими ознаками. Пацієнти з мутаціями в гені AIP характеризуються розвитком соматотрофних або лактотрофних макроаденом, тоді як в іншій, більш численній групі FIPA причинно-наслідкові гени не встановлені. У цій групі маніфестація росту аденоми відбувається в більш старшому віці, і такі пухлини характеризуються гіперсекрецією не тільки СТГ та/або ПРЛ, але й інших тропних гормонів. Пацієнтів молодого віку без вірогідного сімейного анамнезу з макроаденомою також можна ідентифікувати за мутацією AIP зародкової лінії [61].

Мутації або делеції зародкової лінії в гені AIP виликають аденоми гіпофіза при FIPA, а також у пацієнтів дитячого, підліткового або молодого віку, у пацієнтів з гігантизмом і, потенційно, в осіб з апоплексією гіпофіза, що розвилася в молодому віці. Аденоми гіпофіза, пов'язані з мутацією AIP, — це, частіше за все, вже на момент першої діагностики макроаденоми з екстенсивним ростом, що виникають в молодому віці, і більшість із них — соматотропіноми, які відносно резистентні до лікування aCC [10, 65].

Висновки

Аналіз літератури та власні спостереження дозволяють зробити висновок, що проведення генетичного аналізу є доцільним у хворих дитячого та молодого віку або в осіб, у яких СТГ-секретуюча макро-/гігантська аденома гіпофіза була діагностована в молодому віці (до 35 років) незалежно від родинної обтяженості щодо аденом гіпофіза.

У хворих з обтяженою спадковістю генетичний аналіз доцільно проводити для виявлення FIPA та прогнозування подальшого перебігу захворювання й ефективності лікування. У будь-якому разі наявність генетичного банку даних хворих на акромегалію дозволить визначити особливості мутації гена AIP та тип успадкування в пацієнтів української популяції, виявити спорадичні форми та зробити вагомий внесок у вивчення орфанних ендокринних захворювань у світі.

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

Додаткова інформація. Дослідження проведене в генетичній лабораторії Університетської клініки м. Льєж (Бельгія) в рамках міжнародного договору про співробітництво (керівник клініки Centre Hospitalier Universitaire de Liege, Centre de Genetique Prof. A. Beckers). Роботу виконано в рамках НДР «Розробка методології скринінгу гормонально активних пухлин гіпофіза з урахуванням їх клініко-генетичних особливостей» НАМН 03.18, номер держреєстрації 0117U007186.

Список літератури

1. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A., Karavitaki N. *Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary.* 2017. 20(1). 4–9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
2. Maione L., Chanson P. *National acromegaly registries. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 33(2). 101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
3. Khyzhnyak O., Mikityuk M., Guk M., Nikolaiev R., Gogitidze T. *Clinical and hormonal features of acromegaly in patients from a Ukrainian neuroendocrinology centre. Probl. Endocr. Pathol.* 2019. 2. 119–130. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.17.
4. Gao M., Zhu B., Xu Z., Liu S., Liu J., Zhang G., Gao Y. et al. *Association between acromegaly and a single nucleotide polymorphism (rs2854744) in the IGFBP3 gene. BMC Med. Genet.* 2018. 19(1). 182. doi: 10.1186/s12881-018-0698-2.
5. Sapochnik M., Nieto L.E., Fuertes M., Arzt E. *Molecular mechanisms underlying pituitary pathogenesis. Biochem. Genet.* 2016. 54(2). 107–19. doi: 10.1007/s10528-015-9709-6.

6. Rostomyan L., Daly A.F., Petrossians P., Nachev E., Lila A.R., Lecoq A., Lecumberri B. et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr. Relat. Cancer*. 2015. 22(5). 745-57. doi: 10.1530/ERC-15-0320.
7. Nikolaiev R., Standel S., Khyzhnyak O., Mikityuk M., Manska K. Features of hereditary aptitude to the development of the pituitary adenoma according to the data of the Ukrainian neuroendocrinological center. *Probl. Endocr. Pathol.* 2020. 3. 71-80. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.09.
8. Iacovazzo D., Hernández-Ramírez L.C., Korbonits M. Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2017. 12(2). 143-153. doi: 10.1080/17446651.2017.1306439.
9. Hernández-Ramírez L.C., Korbonits M. *Familial pituitary adenomas. Pituitary Disorders: Diagnosis and Management*. 1st ed. John Wiley & Sons. 2013. 87-110.
10. Verges B., Boureille F., Goudet P., Murat A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(2). 457-65. doi: 10.1210/jc.87.2.457.
11. Horvath A., Stratakis C.A. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008. 9(1). 1-11. doi: 10.1007/s11154-007-9066-9.
12. Hernández-Ramírez L.C., Gabrovská P., Dénes J., Stals K., Trivellin G., Tilley D., Ferrau F. et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(9). E1242-54. doi: 10.1210/jc.2015-1869.
13. Daly A.F., Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015. 44(1). 19-25. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.002.
14. Chahal H.S., Chapple J.P., Frohman L.A., Grossman A.B., Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol. Metab.* 2010. 21(7). 419-27. doi: 10.1016/j.tem.2010.02.007.
15. Nadhamuni V.S., Korbonits M. Novel Insights into Pituitary Tumorigenesis: Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Endocr. Rev.* 2020. 41(6). 821-846. doi: 10.1210/endrev/bnaa006.
16. Beckers A., Aaltonen L.A., Daly A.F., Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr. Rev.* 2013. 34(2). 239-77. doi: 10.1210/er.2012-1013.
17. Gadelha M.R., Trivellin G., Hernández Ramírez L.C., Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Front. Horm. Res.* 2013. 41. 111-40. doi: 10.1159/000345673.
18. Feki M.M., Mnif F., Kamoun M., Charfi N., Rekik N., Naceur B.B., Mnif L. et al. Ectopic secretion of GHRH by a pancreatic neuroendocrine tumor associated with an empty sella. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011. 72(6). 522-5. doi: 10.1016/j.ando.2011.06.002.
19. Biswal S., Srinivasan B., Dutta P., Ranjan P., Vaiphei K., Singh R.S., Thingnam S.S. Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *Ann. Thorac. Surg.* 2008. 85(1). 330-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.072.
20. Mankin H.J., Jupiter J., Trahan C.A. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (N Y)*. 2011. 6(1). 18-26. doi: 10.1007/s11552-010-9302-8.
21. Vandevas S., Tichomirowa M.A., Zacharieva S., Daly A.F., Beckers A. Genetic factors in the development of pituitary adenomas. *Endocr. Dev.* 2010. 17. 121-133. doi: 10.1159/000262534.
22. Borson-Chazot F., Garby L., Raverot G., Claustat F., Raverot V., Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2012. 73(6). 497-502. doi: 10.1016/j.ando.2012.09.004.
23. Boikos S.A., Stratakis C.A. Carney complex: Pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology*. 2006. 83(3-4). 189-99. doi: 10.1159/000095527.
24. Raverot G., Arnous W., Calender A., Trouillas J., Sassolas G., Bornaud C., Pugeat M. et al. Familial pituitary adenomas with a heterogeneous functional pattern: clinical and genetic features. *J. Endocrinol. Invest.* 2007. 30(9). 787-90. doi: 10.1007/BF03350819.
25. You C., Qiao F., Jiang S., Xiao A. Growth hormone secreting pituitary adenoma associated with Rathke's cleft cyst. *Neurol. India*. 2012. 60(3). 310-1. doi: 10.4103/0028-3886.98521.
26. Phillips J.D., Yeldandi A., Blum M., Hoyos A. Bronchial carcinoid secreting insulin-like growth factor-1 with acromegalic features. *Ann. Thorac. Surg.* 2009. 88(4). 1350-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.02.042.
27. Caimari F., Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin. Cancer. Res.* 2016. 22(20). 5030-5042. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0452.
28. Pepe S., Korbonits M., Iacovazzo D. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: genetic and molecular aspects. *J. Endocrinol.* 2019. 240(2). R21-R45. doi: 10.1530/JOE-18-0446.
29. Tatsi C., Stratakis C.A. The Genetics of Pituitary Adenomas. *J. Clin. Med.* 2019. 9(1). 30. doi: 10.3390/jcm9010030.
30. Özcan-Kara P., Mahmoudian B., Erbas B., Erbas T. McCune-Albright syndrome associated with acromegaly and bipolar affective disorder. *Eur. J. Intern. Med.* 2007. 18(8). 600-2. doi: 10.1016/j.ejim.2007.02.030.
31. Sung H.S., Yoon H.D., Shon H.S., Kim H.T., Choi W.Y., Seo C.J., Lee J.H. A case of McCune-Albright syndrome with associated multiple endocrinopathies. *Korean J. Intern. Med.* 2007. 22(1). 45-50. doi: 10.3904/kjim.2007.22.1.45.
32. Collins M.T., Singer F.R., Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskelatal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2012. 7(suppl. 1). S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S4.
33. Salenave S., Boyce A.M., Collins M.T., Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(6). 1955-69. doi: 10.1210/jc.2013-3826.
34. Zatelli M.C., Tagliati F., Ruvo M.D., Castermans E., Cavazzini L., Daly A.F., Ambrosio M.R. et al. Deletion of exons 1-3 of the MEN1 gene in a large Italian family causes the loss of menin expression. *Fam. Cancer*. 2014. 13(2). 273-80. doi: 10.1007/s10689-014-9702-y.
35. Kamilaris C.D.C., Stratakis C.A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. 10. 339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339.
36. Lemos M.C., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum. Mutat.* 2008. 29(1). 22-32. doi: 10.1002/humu.20605.
37. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P.R., Melmed S. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(9). 2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
38. Espiard S., Bertherat J. Carney complex. *Front. Horm. Res.* 2013. 41. 50-62. doi: 10.1159/000345669.
39. Cazabat L., Ragazzon B., Groussin L., Bertherat J. PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary*. 2006. 9(3). 211-9. doi: 10.1007/s11102-006-0266-1.

40. Schamun M.B.B., Correa R., Graffigna P., Miguel V., Day P.F. Carney complex review: Genetic features. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2018. 65(1). 52-59. doi: 10.1016/j.endinu.2017.09.006.
41. Matyakhina L., Pack S., Kirschner L.S., Pak E., Manan P., Jaikumar J., Taymans S.E. et al. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in carney complex tumours. *J. Med. Genet.* 2003. 40(4). 268-77. doi: 10.1136/jmg.40.4.268.
42. Forlino A., Vetro A., Garavelli L., Ciccone R., London E., Stratakis C.A., Zuffardi O. PRKACB and Carney complex [Text]. *N. Engl. J. Med.* 2014. 13. 370(11). 1065-7. doi: 10.1056/NEJMc1309730.
43. Stratakis C.A., Kirschner L.S., Carney J.A. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86(9). 4041-6. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903.
44. Roy A.N.S., Radin M., Sarabi D., Shaoulia E. Familial recurrent atrial myxoma: Carney's complex. *Clin. Cardiol.* 2011. 34(2). 83-6. doi: 10.1002/clc.20845.
45. Kamilaris C.D.C., Fauze F.R., Voutetakis A., Stratakis C.A. Carney Complex. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019. 127(2-03). 156-164. doi: 10.1055/a-0753-4943.
46. Malicka J., Świrski J., Nowakowski A. Familial acromegaly — case study of two sisters with acromegaly. *Endokrynol. Pol.* 2011. 62(6). 554-7.
47. Beckers A., Daly A.F. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. 157(4). 371-82. doi: 10.1530/EJE-07-0348.
48. Aaltonen L.A. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein and acromegaly. *Horm. Res.* 2007. 68(suppl. 5). 127-31. doi: 10.1159/000110607.
49. Rostomyan L., Beckers A. Screening for genetic causes of growth hormone hypersecretion. *Growth Horm. IGF Res.* 2016. 30-31. 52-57. doi: 10.1016/j.gthr.2016.10.004.
50. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H., Strasburger C.J. et al. Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14(9). 552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
51. Leontiou C.A., Gueorguiev M., Spuy J., Quinton R., Lolli F., Hassan S., Chahal H.S. et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(6). 2390-401. doi: 10.1210/jc.2007-2611.
52. Igreja S., Chahal H.S., King P., Bolger G.B., Srirangalingam U., Guasti L., Chapple J.P. et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum. Mutat.* 2010. 31(8). 950-60. doi: 10.1002/humu.21292.
53. Hernández-Ramírez L.C., Martucci F., Morgan R.M.L., Trivellin G., Tilley D., Ramos-Guajardo N., Iacovazzo D. et al. Rapid Proteasomal Degradation of Mutant Proteins Is the Primary Mechanism Leading to Tumorigenesis in Patients With Missense AIP Mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(8). 3144-54. doi: 10.1210/jc.2016-1307.
54. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015. 17(5). 405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
55. Starker L.F., Akerström T., Long W.D., Delgado-Verdugo A., Donovan P., Udelsman R., Lifton R.P. et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRP2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm. Cancer.* 2012. 3(1-2). 44-51. doi: 10.1007/s12672-011-0100-8.
56. Pardi E., Borsari S., Saponaro F., Bogazzi F., Urbani C., Mariotti S., Pigliaru F. et al. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PLoS One.* 2017. 16. 12(10). e0186485. doi: 10.1371/journal.pone.0186485.
57. Kihara M., Miyauchi A., Ito Y., Yoshida H., Miya A., Kobayashi K., Takamura Y. et al. MEN1 gene analysis in patients with primary hyperparathyroidism: 10-year experience of a single institution for thyroid and parathyroid care in Japan. *Endocr. J.* 2009. 56(5). 649-56. doi: 10.1507/endocrj.k08e-265.
58. Sato M., Kihara M., Nishitani A., Murao K., Kobayashi S., Miyauchi A., Takahara J. Large and asymptomatic pancreatic islet cell tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1-Endocrine. 2000. 13(3). 263-6. doi: 10.1385/ENDO:13:3:263.
59. Miyauchi A., Sato M., Matsubara S., Ohye H., Kihara M., Matsusaka K., Nishitani A. et al. A family of MEN1 with a novel germline missense mutation and benign polymorphisms. *Endocr. J.* 1998. 45(6). 753-9. doi: 10.1507/endocrj.45.753.
60. Vierimaa O., Georgitsi M., Lehtonen R., Vahteristo P., Kokko A., Raitila A., Tuppurainen K. et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the gene. *Science.* 2006. 312(5777). 1228-30. doi: 10.1126/science.1126100.
61. Iwata T., Yamada S., Mizusawa N., Golam H.M., Sano T., Yoshimoto K. The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007. 66(4). 499-502. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02758.x.
62. Korbonits M., Storr H., Kumar A.V. Familial pituitary adenomas — who should be tested for AIP mutations? *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012. 77(3). 351-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04445.x.
63. Personnier C., Cazabat L., Bertherat J., Gaillard S., Souberbielle J.C., Habrand J.L., Dufour C. et al. Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review. *Horm. Res. Paediatr.* 2011. 75(6). 392-402. doi: 10.1159/000327831.
64. Joshi K., Daly A.F., Beckers A., Zacharin M. Resistant Paediatric Somatotropinomas due to AIP Mutations: Role of Pegvisomant. *Horm. Res. Paediatr.* 2018. 90(3). 196-202. doi: 10.1159/000488856.

Отримано/Received 05.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

Roman Nikolaiev, Research Fellow, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 0958285235@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2452-8224>

Liliya Rostomyan, MD, Research fellow (Endocrinology), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège Université, Liège, Belgium; <https://orcid.org/0000-0003-3784-2132>

Albert Beckers, Professor, Chief, Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège Université, Liège, Belgium; <https://orcid.org/0000-0001-6351-1367>

Oksana Khyzhnyak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oksana210562@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4541-5248>

Miroslava Mykytyuk, MD, PhD, DSc, Prof., Deputy Director, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: myroslavamk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6169-7628>

Yurii Karatchentsev, MD, PhD, DSc, Prof., Director at the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: admin@ipep.com.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>

Vadim Khaziev, MD, PhD, DSc, Head of the Department of surgical endocrinology and gynecology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: khaziev6544@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1721-0381>

R. Nikolaiev¹, L. Rostomyan², A. Beckers², O. Khyzhnyak^{1,3}, M. Mykytyuk^{1,3}, Yu. Karatchentsev^{1,3}, V. Khaziev¹

¹ V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, the National Academy of Medical Sciences, Department of Clinical Endocrinology, Kharkiv, Ukraine

² Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège Université, Liège, Belgium

³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Educations, Kharkiv, Ukraine

Modern views on the genetic determinism of GH-secreting pituitary adenomas (literature review and own data)

Abstract. Background. This article presents a review of the current literature on the role of the genetic component in the etiology and pathogenesis of hormone-active pituitary adenomas secreting growth hormone (GH) and clinically manifesting by acromegaly and/or gigantism (multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1), McCune-Albright syndrome, Carney complex, X-linked acro-gigantism (X-LAG), familial isolated pituitary adenoma — FIPA). **Materials and methods.** To identify mutations in the AIP gene and to verify FIPA, 26 patients of the Ukrainian population (19 women and 7 men) were examined in whom acromegaly was diagnosed in adolescence or young age, and genetic analysis was performed. To determine the genetic determinism in the development of GH-secreting pituitary adenoma and differential diagnosis of FIPA and MEN-1 syndromes by sequencing method (MLPA — ligation-dependent probe amplification), the genes MLPA, P244-C1 were studied involving exons 1–6 MEN1 gene, (MLPA, P017-D1) AIP gene. **Results.** Among those examined, only two patients had AIP gene mutations. In one patient, genetic screening for MEN1 gene mutation was negative and no clinical symptoms suggestive of McCune-Albright syndrome were detected. A variant hetero-

zygous missense c.714C>G (p.Cys238Trp) was found in the AIP gene. This AIP gene assay is compatible with a genetic predisposition to develop pituitary adenoma. The offspring of this patient has a 50% chance of inheriting this variant, acromegaly, hypersomatotropinemia, MEN-1 syndrome, familial isolated pituitary adenoma. Another patient was diagnosed with MEN syndrome type 1 (Wermer syndrome): insulinoma, parathyroid gland adenomas (2), primary hyperparathyroidism with a heterozygous c.134A>G variant (p.Glu45Gly) found in the MEN1 gene. The presence of the c.134A>G (p.Glu45Gly) class variant 4 is likely to be pathogenic. The prevalence of this variant in the general population is unknown, so it is very rare. **Conclusions.** The genetic analysis is appropriate in pediatric and young patients or those with GH-secreting macro/giant pituitary adenoma diagnosed at a young age (under 35), regardless of family history. In patients with a history of a disease, genetic analysis is recommended in any case to identify FIPA and to predict the further course of the disease and the effectiveness of treatment with somatostatin analogues.

Keywords: acromegaly; hypersomatotropinemia; MEN-1 syndrome; familial isolated pituitary adenoma; genetic analysis

Николаев Р.С.¹, Ростомьян Л.², Беккерс А.², Хижняк О.О.^{1,3}, Микитюк М.Р.^{1,3}, Караченцев Ю.И.^{1,3}, Хазиев В.В.¹

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

² Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège Université, Liège, Belgium

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Современные взгляды на генетическую детерминированность СТГ-секретирующих аденом гипофиза (обзор литературы и собственные данные)

Резюме. Актуальность. В работе представлен обзор современных данных литературы о роли генетической составляющей в этиологии и патогенезе гормонально активной аденомы гипофиза, секретирующей соматотропный гормон (СТГ), клиническими проявлениями которой являются синдром акромегалии и/или гигантизма — синдром множественной эндокринной неоплазии 1 (МЭН-1), синдром Мак-Кьюна — Олбрайта, комплекс Карни, акрогигантизм (Х-сцепленный), семейная изолированная аденома гипофиза (FIPA). **Материалы и методы.** Для выявления мутаций в гене AIP и с целью верификации FIPA были обследованы 26 больных украинской популяции (19 женщин и 7 мужчин), у которых акромегалия была диагностирована в подростковом или молодом возрасте, и проведен генетический анализ. Для определения генетической детерминированности в развитии СТГ-секретирующей аденомы гипофиза и дифференциальной диагностики синдромов FIPA и МЭН-1 методом секвенирования (MLPA — Ligation-dependent Probe Amplification) было проведено исследование генов (MLPA, P244-C1) с участием экзонов 1–6 MEN1, (MLPA, P017-D1) AIP. **Результаты.** Среди обследованных только у двоих больных были выявлены мутации гена AIP. У одного больного генетический скрининг на мутацию гена MEN1 был отрицательным, и никаких клинических симптомов, свидетельствующих о син-

дроме Мак-Кьюна — Олбрайта, не было выявлено. Вариант гетерозиготного миссенса c.714C>G (p.Cys238Trp) обнаружен в гене AIP. Этот анализ гена AIP совместим с генетической предрасположенностью к развитию аденомы гипофиза. У потомков данного пациента 50 % шансов унаследовать этот вариант. У другой больной с диагнозом «синдром МЭН типа 1 (синдром Вермера): инсулинома, аденомы паращитовидных желез (2), первичный гиперпаратиреоз» установлен вариант гетерозиготного миссенса c.134A>G (p.Glu45Gly), который был выявлен в гене MEN1. Вариант c.134A>G (p.Glu45Gly), класс 4, вероятно, патогенный. Распространенность этого варианта в общей популяции неизвестна, поэтому он очень редок. **Выводы.** Проведение генетического анализа целесообразно у больных детского и молодого возраста или у лиц, у которых СТГ-секретирующая макро-/гигантская аденома гипофиза была диагностирована в молодом возрасте (до 35 лет) независимо от семейного анамнеза. У больных с отягощенной наследственностью генетический анализ целесообразно проводить в любом случае для выявления FIPA и прогнозирования дальнейшего течения заболевания и эффективности лечения аналогами соматостатина.

Ключевые слова: акромегалия; гиперсоматотропинемия; синдром МЭН-1; семейная изолированная аденома гипофиза; генетический анализ

ВІТАГАМА® D₃ 5600

1 таблетка на тиждень!¹

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму²
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів²
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему²

ВІТАГАМА® D₃ 5600

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток = 33,6 г (г)



НОВИНКА!

WÖRWAG
PHARMA

1. Листок-вкладиш до використання для споживача Вітагама® D₃ 5600.
2. В. Поворознюк, П. Плудовскі. Дефіцит та недостатність вітаміну D:
епідеміологія, діагностика та лікування.

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА® D₃ 5600. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 5600 міжнародних одиниць [IU] вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** 1 таблетка містить 5600 міжнародних одиниць [IU] вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічній реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнезії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендації до застосування:** **дорослим:** приймають 1 таблетку раз на тиждень. Вітагама® D₃ 5600 споживається під час будь-якого прийому їжі з достатньою кількістю води, без розжовування. Тривалість прийому залежить від рівня вітаміну D у крові. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні проконсультуватися з лікарем. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.



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



НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



Дізнайтеся більше на сайті
vitagamma.com.ua

Коморбидность при сахарном диабете 1-го и 2-го типа, витамин D в системе мониторинга

Резюме. Актуальность. Актуальность проблемы коморбидности при сахарном диабете (СД) обусловлена наблюдаемым постарением населения и значительным ростом распространенности СД, особенно среди лиц старшей возрастной группы, а также тем фактом, что СД сам по себе является коморбидной патологией. **Цель исследования:** установить частоту и структуру коморбидных состояний у больных СД 1-го и 2-го типа при использовании командной системы мониторинга, исследовать обеспеченность больных витамином D, а также проанализировать по данным опубликованных мета-анализов потенциальную способность витамина D положительно влиять на наиболее частую коморбидную патологию у больных СД. **Материалы и методы.** У 42 женщин с СД (15 с СД 1-го типа и 27 с СД 2-го типа) проанализированы частота и структура коморбидности, установленные в условиях командной стратегии ведения больных. Исследован уровень 25(OH)D в крови иммуноферментным методом с помощью иммунотеста на анализаторе Modular Analytics E170. **Результаты.** В рассмотренных группах средний возраст женщин был достоверно выше при СД 2-го типа по сравнению с СД 1-го типа ($56,67 \pm 3,03$ года против $33,80 \pm 2,59$ года; $p < 0,01$). При этом коморбидная патология при СД 1-го типа выявлена по 12 из 15 рассмотренных патологических состояний, а при СД-2 — по всем 15. При СД 1-го типа достоверно чаще выявляли нейропатию (100 против 77,8 %; $p < 0,05$), ретинопатию (100 против 55,6 %; $p < 0,01$), а при СД 2-го типа — гипертоническую болезнь (77,8 против 20 %; $p < 0,001$); ожирение (55,62 против 0 %), патологию печени (33,8 против 0 %). В обеих группах имела место высокая частота кардиопатии (100 % при СД-1 против 88,9 % при СД-2), энцефалопатии (80 против 88,9 %), тиреоидной патологии (60 против 77,8 %). Среднее число коморбидных состояний достоверно преобладало при СД 2-го типа ($8,56 \pm 2,19$ против $7,0 \pm 0,9$; $p < 0,05$). Уровень витамина D в крови был снижен при обоих типах СД, при этом у женщин с СД 2-го типа он соответствовал недостаточности, а при СД 1-го типа — дефициту ($19,55 \pm 1,80$ против $28,98 \pm 1,20$; $p < 0,001$). **Выводы.** Использование командной стратегии обследования позволило установить, что у женщин с СД 1-го и 2-го типа имеет место омоложение возрастных цензов значительного роста числа коморбидной патологии. При СД 2-го типа темпы роста числа коморбидных состояний выше, чем при СД 1-го типа. У них даже при достоверно меньшей длительности СД число коморбидных состояний достоверно выше. СД 1-го типа у женщин сопровождается дефицитом витамина D, а СД 2-го типа — недостаточностью. При этом на сегодня нет окончательного понимания, является ли недостаток витамина D фактором риска СД или СД сопровождается снижением уровня витамина D. Понимание этого вопроса позволит определить оптимальные сроки профилактического назначения витамина D.

Ключевые слова: сахарный диабет; коморбидные состояния; командная стратегия обследования; витамин D

Введение

Значительное постарение населения обусловило актуальность проблемы коморбидности. Особый интерес к проблеме со стороны эндокринологов связан, с одной стороны, со значительным ростом распространенности сахарного диабета (СД), особенно среди лиц старшей возрастной группы, а с другой — тем фактом, что СД сам по себе является коморбидной патологией.

Наличие коморбидности, естественно, ведет к полипрагмазии, а на этом фоне — к повышению частоты побочных эффектов терапии, в т.ч. за счет неблагоприятного межлекарственного взаимодействия. В качестве одного из вариантов преодоления указанных осложнений терапии сегодня предлагается поиск препаратов, обладающих широким спектром действия и не вызывающих существенных осложнений. Есть мнение, что одним из таких препаратов может быть витамин D [1].

Фундаментальными исследованиями установлено, что биологические эффекты витамина D осуществляются через взаимодействие с его рецептором (VDR). Существует несколько сотен генов, экспрессию которых регулируют VDR и которые кодируют белки, опосредующие сложные молекулярные эффекты витамина D [2, 3].

Однако следует отметить, что при понимании важности проблемы и значительной исследовательской активности относительно коморбидности остается целый ряд нерешенных вопросов. В частности, не отрегулированы организационные подходы, направленные на оптимизацию медицинской помощи таким пациентам, не до конца изучены вопросы эпидемиологии коморбидной патологии, пути повышения эффективности ее терапии и профилактики.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты и структуры коморбидной патологии у больных СД 1-го и 2-го типа при использовании командной системы мониторинга обеспеченности витамином D в группах таких больных, а также анализ потенциальной способности витамина D (по данным опубликованных метаанализов) положительно влиять на наиболее частую коморбидную патологию у больных СД.

Материалы и методы

По материалам историй болезни 42 женщин с СД (15 с СД 1-го типа и 27 с СД 2-го типа), обследованных в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»,

проанализированы частота и структура коморбидности, установленной в условиях командной стратегии ведения больных. При ней ведущим куратором больных является эндокринолог, всех пациентов в обязательном порядке консультируют и обследуют штатные специалисты: кардиолог, невропатолог, окулист, гинеколог, лор-специалист; проводятся необходимые лабораторные и инструментальные исследования. Такая система предполагает определенную степень подготовки узких специалистов в вопросах эндокринной патологии и возможность консультаций между специалистами, что повышает эффективность терапии.

У женщин исследован уровень 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) в крови (норма — 30–50 нг/мл) иммуноферментным методом с помощью иммуотеста на анализаторе Modular Analytics E170. При его уровне в диапазоне 20–30 нг/мл диагностировалась недостаточность витамина D, а при снижении ниже 20 нг/мл — его дефицит [4].

Проанализированы данные метаанализов относительно плейотропных эффектов витамина D [5–7].

Исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (протокол № 2 от 02.04.2020).

Статистический анализ результатов проведен методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических расчетов. Группы проверялись на нормальность распределения с помощью метода Колмогорова — Смирнова. В связи с установленной нормальностью распределения применялись методы параметрической статистики. Данные представлены в виде среднего арифметического и статистической ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Сравнение средних величин по количественным признакам проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Общие характеристики включенных в исследование женщин с СД 1-го и 2-го типа представлены в табл. 1.

В рассмотренных группах средний возраст был достоверно выше у больных СД 2-го типа ($p < 0,01$), а длительность СД — достоверно большей при СД 1-го типа ($p < 0,01$).

При обследовании в условиях эндокринологического стационара у всех больных в обеих рассмо-

Таблица 1. Характеристики групп женщин с СД 1-го и 2-го типа, включенных в исследование

Группа	n	Возраст, лет		Длительность СД, лет	
		Разброс	$M \pm m$	Разброс	$M \pm m$
СД 1-го типа	15	20–42	$33,80 \pm 2,59$	3–27	$18,80 \pm 2,83$
СД 2-го типа	27	30–71	$56,67 \pm 3,03$	1–13	$5,33 \pm 0,89$
P			$< 0,01$		$< 0,01$

тренных группах выявлена та или иная коморбидная патология. Ее частота и структура представлены в табл. 2.

Согласно полученным данным, при обследовании женщин с СД командным методом в условиях клиники при СД 1-го типа коморбидная патология выявлена по 12 рассмотренным позициям, а при СД 2-го типа — по всем 15. При сравнительной оценке у женщин с СД 1-го типа достоверно чаще выявляли нейропатию ($p < 0,05$) и ретинопатию ($p < 0,01$), а на фоне СД 2-го типа — гипертоническую болезнь ($p < 0,001$), ожирение ($p < 0,001$) и патологию печени ($p < 0,001$). В обеих группах определялась высокая частота кардиальной патологии, нейропатии и энцефалопатии, а также сопутствующей тиреоидной патологии.

В среднем число коморбидных состояний достоверно преобладало при СД 2-го типа ($p < 0,05$), но было достаточно высоким в обеих группах (табл. 3).

При такой высокой степени коморбидности при СД 1-го и 2-го типа во избежание полипрагмазии и возможной межлекарственной несовместимости, естественно, актуален вопрос о препаратах, имеющих широкий спектр терапевтического действия и при этом лишенных побочного эффекта.

На сегодняшний день в этом плане внимание исследователей привлеч витамин D. К 2015 году опубликовано более 4800 научных статей, указывающих на многочисленные аспекты взаимосвязи между обеспеченностью витамином D, активностью молекулярных каскадов и риском нарушения толерантности к глюкозе и СД [8].

Показано, что витамин D может участвовать в регуляции синтеза и секреции инсулина в поджелудочной железе, а также контролировать чувствительность тканей к инсулину [9, 10].

Кроме того, выявлены корреляции между снижением 25(ОН)D сыворотки крови и повышением индекса массы тела (ИМТ), увеличением окружности талии, отношения окружности талии к окружности бедер, повышением уровня триглицеридов [11, 12]. Имеются данные, что витамин D может контролировать артериальное давление через регулирующее влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [13], улучшать состояние сердечно-сосудистой системы [14], снижать активность аутоиммунных процессов в организме [15], ингибировать прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени [16]. Установлены ассоциативные связи между низким уровнем витамина D и риском онкопатологии [17]. Дефицит витами-

Таблица 2. Коморбидная патология у больных СД 1-го и 2-го типа

Коморбидная патология	Частота, %		P
	СД 1-го типа	СД 2-го типа	
Гипертоническая болезнь	20	77,8	$< 0,001$
Дислипидемия	60	77,8	$> 0,05$
Сердечная недостаточность	60	77,8	$> 0,05$
Кардиопатия	100	88,9	$> 0,05$
Энцефалопатия	80	88,9	$> 0,05$
Нейропатия	100	77,8	$< 0,05$
Ожирение	—	55,6	$< 0,001$
Ретинопатия	100	55,6	$< 0,001$
Гепатопатия	—	33,8	$< 0,001$
Нефропатия	20	33,8	$> 0,05$
Патология репродуктивной системы	—	22,2	$< 0,001$
Патология костей и суставов	20	22,2	$> 0,05$
Хроническая лор-патология	60	33,3	$> 0,05$
Тиреоидная патология	60	77,8	$> 0,05$
Онкопатология	20	33,8	$> 0,05$

Таблица 3. Число выявленных коморбидных состояний при СД 1-го и 2-го типа

Группа	n	Число коморбидных состояний	
		Разброс	$M \pm m$
СД 1-го типа	15	6–8	$7,00 \pm 0,29$
СД 2-го типа	27	4–14	$8,56 \pm 2,19$
P			$< 0,05$

Таблица 4. Уровни витамина D в крови женщин с СД 1-го и 2-го типа

Группа	n	Уровень витамина D, нг/мл	
		Разброс	M ± m
СД 1-го типа	15	9,3–28,18	19,58 ± 1,80
СД 2-го типа	27	12,71–30,65	28,98 ± 1,20
P			< 0,001

на D ассоциируется с риском хронических респираторных инфекций [18]. На основании подобных данных высказано предположение, что дефицит витамина D может рассматриваться как фактор риска целого ряда патологических состояний.

Нами исследованы уровни витамина D в рассматриваемых группах женщин с СД (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с СД 1-го типа уровень витамина D соответствует статусу дефицита, а при СД 2-го типа — недостаточности. При этом разница между группами статистически достоверна ($p < 0,001$).

Учитывая имеющееся мнение, что дефицит витамина D рассматривается как дополнительный фактор риска целого ряда патологических состояний, а также установленные плеiotропные эффекты витамина, безопасность и экономичность терапии, представляется целесообразным использование его при коморбидных патологических процессах у больных СД.

Обсуждение

Сегодня не вызывает сомнений, что актуальность проблемы коморбидности на фоне постарения населения со временем будет повышаться. Поэтому назрела необходимость отработать наиболее рациональные организационные подходы к ведению таких пациентов. По данным литературы, на сегодня предложены три подхода к решению данного вопроса [19]:

1. Ведущим куратором для таких больных является семейный врач (терапевт), который привлекает к участию необходимых специалистов.

2. Ведущий куратор — тот специалист, чья патология является превалирующей, он привлекает к соучастию других специалистов.

3. Предложен командный метод, когда создается команда специалистов для ведения больных с определенной патологией при кураторстве специалиста данного профиля, а остальные члены команды проходят тематическую подготовку по специальности ведущего куратора.

Именно командный метод был использован в данном исследовании, и он имеет преимущество при ведении больных с СД, т.к. у них любая коморбидная патология требует динамического контроля со стороны эндокринолога, а также определенной компетентности в вопросах диабетологии других участников команды. Теоретически такие командные подходы могут быть созданы и в поликлинических условиях.

Проводимые в течение последних десятилетий эпидемиологические, экспериментальные и клинические исследования предоставили неоспоримые свидетельства ассоциации между недостаточностью витамина D

в организме и риском развития СД и его осложнений. Установлены механизмы влияния дефицита витамина D на различные метаболические процессы, что предопределяет одну из ключевых его ролей в развитии коморбидных состояний и обосновывает целесообразность использования данного препарата у больных с коморбидной патологией.

В отличие от сформировавшегося мнения о значительном влиянии возрастного фактора на рост частоты коморбидной патологии (до 7 и более составляющих) у лиц старшей возрастной группы [20], результаты данного исследования свидетельствуют, что на фоне СД такой уровень коморбидности определяется в гораздо более молодом возрасте. При этом высокая степень коморбидности сопровождается дефицитом витамина D при СД 1-го типа и недостаточностью — при СД 2-го типа. Эти данные необходимо учитывать при организации мониторинга коморбидности, что на сегодня является актуальной проблемой.

Выводы

Использование командной стратегии обследования позволило установить, что у женщин с СД 1-го и 2-го типа имеет место омоложение возрастных цензов значительного роста числа коморбидной патологии.

При СД 2-го типа темпы роста числа коморбидных состояний выше, чем при СД 1-го типа; даже при достоверно меньшей длительности СД число коморбидных состояний достоверно выше.

СД 1-го типа у женщин сопровождается дефицитом витамина D, а СД 2-го типа — недостаточностью. При этом на сегодня нет окончательного понимания, является ли недостаток витамина D фактором риска СД или СД сопровождается снижением уровня витамина D. Понимание этого вопроса позволит определить оптимальные сроки профилактического назначения витамина D.

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

Список литературы

1. Pankiv I.V. Basic and pleiotropic effects of vitamin D in patients with diabetes mellitus type 1 and 2. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2020. 16 (1). 71-78. Doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199128 (in Russian).

2. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2020. 16 (4). 234-252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5.

3. Koivisto O., Hanel A., Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients*. 2020. 12 (4). 1140. doi: 10.3390/nu12041140.
4. Sempos C.T., Binkley N. 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public Health Nutr*. 2020. 23 (7). 1153-1164. doi: 10.1017/S1368980019005251.
5. Zhang Y., Fang F., Tang J., Jia L., Feng Y., Xu P., Farmand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019. 366. 14673. doi: 10.1136/bmj.14673.
6. Vellekkatt F., Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Postgrad. Med*. 2019. 65 (2). 74-80. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_571_17.
7. Rejnmark L., Bislev L.S., Cashman K.D., Eiríksdóttir G., Gaksch M., Grübler M., Grimnes G. et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017. 12 (7). e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512.
8. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019. 11 (4). 794. doi: 10.3390/nu11040794.
9. Li X., Liu Y., Zheng Y., Wang P., Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018. 10 (3). 375. doi: 10.3390/nu10030375.
10. Aludwan M., Kobylak N., Abenavoli L., Kyriienko D., Fagoonee S., Pellicano R., Komisarenko I. Vitamin D₃ deficiency is associated with more severe insulin resistance and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol*. 2020. 45 (3). 172-180. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03161-2.
11. Dibaba D.T. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev*. 2019. 77 (12). 890-902. doi: 10.1093/nutrit/nuz037.
12. Glueck C.J., Jetty V., Rothschild M., Duhon G., Shah P., Prince M., Lee K. et al. Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *N. Am. J. Med. Sci*. 2016. 8 (7). 284-90. doi: 10.4103/1947-2714.187137.
13. McMullan C.J., Borgi L., Curhan G.C., Fisher N., Forman J.P. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J. Hypertens*. 2017. 35 (4). 822-829. doi: 10.1097/HJH.0000000000001220.
14. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21 (18). 6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
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. Gad A.I., Elmedames M.R., Abdelhai A.R. et al. The association between vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a hospital-based study. *Egypt Liver Journal*. 2020. 10. 25. <https://doi.org/10.1186/s43066-020-00033-z>.
17. Brown R.B. Vitamin D, cancer, and dysregulated phosphate metabolism. *Endocrine*. 2019. 65. 238-243. Doi: 10.1007/s12020-019-01985-y.
18. Cereda E., Bogliolo L., Lobascio F., Barichella M., Zecchinelli A.L., Pezzoli G., Caccialanza R. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition*. 2020. 111055. doi: 10.1016/j.nut.2020.111055.
19. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019. 18 (1). 5-66. Doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).
20. Singh P. Treatment of Vitamin D Deficiency and Comorbidities: A Review. *J. Assoc Physicians India*. 2018. 66 (1). 75-82. PMID: 30341848.

Получено/Received 04.11.2020

Рецензировано/Revised 21.12.2020

Принято в печать/Accepted 11.01.2021 ■

Information about author

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

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Comorbidity in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Vitamin D in the monitoring system

Abstract. Background. The urgency of the problem of comorbidity in diabetes mellitus (DM) is due to the observed aging of the population and a significant increase in the prevalence of DM, especially in the older age group, as well as the fact that DM itself is a comorbid pathology. The purpose of the study was to establish the frequency and structure of comorbid states in patients with type 1 DM and type 2 DM when using the team monitoring system, to investigate the provision of patients with vitamin D, and also to analyze, according to published meta-analyses, the potential ability of vitamin D to positively influence the frequent comorbid pathology in patients with DM. **Materials and methods.** In 42 women with DM (15 with type 1 DM and 27 with type 2 DM), the frequency and structure of comorbidity, established in the context of the team strategy of patient management, were analyzed. The blood level

of 25(OH)D was determined by the enzyme immunoassay using an immunoassay on Modular Analytics E170 analyzer. **Results.** In the considered groups, the average age of women was significantly higher in the group of type 2 DM compared with type 1 DM (56.67 ± 3.03 versus 33.8 ± 2.59 years, $p < 0.01$). At the same time, 12 comorbid pathologies of the 15 pathological conditions considered were detected in type 1 DM, and in type 2 DM — all 15. With type 1 DM, neuropathy (100 % versus 77.8 %, $p < 0.05$), retinopathy (100 % versus 55.6 %, $p < 0.01$) were significantly more frequently detected, and type 2 DM was associated with hypertension (77.8 % versus 20.0 %, $p < 0.001$), obesity (55.62 % versus 0 %), and liver pathology (33.8 % versus 0 %). In both groups, there was a high incidence of cardiopathy (100 % in type 1 DM versus 88.9 % in type 2 DM), encephalopathy (80 % versus 88.9 %), thyroid patho-

logy (60 % versus 77.8 %). The average number of comorbid states significantly prevailed in type 2 DM (8.56 ± 2.19 versus 7.0 ± 0.9 , $p < 0.05$). The blood level of vitamin D was reduced in both types of DM, while in women with type 2 DM, it corresponded to deficiency, and in type 1 DM — with its lack (19.55 ± 1.8 ng/ml versus 28.98 ± 1.2 ng/ml, $p < 0.001$). **Conclusions.** The use of a team examination strategy made it possible to establish that in women with type 1 DM and type 2 DM, there is a rejuvenation of age qualifications, a significant increase in the number of comorbid pathologies. In type 2 DM, the rate of increase in the number of comorbid states

is higher than in type 1 DM. Even with a significantly shorter duration of DM, the number of comorbid states is significantly higher in them. Type 1 DM in women is accompanied by vitamin D lack, and type 2 DM is accompanied by vitamin D deficiency. At the same time, today there is no final understanding of whether a lack of vitamin D is a risk factor for DM or DM is accompanied by a decrease in the level of vitamin D. Understanding this issue will determine the optimal timing of the prophylactic administration of vitamin D. **Keywords:** diabetes mellitus; comorbid conditions; team examination strategy; vitamin D

Гончарова О.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Коморбідність за цукрового діабету 1-го та 2-го типу. Вітамін D у системі моніторингу

Резюме. Актуальність. Актуальність проблеми коморбідності за цукрового діабету (ЦД) обумовлена постарінням населення та значним ростом розповсюдженості ЦД, особливо серед осіб старшого віку, а також тим фактом, що ЦД сам по собі є коморбідною патологією. **Мета дослідження:** встановити частоту та структуру коморбідних станів у хворих на ЦД 1-го і 2-го типу при використанні командної стратегії моніторингу; дослідити забезпеченість хворих на ЦД вітаміном D, а також проаналізувати за даними надрукованих метааналізів потенційну здатність вітаміну D позитивно впливати на найчастішу коморбідну патологію у хворих на ЦД. **Матеріали та методи.** У 42 жінок, хворих на ЦД (15 на ЦД 1-го типу та 27 на ЦД 2-го типу), проаналізована частота і структура коморбідних станів, виявлених в умовах командної стратегії моніторингу хворих. Досліджено рівні 25(ОН)D у крові імуноферментним методом за допомогою імунотеста на аналізаторі Modular Analytics E170. **Результати.** У розглянутих групах середній вік жінок був вірогідно вищим при ЦД 2-го типу порівняно з ЦД 1-го типу ($56,67 \pm 3,03$ року проти $33,80 \pm 2,59$ року; $p < 0,01$). При цьому коморбідна патологія в групі жінок із ЦД 1-го типу виявлена за 12 із 15 розглянутих позицій, а при ЦД 2-го типу — за всіма 15 позиціями. При ЦД 1-го типу вірогідно частіше виявлено нейропатію (100 проти 77,8 %; $p < 0,05$), ретинопатію (100 проти 55,6 %; $p < 0,01$), а при ЦД 2-го типу — гіпертонічну хворобу (77,8 проти 20,0 %; $p < 0,001$);

ожиріння (55,62 проти 0 %). В обох групах спостерігалася висока частота кардіопатії (100 % при ЦД 1-го типу проти 88,9 % при ЦД 2-го типу), енцефалопатії (80 проти 88,9 %), тиреоїдної патології (60 проти 77,8 %). Середня кількість коморбідних станів була вірогідно більшою при ЦД 2-го типу ($8,56 \pm 2,19$ проти $7,0 \pm 0,9$; $p < 0,05$). Рівень вітаміну D у крові був знижений при обох типах ЦД, при цьому в жінок із ЦД 2-го типу він відповідав стану недостатності, а при ЦД 1-го типу — дефіциту ($19,55 \pm 1,80$ нг/мл проти $28,98 \pm 1,20$ нг/мл; $p < 0,001$). **Висновки.** Використання командної стратегії моніторингу хворих на ЦД дозволило встановити особливості формування коморбідності в жінок із ЦД: при обох типах ЦД відзначається омолодження вікових цензів та значний ріст кількості коморбідних патологій. На тлі ЦД 2-го типу темпи росту кількості коморбідних станів є вищими, ніж при ЦД 1-го типу (при вірогідно меншій тривалості ЦД 2-го типу в них кількість коморбідних станів є вірогідно вищою). ЦД 1-го типу супроводжується дефіцитом вітаміну D, а ЦД 2-го типу — його недостатністю. При цьому натеper немає остаточного розуміння, чи є недостатність вітаміну D додатковим чинником ризику розвитку ЦД або ЦД супроводжується зниженням рівня вітаміну D. Розуміння цього питання дозволить оптимізувати термін профілактичного призначення вітаміну D.

Ключові слова: цукровий діабет; коморбідні стани; командна стратегія обстеження; вітамін D

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with prediabetes

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) is one of the largest global health emergencies. Prediabetes is an early stage in hyperglycemia continuum where individual is at an increased risk for development of DM. NAFLD represents a range of liver disorders characterized by hepatic steatosis or accumulation of fat in the liver cells in the absence of excessive alcohol consumption, viral or drug related etiologies. However, not many studies have been conducted to study the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in persons with prediabetes. This study is an endeavor in that direction. **Materials and methods.** This was a cross-sectional observational study. 100 prediabetic patients, fulfilling the criteria as under, were included in the study over a period from November 2017 to March 2019, after informed consent. Investigations carried out on the patients included baseline biochemical parameters like complete hemogram, fasting plasma glucose, liver function tests, kidney function tests, serum electrolytes and specialized investigations like HbA1c, 2-hour-OGTT and serum insulin levels. **Results.** The study included 38 males and 62 females, with the median age for the study population being 46 years. The mean BMI was found to be $24.29 \pm 3.98 \text{ kg/m}^2$, and the mean waist circumference was found to be $81.26 \pm 8.71 \text{ cm}$. A significant association was found between the level of fatty echotexture on ultrasound and BMI ($p = 0.003$), and gender (0.05). 30 % population was found to be insulin sensitive, 22 % was found to be depicting early insulin resistance and 48 % had significant insulin resistance. There was a statistically significant correlation between ultrasound and fibroscan findings. A significant statistical correlation was found between HOMA IR and level of fatty echotexture on ultrasound, as well as median liver stiffness on fibroscan. **Conclusions.** We found a significant correlation between insulin resistance and presence of NAFLD. Also, significant associations were observed between various demographic characteristics and grade of steatosis. There is a need to undertake further studies on a larger scale, to substantiate the observations of this study. This understanding is expected to go a long way in generating awareness and optimizing public health strategies.

Keywords: prediabetes; non-alcoholic fatty liver disease; prevalence

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the largest global health emergencies. Prediabetes is an early stage in hyperglycemia continuum where individual is at an increased risk for development of DM. The global DM prevalence in 2019 is estimated to be 9.3 % (463 million people), rising to 10.2 % (578 million) by 2030 and 10.9 % (700 million) by 2045. The global prevalence of impaired glucose tolerance is estimated to be 7.5 % (374 million) in 2019 and projected to reach 8.0 % (454 million) by 2030 and 8.6 % (548 million) by 2045 [1].

Prediabetes, as defined by ADA is a condition where fasting plasma glucose is between 100–125 mg/dl, 2-hour plasma glucose in 75 g OGTT is 140–199 mg/dl, HbA1c levels are 5.7–6.4 percent [2].

Insulin resistance has been defined as a metabolic state in which a greater than normal amount of insulin is required to get a physiologically normal response [3]. In insulin resistance muscle, fat and liver cells do not respond properly to insulin and cannot easily absorb glucose from the blood stream. Failure of insulin to inhibit triglycerides (TGs) lipolysis in insulin-resistant states leads to an oversupply of free fatty acids to the liver, excess hepatic TGs synthesis and intracellular accumulation of toxic lipid products play a key role in the development of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

NAFLD represents a range of liver disorders characterized by hepatic steatosis or accumulation of fat in the liver cells in the absence of excessive alcohol consumption, viral

or drug related etiologies [4]. It is the most common cause of liver disease in the absence of viral hepatitis or alcohol excess, in the industrialised world affecting approximately 15–50 % of adult population. It includes a wide spectrum of liver disorders, ranging from pure steatosis to cirrhosis, liver failure and even hepatocellular carcinoma. Two hallmark components of pathophysiology of hepatic steatosis include mitochondrial dysfunction and insulin resistance [5].

Review of literature reveals a clear link between NAFLD, insulin resistant states such as obesity, type 2 DM and prediabetes [6] and significant correlation between the presence of NAFLD in prediabetic patients [7–9]. Various studies also found significant correlation between demographic characteristics like age, BMI and the prevalence of NAFLD [7, 8]. Studies conducted by S. Suresh et al. [10] and A. Bugianesi et al. [11] found statistically significant correlation between the presence of NAFLD and level of insulin resistance.

An association between insulin resistance and NAFLD is now well recognized and accepted, but it remains a subject of active research whether increase in TGs, metabolic intermediates cause insulin resistance or insulin resistance causes excessive accumulation of fats in liver [12].

Some investigators hypothesize that liver fat accumulation is a result, of peripheral insulin resistance in obesity. In skeletal muscle, peripheral insulin resistance will mainly affect a large portion of the total glucose uptake (> 80–90 %), whereas in adipose tissue, insulin resistance induces an impaired anti-lipolytic action of insulin and therefore an increased release of non-esterified fatty acids [13]. Also, insulin clearance is affected in advanced liver disease, which is considered as one of the main causes of hyperinsulinemia in liver cirrhosis [14].

Various studies, all over the world, have concluded an increasing incidence of hepatic steatosis in DM patients. However, not many studies have been conducted to study the prevalence of NAFLD in persons with prediabetes. This study is an endeavor in that direction.

Materials and methods

This was a cross-sectional observational study conducted at the Departments of Medicine and Biochemistry at Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Dr. RML Hospital, New Delhi after receiving clearance from the Department and Institutional Review Board. 100 prediabetic patients, fulfilling the criteria as under, were included in the study over a period from November 2017 to March 2019, after informed consent.

Inclusion criteria: prediabetic population, > 18 years, with full informed consent having fasting plasma glucose between 100 to 125 mg/dl or 2-hour postprandial plasma glucose between 140–199 mg/dl (was included in the study reconfirming with standard 2 hour OGTT (after 75 gm glucose solution ingestion) or HbA1c 5.7 to 6.4 %.

Exclusion criteria:

- 1. HCV or HBV co-infection.
- 2. Alcohol consumption > 20 g/day for males and > 10 g/day for females.
- 3. History of DM, recent jaundice (last 6 months), dyslipidemia.
- 4. History of intake of corticosteroids, acetaminophen, methotrexate, amiodarone, tamoxifen, valproate, antiretroviral [15].
- 5. History of intake of oral contraceptive pills.

The study participants were first asked to fill a pre-determined proforma with baseline demographic characteristics and then they underwent a detailed clinical examination. Investigations carried out on the patients included baseline biochemical parameters like complete hemogram, fasting plasma glucose, liver function tests, kidney function tests, serum electrolytes and specialized investigations like HbA1c, 2-hour-OGTT and serum insulin levels. The basal state insulin resistance of the patients was calculated using the HOMA2 IR calculator. (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance). Ultrasound and transient elastography methods were used to assess for the presence of NAFLD and further evaluation of extent of fibrosis.

Statistical analysis

Categorical variables were presented in number and percentage (%) and continuous variables were presented as mean ± SD and median. Normality of data was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The data was entered in MS EXCEL spreadsheet and analysis was done using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 38 males and 62 females, with the median age for the study population being 46 years. The mean BMI was found to be 24.29 ± 3.98 kg/m², and the mean waist circumference was found to be 81.26 ± 8.71 cm (table 1).

A significant association was found between the level of fatty echotexture on ultrasound and BMI (p = 0.003), and gender (0.05).

Table 1. Characteristics of the study population

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std Deviation
Height, cm	100	149.86	180.34	162.66	8.32
Weight, kg	100	38	98	64.49	12.14
Waist Circumference, cm	100	65	106.68	81.26	8.71
BMI, kg/m ²	100	16.92	42.19	24.29	3.98
FBG, mg/dl	100	77	126	107.88	10.41
PPBG, mg/dl	100	106	198	150.4	19.13
HbA1c, %	100	5.4	6.4	5.97	0.24

68 percent study population was found to have NAFLD on the basis of ultrasound, out of which 34 % had Grade I, 31 % had Grade II and 3 percent study population were found to have Grade III fatty liver. The extent of liver fibrosis was further evaluated in the study subjects with the help of fibroscan. 24 % subjects were found to have F2 fibrosis, 4 % had F3 fibrosis and 1 % was found to have cirrhosis. Mean serum insulin levels was found to be $10.95 \pm 5.73 \mu\text{IU/ml}$. Insulin resistance was determined via HOMA IR method. 30 % population was found to be insulin sensitive, 22 % was found to be depicting early insulin resistance and 48 % had significant insulin resistance (table 2).

There was a statistically significant correlation between ultrasound and fibroscan findings ($p = 0.0001$, $r = 0.754$). A significant statistical correlation was found between HOMA IR and level of fatty echotexture on ultrasound ($p < 0.0001$, $r = 0.463$), as well as median liver stiffness on fibroscan ($p < 0.0001$, $r = 0.686$) (table 3; figure 1). Amongst the glucose profile of the study population, the fasting blood glucose levels was found to be significantly correlated to the level of fatty echotexture on Ultrasound ($p = 0.018$), the level of insulin resistance ($p = 0.026$) and median liver stiffness on fibroscan ($p = 0.008$) (table 4; figure 2).

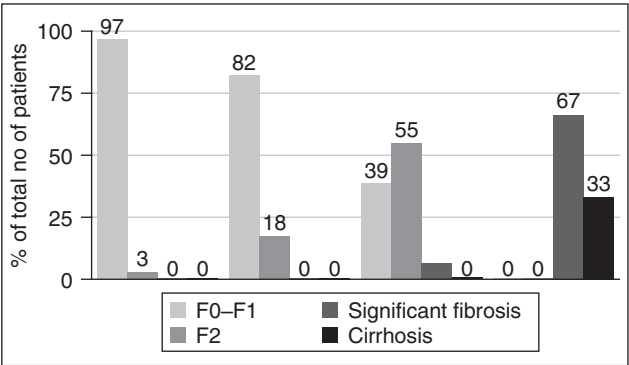


Figure 1. Ultrasound and fibroscan findings in patients with prediabetes

Occurrence of NAFLD according to USG findings	
Normal	32.00 %
Grade 1	34.00 %
Grade 2	31.00 %
Grade 3	3.00 %
Extent of liver fibrosis in study subjects	
F0–F1	71.00 %
F2	24.00 %
Significant Fibrosis, F3	4.00 %
Cirrhosis, F4	1.00 %
Assessment for insulin resistance	
Insulin sensitive (< 1.9)	30.00 %
Early insulin resistance (1.9–2.9)	22.00 %
Significant insulin resistance (> 2.9)	48.00 %

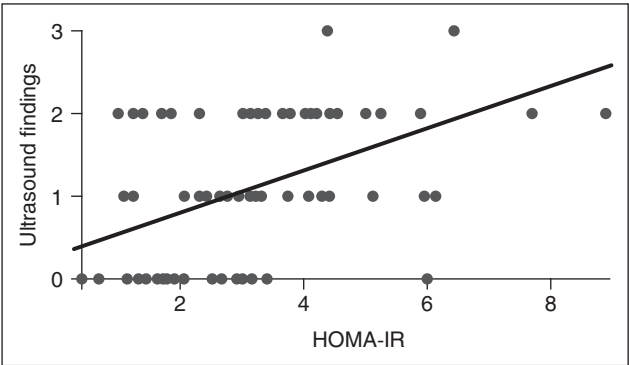


Figure 2. Correlation between insulin resistance and ultrasound findings in patients with prediabetes

Table 3. Fibroscan findings in patients with prediabetes

		Fibroscan findings, KPa				Total	P value
		F0–F1	F2	Significant fibrosis	Cirrhosis		
Ultrasound findings	Normal	31 (96.88 %)	1 (3.13 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	32 (100.00 %)	< 0.0001
	Grade 1	28 (82.35 %)	6 (17.65 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	34 (100.00 %)	
	Grade 2	12 (38.71 %)	17 (54.84 %)	2 (6.45 %)	0 (0 %)	31 (100.00 %)	
	Grade 3	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (66.67 %)	1 (33.33 %)	3 (100.00 %)	
Total		71 (71.00 %)	24 (24.00 %)	4 (4.00 %)	1 (1.00 %)	100 (100.00 %)	

Table 4. Ultrasound findings and insulin resistance in patients with prediabetes

		Ultrasound Findings				Total	P value
		Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3		
HOMA IR	Insulin sensitive	19 (63.33 %)	3 (10.00 %)	8 (26.67 %)	0 (0 %)	30 (100.00 %)	< 0.0001
	Early IR	8 (36.36 %)	13 (59.09 %)	1 (4.55 %)	0 (0 %)	22 (100.00 %)	
	Significant IR	5 (10.42 %)	18 (37.50 %)	22 (45.83 %)	3 (6.25 %)	48 (100.00 %)	
Total		32 (32.00 %)	34 (34.00 %)	31 (31.00 %)	3 (3.00 %)	100 (100.00 %)	

Discussion

The occurrence of NAFLD and the statistical correlation of its presence with insulin resistance were the primary outcomes of the study. In addition, the study also secondarily analyzed the demographic characteristics of the study population and grade of steatosis, fibrosis and level of insulin resistance. A comprehensive review of our various results is as under.

Our study found the occurrence of NAFLD to be 68 %. Out of these 68 subjects, 34 % had grade I, 31 % had grade II and 3 % study population were found to have grade III fatty liver.

In contrast, F. Mansour-Ghanaei et al. [7] found the prevalence of prediabetes around 48.69 %. A similar study conducted by V. Mohan et al. [9] in Chennai in 2008, found the prevalence of NAFLD in prediabetics in South India to be 33 percent. The higher occurrence of NAFLD in this study may be attributable to the differences in demographic characteristics and biochemical parameters of the study population among the studies. The mean age (46.49 ± 8.18 years) of the study population was higher in the current study in comparison to the study by F. Mansour-Ghanaei et al. (40 ± 10 years) [7]. Similarly, in comparison to the study conducted by V. Mohan et al. [9], the mean BMI (22.8 ± 3.8 kg/m² vs 24.29 ± 3.98 kg/m²), fasting plasma glucose (99 ± 11 mg/dl vs 107.88 ± 10.41 mg/dl) and total cholesterol levels (175 ± 35 mg/dl vs 196.04 ± 45.54 mg/dl) of the subjects in this study were significantly higher.

In the current study mean liver stiffness measure was similarly observed to be 5, 8.43, 11.3 and 13.2 kPa, for study subjects with F0–F1, F2, F3 and F4 fibrosis respectively. A significant increase in mean fibroscan reading from F2 to F3 (p value = 0.002), and a marginal association between increase in liver stiffness measure readings from F2 to F4 (p value = 0.09) was noted, which is comparable to the findings of G. Zhang et al. [16].

58 percent male study subjects (36 out of 62) and 84 percent females (32 out of 38) were found to have NAFLD, thus female gender was found to be associated with NAFLD (p = 0.05), a finding that is in concordance with the observations of G. Bedogni et al. [17] and U. Summart et al. [18].

A 5 year cohort based study was conducted by M. Liu et al. [19] which also found out the mean BMI of prediabetic study subjects with NAFLD to be 24.86 ± 2.67 kg/m², which is comparable to the mean BMI calculated in the current study 24.29 ± 3.98 kg/m². The positive statistical association between the BMI of study subjects and the presence of NAFLD (p = 0.003) is in concordance with the findings of F. Mansour-Ghanaei et al. [7].

The level of insulin resistance was calculated by the HOMA IR computational method, requiring serum fasting blood glucose, and serum fasting insulin levels. A significant correlation was found between the level of insulin resistance and grade of fatty liver on ultrasound with p value < 0.0001, r = 0.463.

Similar observations have been made in various studies in the past — G. Privitera et al. [20] and M. Li et al. [21]. Similarly, C. Ortiz-Lopez et al. [6], had studied 118 apparently healthy individuals with a diagnosis of NAFLD. They also found a significantly raised HOMA IR value of 3.5 ± 0.2 μ U/mmol

in subjects with NAFLD, than the subjects without NAFLD (1.2 ± 0.4 μ U/mmol), with a p value < 0.001.

The level of insulin resistance was also found to be significantly related to fasting blood glucose values (p = 0.026) of study subjects. Y. Singh et al. [22] also concluded a correlation of fasting plasma glucose was found with HOMA IR values in this study as well (r = 0.350, p < 0.0001) in their study carried out in Delhi.

Conclusions

In this small study conducted at ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi, we found a significant correlation between insulin resistance and presence of NAFLD. Also, significant associations were observed between various demographic characteristics and grade of steatosis. There is a need to undertake further studies on a larger scale, to substantiate the observations of this study. This understanding is expected to go a long way in generating awareness and optimizing public health strategies.

Limitations of the current study

The current study was a hospital based cross-sectional study comprising of 100 prediabetic study subjects. Certain limitations that were observed are as follows.

The study had a small sample size (n = 100), which cannot be extrapolated to conclusions at a large scale. Regional variations were not taken into account in this study.

Cause-effect conclusions cannot be made definitively owing to cross-sectional nature of the study.

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. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S. et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2021. 44(Suppl. 1). 15-33. DOI: 10.2337/dc21-S002.
3. Wu W.C., Wei J.N., Chen S.C., Fan K.C., Lin C.H., Yang C.Y., Lin M.S. et al. Progression of insulin resistance: A link between risk factors and the incidence of diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 161. 108050. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108050.
4. Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology.* 2020. 158(7). 1984-1998. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.051.
5. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattenberg J.M., Ishigami M. et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020. 158(6). 1611-1625. e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
6. Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., Orsak B., Finch J., Chang Z., Kochunov V.G., Hardies J., Cusi K. Prevalence of prediabetes and

diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. 2012. 35(4). 873-878. doi: 10.2337/dc11-1849.

7. Mansour-Ghanea F., Jafarinejad A., Roshan Z.A., Khosravi H., Hassankhani A., AmirMaafi A. Non-alcoholic fatty liver disease and prediabetes. *J. Pioneer Med. Sci.* 2016. 6(1). 6-9.

8. Stefan N., Staiger H., Wagner R., Machann J., Schick F., Häring H.U., Fritsche A. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia*. 2015. 58(12). 2877-2884. doi: 10.1007/s00125-015-3760-z.

9. Mohan V., Farooq S., Deepa M., Ravikumar R., Pitchumoni C.S. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Urban South Indians in relation to different grades of glucose intolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009. 84(1). 84-91. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.11.039.

10. Suresh S., Rajanbabu B., Veetil V.M., Hussain A., Veetil J.N. A study on the altered glycemic and lipid parameters and prevalence of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Family Med. Prim. Care*. 2018. 7(1). 93-97. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_352_16.

11. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005. 48. 634-642. doi: 10.1007/s00125-005-1682-x.

12. Nassir F., Rector R.S., Hammoud G.M., Ibdah J.A. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol. Hepatol (NY)*. 2015. 11(3). 167-175. PMID: 27099587; PMCID: PMC4836586.

13. Xia W., Pessentheiner A.R., Hofer D.C., Amor M. et al. Loss of ABHD15 Impairs the Anti-lipolytic Action of Insulin by Altering PDE3B Stability and Contributes to Insulin Resistance. *Cell. Rep*. 2018. 23(7). 1948-1961. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.055.

14. Rhee E.J., Lee W.Y., Cho Y.K., Kim B.I., Sung K.C. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic Fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am. J. Med.* 2011. 124(1). 69-76. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.012.

15. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. 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(6). 2005-2023. doi: 10.1002/hep.25762.

16. Zhang G., Zhao Q., Lin C., Hu Z., Zhang T., Gao Z. Transient Elastography and Ultrasonography: Optimal Evaluation of Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B Concurrent with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *BioMed Research International*. 2019. Article ID 3951574. 10 p. https://doi.org/10.1155/2019/3951574.

17. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005. 42(1). 44-52. doi: 10.1002/hep.20734.

18. Summart U., Thinkhamrop B., Chamadol N., Khuntikeo N., Songthamwat M., Kim C.S. Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Northeast of Thailand: A population-based cross-sectional study. *F1000Res*. 2017. 6. 1630. Published 2017, Oct 20. DOI: 10.12688/f1000research.12417.1.

19. Liu M., Wang J., Zeng J., Cao X., He Y. Association of NAFLD With Diabetes and the Impact of BMI Changes: A 5-Year Cohort Study Based on 18,507 Elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017. 102(4). 1309-1316. doi: 10.1210/jc.2016-3440.

20. Privitera G., Spadaro L., Alagona C., Calanna S., Piro S., Rabuazzo A.M., Purrello F. Hepatic insulin resistance in NAFLD: relationship with markers of atherosclerosis and metabolic syndrome components. *Acta Diabetol*. 2016. 53(3). 449-459. DOI: 10.1016/j.dld.2015.07.026.

21. Li M., Zhang S., Wu Y., Ye J., Cao X., Liu J., Sun Y., Zhong B. Prevalence of Insulin Resistance in Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Predictors in a Chinese Population. *Dig. Dis. Sci.* 2015. 60(7). 2170-2176. DOI: 10.1007/s10620-015-3564-5.

22. Singh Y., Garg M.K., Tandon N., Marwaha R.K. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2013. 5(4). 245-251. doi: 10.4274/Jcrpe.1127.

Received 22.12.2020

Revised 21.01.2021

Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

Bhumi Agarwal, Resident, Department of Medicine, ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi

B.M. Singh Lamba, Professor, Department of Medicine, ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi

Neera Sharma, Professor and Head, Department of Biochemistry, ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi; https://orcid.org/0000-0002-7103-8570

Monika Tanwar, Senior Resident, Department of Medicine, ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi; https://orcid.org/0000-0003-2262-5311

Bhumi Agarwal, B.M. Singh Lamba, Neera Sharma, Monika Tanwar
ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi, India

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на предіабет

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) є одним із глобальних і надзвичайних викликів у галузі охорони здоров'я. Предіабет — це рання стадія в континуумі гіперглікемії, при якій організм схильний до підвищеного ризику розвитку ЦД. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) становить собою низку порушень функції печінки, які характеризуються стеатозом печінки або накопиченням жиру в клітинах печінки

за відсутності надмірного вживання алкоголю, вірусної етіології чи вживання наркотиків. На сьогодні проведено не так багато досліджень із метою вивчення поширеності НАЖХП в осіб із предіабетом. Дане дослідження є зусиллям у цьому напрямку. **Матеріали та методи.** Проведене поперечне обсервацийне дослідження. 100 пацієнтів із предіабетом були включені в дослідження протягом періоду з листопада 2017 року по

березень 2019 року після отримання інформованої згоди. Дані дослідження включали визначення біохімічних показників, рівня глікемії в плазмі натще, електролітів та HbA1c, інсуліну в сироватці крові, проведення загального аналізу крові, функціональних тестів печінки та нирок, 2-годинного орального глюкозотолерантного тесту. **Результати.** Дослідження включало 38 чоловіків та 62 жінки, середній вік досліджуваної популяції становив 46 років. Установлено, що середній індекс маси тіла (ІМТ) становить $24,29 \pm 3,98$ кг/м², окружність талії — $81,26 \pm 8,71$ см. Виявлений вірогідний зв'язок між показниками ехоструктури печінки при ультразвуковому дослідженні (УЗД) та ІМТ ($p = 0,003$) і статтю. Установлено, що 30 % обстежених мають порушену чутливість до інсуліну, у 22 % виявлені ранні прояви резистентності до інсуліну, у

48 % — виражена інсулінорезистентність. Показано статистично значущу кореляцію між результатами УЗД й еластографії. Виявлено статистичну кореляцію між НОМА-IR та показниками ехоструктури на УЗД, а також середньою жорсткістю печінки при еластографії. **Висновки.** Виявлено вірогідну кореляцію між резистентністю до інсуліну та наявністю НАЖХП. Спостерігалися вірогідні зв'язки між різними демографічними характеристиками та ступенем стеатозу. Існує необхідність провести подальші дослідження в більш широкому масштабі, щоб обґрунтувати отримані результати цього дослідження. Очікується, що це значною мірою сприятиме підвищенню обізнаності й оптимізації стратегій охорони здоров'я.

Ключові слова: предіабет; неалкогольна жирова хвороба печінки; поширеність

Bhumi Agarwal, B.M. Singh Lamba, Neera Sharma, Monika Tanwar
ABVIMS and Dr RML Hospital, New Delhi, India, Индия

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у больных предиабетом

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет (СД) — один из глобальных и чрезвычайных вызовов в области здравоохранения. Предиабет — это ранняя стадия в континууме гипергликемии, при которой организм подвержен повышенному риску развития СД. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой ряд заболеваний печени, характеризующихся стеатозом печени или накоплением жира в клетках печени при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя, вирусной или лекарственной этиологии. На сегодняшний день проведено недостаточно исследований для изучения распространенности НАЖБП у лиц с предиабетом. Данное исследование является попыткой в этом направлении. **Материалы и методы.** Проведено перекрестное обсервационное исследование. 100 пациентов с предиабетом были включены в исследование в период с ноября 2017 года по март 2019 года после получения информированного согласия. Данные исследования включали определение биохимических показателей, уровня гликемии в плазме натощак, электролитов и HbA1c, инсулина в сыворотке крови, проведение общего анализа крови, функциональных тестов печени и почек, 2-часового орального глюкозотолерантного теста. **Результаты.** Исследование включало 38 мужчин и 62 женщины, средний воз-

раст исследуемой популяции составлял 46 лет. Установлено, что средний индекс массы тела составил $24,29 \pm 3,98$ кг/м², а окружность талии — $81,26 \pm 8,71$ см. Обнаружена достоверная связь между уровнем эхоструктуры при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и ИМТ ($p = 0,003$) и полом. Установлено, что 30 % обследованных имеют нарушенную чувствительность к инсулину, 22 % имели ранние ее признаки и 48 % — выраженную резистентность к инсулину. Показана статистически значимая корреляция между результатами УЗИ и эластографии. Выведена статистическая корреляция между НОМА-IR и показателями эхоструктуры на УЗИ, а также средней жесткостью печени при эластографии. **Выводы.** Обнаружена достоверная корреляция между инсулинорезистентностью и наличием НАЖБП. Наблюдались достоверные ассоциации между различными демографическими характеристиками и степенью стеатоза. Необходимо провести дальнейшие исследования в более крупном масштабе, чтобы подтвердить наблюдения этого исследования. Ожидается, что это в значительной степени будет способствовать повышению осведомленности и оптимизации стратегий общественного здравоохранения.

Ключевые слова: предиабет; неалкогольная жировая болезнь печени; распространенность

Особенности гормонального тестирования тиреоидной функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек

Резюме. Актуальность. Течение хронической болезни почек (ХБП) может оказывать влияние на метаболизм тиреоидных гормонов. Установлено, что снижение почечной функции может сочетаться с изменениями функции щитовидной железы (ЩЖ). Тиреоидная дисфункция также несет последствия для ренального потока крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевого транспорта, электролитного гомеостаза и структуры клубочков. **Цель исследования** — определить особенности функции ЩЖ у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и ХБП, на основании чего разработать рекомендации по срокам гормонального тестирования тиреоидной патологии. **Материалы и методы.** С целью определения оптимальных сроков гормонального тестирования была проведена оценка тиреоидной функции у 121 пациента с СД 1-го типа и ХБП. Пациенты с СД 1-го типа и ХБП были разделены на 3 группы: первая — 78 человек с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², вторая — 20 человек, получающих почечно-заместительную терапию (ПЗТ), третья — 23 человека после трансплантации почки с адекватной функцией трансплантата (длительность работы почечного трансплантата — 3,62 (1,47–4,28) года). **Результаты.** У пациентов с СД 1-го типа и ХБП снижена диагностическая ценность уровня тиреотропного гормона в связи с отсутствием различий его значений при снижении свободного тироксина (свТ₄) и свободного трийодтиронина (свТ₃). Наиболее чувствительным маркером тиреоидной дисфункции является свТ₃. Генез тиреоидных нарушений у пациентов с СД 1-го типа и ХБП имеет неиммунную природу. У пациентов с СД 1-го типа, получающих ПЗТ, после процедуры гемодиализа происходит увеличение периферических общих и свТ₄, и свТ₃, что обуславливает необходимость мониторинга функциональных нарушений ЩЖ непосредственно после проведения сеанса гемодиализа. После трансплантации почки происходит восстановление нормальных значений индекса периферической конверсии (ИПК) и свТ₃ в течение 1–2 лет в зависимости от длительности получения ПЗТ. У пациентов с СД 1-го типа с длительностью работы ренотрансплантата более трех лет происходит увеличение ИПК, характеризующего дисбаланс периферических тиреоидных гормонов в сторону снижения свТ₃ при относительно стабильном свТ₄. **Выводы.** Тиреоидные дисфункции характерны для всех стадий патологического процесса при ХБП у пациентов с СД 1-го типа, включая пациентов на терминальной стадии и после успешной трансплантации почки. Изменения тиреоидных гормонов ассоциированы со стажем ПЗТ, длительностью работы ренотрансплантата, а также могут потенциально оказывать влияние на выживаемость пациентов после трансплантации почки.

Ключевые слова: тиреоидные дисфункции; сахарный диабет 1-го типа; хроническая болезнь почек; гормональные тесты

Введение

Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) оказывает влияние на тиреоидную ось, включая метаболизм тиреоидных гормонов [1]. Установлено, что снижение почечной функции может сочетаться с изменениями функции щитовидной железы (ЩЖ) [2]. Тиреоидная дисфункция также несет последствия для ренального потока крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевого транспорта, электролитного гомеостаза и структуры клубочков [3]. В литературных источниках приводятся данные об увеличении распространенности патологии ЩЖ среди пациентов с прогрессирующей нефропатией на фоне сахарного диабета (СД) по сравнению с пациентами с ХБП в отсутствие СД [4, 5]. Очевидно, что универсальная схема диагностики нарушений функции ЩЖ у вышеописанных пациентов будет иметь свои особенности и отличаться от общепопуляционного подхода [6].

Цель исследования — определить особенности функции ЩЖ у пациентов с СД 1-го типа и ХБП, на основании чего разработать рекомендации по срокам гормонального тестирования тиреоидной патологии.

Материалы и методы

В одномоментное поперечное исследование после получения письменного информированного согласия включен 121 пациент с СД 1-го типа и ХБП.

Критериями исключения являлись: манифестация тиреоидной патологии до момента начала клинических проявлений нефропатии, возраст старше 70 лет, наличие психических заболеваний, беременность.

Пациенты с СД 1-го типа и ХБП были разделены на 3 группы: первая группа — 78 человек с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², вторая — 20 человек, получающих почечно-заместительную терапию (ПЗТ), третья — 23 человека после трансплантации почки (ТП) с адекватной функцией трансплантата (длительность работы почечного трансплантата — 3,62 (1,47–4,28) года).

В группе сравнения (вторая группа) 17 человек получали ПЗТ в виде процедур интермиттирующего гемодиализа (ГД) 12 ч в неделю, 3 пациента — методом перитонеального диализа. В группе сравнения (3) до проведения ТП 17 пациентов получали ПЗТ в виде процедур интермиттирующего гемодиализа, 6 человек — в виде перитонеального амбулаторного диализа.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с анализом анамнестических и антропометрических данных. Биохимическое исследование сыворотки крови осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 производства Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd. (Китай). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10 производства Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Расчет СКФ производился по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 (MDRD), стадия ХБП выставлена в соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation [7, 8].

Гормональное исследование крови (тиреотропный гормон — ТТГ, свободный трийодтиронин — свТ₃, свободный тироксин — свТ₄, общий тироксин — общТ₄, общий трийодтиронин — общТ₃, антитела к тиреоидной пероксидазе — АТ-ТПО, антитела к рецептору ТТГ — АТ рТТГ, тиреоглобулин — ТГ, антитела к тиреоглобулину — АТ-ТГ) определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 производства Roche Diagnostics (Япония) лабораторными наборами Roche Diagnostics.

В настоящей работе использовались расчетные диагностические показатели функции: индекс периферической конверсии (ИПК) и интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), общТ₄/свТ₄, общТ₃/свТ₃. ИПК рассчитывался как соотношение свТ₄/свТ₃, референсный интервал определялся исходя из норм для используемых диагностических наборов и составил 3,077–3,284. ИТИ рассчитывался по формуле ИТИ = (свТ₃ + свТ₄)/ТТГ. Референсный интервал для ИТИ составил 3,79–106,30 [9].

Лабораторные исследования выполнялись на базе клиничко-диагностических лабораторий ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» и УЗ «Городской эндокринологический диспансер».

Исследование одобрено этическим комитетом УО «Белорусский государственный медицинский университет», протокол № 7 от 12.01.2017 г.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0 с использованием методов непараметрической статистики Манна — Уитни (U). Для определения связи между явлениями использовали коэффициенты корреляции Спирмена (r). Влияние фактора на величину показателя определяли методом однофакторного дисперсионного анализа Крускала — Уоллиса. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями — значимыми при вероятности прогноза не менее 95 % (p < 0,05) [10].

Результаты

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, стажу СД, компенсации СД по уровню HbA_{1c}, а группы 2 и 3 не различались по продолжительности получения почечно-заместительной терапии. Различия групп по длительности ХБП логичны и обусловлены естественным течением заболевания.

Клинические характеристики и показатели тиреоидного статуса исследуемых пациентов представлены в табл. 1.

В ходе проведения сравнительного анализа групп сравнения по наличию различий в уровнях центрального регулятора тиреоидной функции — ТТГ не установлено статистической значимости, что свидетельствует о невозможности использования данного гормонального показателя для скрининга нарушений функции щитовидной железы у пациентов с СД 1-го типа при ХБП 3–5-й ст. в ходе процедур ПЗТ и после

ТП. Данный факт определяет необходимость поиска иных гормональных маркеров для оптимизации диагностического процесса.

Пациенты с СД 1-го типа характеризовались снижением уровней свТ₄ на этапе ПЗТ с увеличением данного показателя после ТП. В группе сравнения 1 было зарегистрировано 12,8 % (10) пациентов с низким свТ₄, в группе сравнения 2 — 35,0 % (7), в группе сравнения 3 — 13,0 % (3), что отражает снижение влияния уремии на процессы метаболизма периферических свободных фракций в условиях удовлетворительной работы ренотрансплантата и свидетельствует о некотором восстановлении тиреоидной функции.

Уровни общТ₄ снижаются практически в 2 раза к терминальной стадии ХБП — 66,77 (56,69–86,43) нмоль/л, при этом выходя за пределы интервала нормальных значений (референтный интервал общТ₄ 65,382–181,495 нмоль/л), после ТП происходит увеличение данного показателя, однако медиана продолжает соответствовать диапазону низконормальных концентраций.

Выявленное достоверное различие исследуемых групп по соотношению общТ₄/свТ₄ можно объяснить более выраженным изменением общей фракции тироксина по группам сравнения и его влиянием на значение показателя.

Для пациентов с СД 1-го типа и ХБП характерны низконормальные уровни свТ₃ (референтный интервал 3,9–6,7 пмоль/л). На фоне почечно-заместительной терапии пациенты имеют низкий уровень свТ₃, при этом, несмотря на рост данного показателя после успешной трансплантации почки, восстановления нормальных значений свТ₃ не происходит, и он остается наиболее чувствительным к условиям функционирования ренотрансплантата маркером. Распределение пациентов согласно низким значениям свТ₃ в исследуемых группах сравнения составило: в 1-й — 23,1 % (18), во 2-й — 60,0 % (12), в 3-й — 13,0 % (3). При этом только в группе пациентов с СД 1-го типа после ТП имелась взаимосвязь свТ₃ и анамнестических характеристик течения патологического процесса при ХБП с длительностью ХБП ($\rho = -0,618$; $p < 0,05$).

Значения общей фракции трийодтиронина были ниже у пациентов, получающих ПЗТ, и после ТП по сравнению с группой сравнения 1, при этом находились на низконормальном уровне у всех исследуемых пациентов (референтный интервал общТ₃ 1,23–3,10 нмоль/л).

Не получено статистически значимых различий между группами сравнения по значениям соотношения общТ₃/свТ₃.

Таблица 1. Клинические характеристики и показатели тиреоидного статуса исследуемых пациентов (Me (LQ; UQ))

Признак	Группа 1 (ХБП), n = 78	Группа 2 (ПЗТ), n = 20	Группа 3 (ТП), n = 23	Дисперсионный анализ Крускала — Уоллиса, p
Пол, м/ж, % (абс.)	44,9/55,1 (35/43)	40,0/60,0 (8/12)	56,5/43,5 (13/10)	—
Возраст, лет	42,75 (32,79; 52,31)	39,36 (34,22; 46,17)	38,02 (33,69; 46,95)	0,734
ИМТ, кг/м ²	25,26 (22,16; 28,65)	22,66 (20,47; 26,79)	21,97 (20,02; 23,46)	0,002
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	50,00 (28,00; 60,00)	6,10 (4,45; 8,20)	39,0 (29,6; 46,2)	< 0,001
Стаж СД 1-го типа, лет	23,80 (17,88; 31,33)	26,60 (20,94; 31,82)	28,05 (21,30; 33,63)	0,195
Стаж ХБП, лет	6,29 (3,31; 10,68)	10,50 (7,25; 13,82)	10,55 (6,13; 17,42)	0,002
Стаж ПЗТ, мес.	—	19,13 (8,65; 56,67)	36,92 (13,02; 53,82)	0,436
HbA _{1c} , %	8,65 (7,50; 10,00)	8,30 (7,60; 8,70)	8,10 (6,7; 9,1)	0,076
ТТГ, мкЕД/мл	2,49 (1,77; 3,79)	2,09 (1,30; 4,38)	2,39 (1,67; 3,25)	0,691
СвТ ₄ , пмоль/л	14,54 (13,27; 16,67)	12,62 (11,38; 13,62)	14,69 (14,01; 15,63)	0,001
СвТ ₃ , пмоль/л	4,26 (3,92; 4,78)	3,80 (3,42; 4,01)	4,15 (3,92; 4,62)	0,002
ОбщТ ₄ , нмоль/л	102,80 (88,29; 116,30)	66,77 (56,69; 86,43)	87,79 (82,6; 103,4)	< 0,001
ОбщТ ₃ , нмоль/л	1,83 (1,45; 2,07)	1,45 (1,31; 1,68)	1,44 (1,28; 1,67)	0,011
АТ-ТПО, ед/мл	14,37 (9,10; 58,44)	17,79 (10,79; 150,10)	14,26 (6,73; 21,6)	0,319
АТ-ТТГ, МЕ/л	0,421 (0,30; 1,03)	0,3 (0,3; 0,49)	0,3 (0,3; 0,3)	0,001
ТГ, нг/мл	16,79 (8,00; 28,60)	15,05 (6,87; 25,05)	15,92 (12,6; 21,43)	0,661
АТ-ТГ, МЕ/мл	17,47 (15,05; 24,19)	159,02 (26,37; 268,10)	45,02 (18,97; 85,10)	0,046
ИПК	3,40 (2,98; 3,91)	3,25 (2,99; 3,40)	3,49 (3,05; 3,71)	0,456
ИТИ	7,32 (4,86; 10,83)	8,01 (3,45; 11,30)	7,34 (5,67; 12,41)	0,660
ОбщТ ₄ /свТ ₄	7,26 (6,40; 8,28)	5,66 (4,54; 6,63)	5,98 (5,48; 7,25)	0,012
ОбщТ ₃ /свТ ₃	0,43 (0,36; 0,50)	0,41 (0,38; 0,43)	1,44 (1,28; 1,67)	0,082

Таблица 2. Рекомендации по срокам гормонального тестирования тиреоидной функции

Пациенты с СД 1-го типа и ХБП	Пациенты с СД 1-го типа, получающие ПЗТ	Пациенты с СД 1-го типа после ТП
Исследование ТТГ, облигатно свТ ₃ при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Исследование ТТГ, облигатно свТ ₄ и свТ ₃ непосредственно после процедуры ГД	После ТП исследование ТТГ, облигатно свТ ₄ , свТ ₃ ; показан скрининг по прошествии трех лет после ТП

Отдельно был проведен статистический анализ клиренса тиреоидных показателей у 9 пациентов из группы, получающей ПЗТ, в ходе процедуры гемодиализа. Было отмечено, что уровни ТТГ не менялись в ходе процедуры, что исключает релевантность данного показателя для достоверной оценки функции ЩЖ у пациентов на терминальной стадии ХБП. Установлено, что свободные фракции Т₄ и Т₃ возрастали после проведения 4-часового сеанса гемофильтрации и достигали интервала референтных значений для используемых диагностических наборов ($p < 0,001$): уровни свТ₄ до и после процедуры ГД — 12,25 (11,38–13,0) vs 15,66 (13,59–16,22) пмоль/л, уровни свТ₃ до и после процедуры ГД — 3,75 (3,54–3,83) vs 4,00 (3,82–4,60) пмоль/л, что обуславливает необходимость мониторинга функциональных нарушений ЩЖ непосредственно после проведения сеанса ГД.

Логичным является предположение о возможном влиянии на тиреоидные показатели анамнестических характеристик течения ХБП у пациентов с СД 1-го типа после ТП. В связи с тем, что длительность работы ренотрансплантата в настоящем исследовании составила 3,62 (1,47–4,28) года, пациенты после ТП были разделены на две подгруппы: меньше и больше трех лет. При статистическом анализе зарегистрировано восстановление нормальных значений ИПК (3,23 (2,65–3,48) vs 3,54 (3,49–3,77), $p = 0,032$) и свТ₃ (4,57 (4,1–5,1) vs 3,96 (3,9–4,2) пмоль/л, $p = 0,059$) в течение первых трех лет.

Обсуждение

В исследовании Н.У. Kim et al. по изучению влияния длительности диализа на исходы трансплантации почки у пациентов от живого донора и превентивной додиализной трансплантации почки было показано, что длительность диализа ≥ 19 месяцев была ассоциирована с более низкой выживаемостью пациентов и самого аллографта [11]. В настоящем исследовании было установлено влияние стажа получения ПЗТ на показатели периферической тиреоидной фракции ($\rho = -0,614$, $p < 0,05$): при длительности ПЗТ менее 18 месяцев значения свТ₃ были достоверно выше (4,71 (4,18–5,15) пмоль/л) по сравнению с пациентами с большими сроками нахождения в листе ожидания (3,96 (3,90–4,21) пмоль/л). С учетом того, что, по данным литературных источников, продолжительность ПЗТ является независимым предиктором увеличения риска смертности по причине кардиоваскулярных событий у пациентов после трансплантации почки [12, 13], выявление взаимосвязанных с диализом факторов, таких как свТ₃, открывает дополнительные возможности для медикаментозной коррекции и предотвращения неблагоприятных посттрансплантационных исходов [14, 15].

Зарегистрировано отсутствие влияния значений уровней тиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ) на показатели гормонов ЩЖ, что подтверждает неиммунную природу выявленных гормональных нарушений.

Сывороточные уровни ТГ, значения расчетных ИТИ и ИПК между группами сравнения не имели достоверных различий.

Полученные в настоящей работе результаты комплексного анализа тиреоидных дисфункций у пациентов с СД 1-го типа в различные клинические периоды ХБП позволяют систематизировать их в оптимизированный алгоритм скрининга, представленный в табл. 2.

Выводы

Проявления тиреоидной дисфункции характерны для всех стадий патологического процесса при ХБП у пациентов с СД 1-го типа, включая пациентов на терминальной стадии и после успешной трансплантации почки.

Изменения тиреоидных гормонов ассоциированы со стажем ПЗТ, длительностью работы ренотрансплантата, а также могут потенциально оказывать влияние на выживаемость пациентов после ТП.

Интерпретация взаимодействий между функцией щитовидной железы и почек является сложной задачей для интернистов, занимающихся лечением пациентов с заболеваниями щитовидной железы и почек.

В настоящем исследовании предложен оптимизированный алгоритм скрининга тиреоидных нарушений у пациентов с СД 1-го типа на различных этапах ХБП.

Дополнительная информация. Настоящая статья основана на результатах научно-исследовательской работы ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016–2020 гг., подпрограммы «Внутренние болезни», задания № 22 «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения гормональных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек», № госрегистрации 20180438 от 19.04.2018, а также имеется регистрация проведенного исследования NCT 04439747 в базе ClinicalTrials.gov.

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

Информация о вкладе авторов: Сазонова Е.Г.: сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Мохорт Т.В.: концепция и дизайн исследования; Карлович Н.В.: сбор и обработка материалов.

Список литературы

1. Van Hoek I., Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009. 160 (3). 205-15. doi: 10.1016/j.ygcn.2008.12.008.
2. Mohamedali M., Reddy Maddika S., Vyas A., Iyer V., Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol.* 2014. 520281. doi: 10.1155/2014/520281.
3. Vargas F., Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., Osuna A., Alvarez-Guerra M., García-Estañ J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2006. 154 (2). 197-212. doi: 10.1530/eje.1.02093.
4. Bando Y., Ushioji Y., Okafuji K., Toya D., Tanaka N., Miura S. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2002. 110 (8). 408-15. doi: 10.1055/s-2002-36427.
5. Chen H.S., Wu T.E., Jap T.S., Lu R.A., Wang M.L., Chen R.L., Lin H.D. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007. 24 (12). 1336-44. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x
6. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R. et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012. 18 (6). 988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002. 39 (2 Suppl. 1). S1-266. PMID: 11904577.
8. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann. Intern. Med.* 1999. 130 (6). 461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
9. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol. Rev.* 2014. 94 (2). 355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
10. Ali Z., Bhaskar S.B. Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian J. Anaesth.* 2016. 60 (9). 662-669. doi: 10.4103/0019-5049.190623.
11. Kim H.Y., Choi J.Y., Kwon H.W., Jung J.H., Han M., Park S.K., Kim S.B. et al. Comparison of Clinical Outcomes Between Preemptive Transplant and Transplant After a Short Period of Dialysis in Living-Donor Kidney Transplantation: A Propensity-Score-Based Analysis. *Ann. Transplant.* 2019. 24. 75-83. doi: 10.12659/AOT.913126.
12. Helanterä I., Salmela K., Kyllönen L., Koskinen P., Grön-hagen-Riska C., Finne P. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation.* 2014. 98 (4). 458-64. doi: 10.1097/TP.000000000000085. PMID: 24646770.
13. Basu G., Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012. 16 (2). 204-13. doi: 10.4103/2230-8210.93737.
14. Schultheiss U.T., Daya N., Grams M.E., Seufert J., Stef-fes M., Coresh J., Selvin E., Köttgen A. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a commu-nity-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol. Dial Transplant.* 2017. 32 (11). 1874-1881. doi: 10.1093/ndt/gfw301.
15. Huang X., Ding L., Peng K., Lin L., Wang T., Zhao Z., Xu Y. et al. Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: a prospective investigation. *J. Transl. Med.* 2016. 14 (1). 336. doi: 10.1186/s12967-016-1081-8.

Получено/Received 22.12.2020

Рецензировано/Revised 25.01.2021

Принято в печать/Accepted 28.01.2021 ■

Information about authors

A. Sazonova, endocrinologist at Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, PhD student at the Department of Endocrinology of Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

T.V. Mokhort, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of endocrinology, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>

N.V. Karlovich, MD, PhD, Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A.G. Sazonova^{1,2}, T.V. Mokhort², N.V. Karalovich^{1,2}

¹ Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Aspects of hormonal testing of thyroid function in patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Abstract. Background. Chronic kidney disease (CKD) is known to affect the thyroid axis, including thyroid hormone metabolism. It has been established that a decrease in renal function can be combined with changes in thyroid function. Thyroid dysfunction also has implications for renal blood flow, glomerular filtration rate (GFR), tubular transport, electrolyte homeostasis, and glomerular structure. The purpose of the study was to determine the features of thyroid function in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and CKD and develop recommendations for hormonal testing of thyroid pathology. **Materials and methods.** One hundred and twenty-one patients with T1DM with CKD were divided into 3 groups:

group 1 — 78 individuals with GFR ≤ 60 ml/min/1.73 m², group 2 — 20 people receiving renal replacement therapy (RRT), group 3 — 23 patients after renal transplantation (RT) with adequate graft function (the duration of the renal transplant is 3.62 (1.47; 4.28) years). **Results.** In T1DM and CKD group, the diagnostic value of thyroid-stimulating hormone is reduced due to the absence of differences in its values with a decrease in T₄ and T₃. Free T₃ is the most sensitive marker of thyroid dysfunction in CKD. Thyroid disorders in T1D and CKD patients have a non-immune genesis. T1DM patients on RRT after hemodialysis (HD) procedure have an increase in total and free T₄ and free T₃, consequently, monitoring of thyroid

disorders should be done immediately after the HD session. The restoration of normal values of peripheral conversion index and free T_3 occurs within 1–2 years after TR, depending on the duration of RRT receiving. After more than 3 post-transplantation years, there is an increase in peripheral conversion index, which characterizes the imbalance of peripheral thyroid hormones towards a decrease in free T_3 with relatively stable free T_4 . **Conclusions.** Thyroid dys-

functions are typical for all stages of the pathological process in CKD in patients with type 1 diabetes mellitus, including patients at the terminal stage and after successful kidney transplantation. The changes in thyroid hormones are associated with the RRT experience and can potentially affect the survival of patients.

Keywords: thyroid dysfunction; type 1 diabetes mellitus; chronic kidney disease; hormonal tests

Сазонова О.Г.^{1,2}, Мохорт Т.В.², Карлович Н.В.^{1,2}

¹ ДУ «Республіканський центр медичної реабілітації та бальнеолікування», м. Мінськ, Республіка Білорусь

² ЗО «Білоруський державний медичний університет», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Особливості гормонального тестування тиреоїдної функції у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу і хронічною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) може впливати на метаболізм тиреоїдних гормонів. Встановлено, що зниження ниркової функції може поєднуватися зі змінами функції щитоподібної залози (ЩЗ). Тиреоїдна дисфункція також має наслідки для ренального потоку крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), канальцевого транспорту, електролітного гомеостазу та структури клубочків. **Мета дослідження** — визначити особливості функції ЩЗ у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу та ХХН, на підставі чого розробити рекомендації щодо термінів гормонального тестування тиреоїдної патології. **Матеріали та методи.** З метою визначення оптимальних термінів гормонального тестування була проведена оцінка тиреоїдної функції у 121 пацієнта з ЦД 1-го типу та ХХН. Пацієнти з ЦД 1-го типу та ХХН були розділені на 3 групи: перша — 78 осіб із ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², група 2 — 20 осіб, які отримують нирково-замісну терапію (НЗТ), група 3 — 23 особи після трансплантації нирки (ТН) з адекватною функцією трансплантату (тривалість роботи ниркового трансплантату — 3,62 (1,47–4,28) року). **Результати.** У пацієнтів із ЦД 1-го типу та ХХН знижена діагностична цінність рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у зв'язку з відсутністю відмінностей його значень при зниженні вільного тирокси-

ну (vT_4) і вільного трийодтироніну (vT_3). Найбільш чутливим маркером тиреоїдної дисфункції є vT_3 . Генез тиреоїдних порушень у пацієнтів з ЦД 1-го типу та ХХН має неіммунну природу. У пацієнтів із ЦД 1-го типу, які отримують НЗТ, після процедури гемодіалізу відбувається збільшення периферичних загальних vT_4 і vT_3 , що обумовлює необхідність моніторингу функціональних порушень ЩЗ безпосередньо після проведення сеансу гемодіалізу. Після ТН відбувається відновлення нормальних значень індексу периферичної конверсії (ІПК) і vT_3 протягом 1–2 років залежно від тривалості отримання НЗТ. У пацієнтів із ЦД 1-го типу з тривалістю роботи ренотрансплантату більше трьох років відбувається збільшення ІПК, що характеризує дисбаланс периферичних тиреоїдних гормонів у бік зниження vT_3 при відносно стабільному vT_4 . **Висновки.** Тиреоїдні дисфункції характерні для всіх стадій патологічного процесу при ХХН у пацієнтів із ЦД 1-го типу, включаючи пацієнтів на термінальній стадії і після успішної трансплантації нирки. Зміни тиреоїдних гормонів асоційовані з тривалістю НЗТ, тривалістю роботи ренотрансплантату, а також можуть потенційно впливати на виживання пацієнтів після ТН.

Ключові слова: тиреоїдні дисфункції; цукровий діабет 1-го типу; хронічна хвороба нирок; гормональні тести

УДК 616.341-036.22-053.8

Зінич О.В.

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

Чи всі препарати L-тироксину терапевтично еквівалентні?

Закінчення. Початок див. на суперобкладинці

Резюме. На українському фармацевтичному ринку наявний широкий асортимент препаратів левотироксину як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва. Препарати левотироксину різних виробників не завжди є терапевтично еквівалентними, тому що відрізняються за складом допоміжних речовин. Застосування двохосновного фосфату кальцію як допоміжної речовини в L-тироксині не тільки поліпшує біодоступність, а й забезпечує більшу стабільність препарату левотироксину порівняно з використанням лактози.

Ключові слова: гіпотиреоз; L-тироксин; терапевтична еквівалентність; стабільність препарату

У всіх осіб контрольної групи стабілізація ТТГ (медіана ТТГ — 1,02 мОд/л) була досягнута при середній дозі левотироксину 1,31 мкг/кг на добу. У пацієнтів із непереносимістю лактози тільки п'ять із 34 досліджуваних досягли бажаного рівня ТТГ (медіана ТТГ 0,83 мОд/л) при дозі L-T₄ 1,29 мкг/кг/день. Іншим 29 пацієнтам дозу левотироксину поступово збільшували: цільовий рівень ТТГ (медіана ТТГ — 1,21 мОд/л) був досягнутий при середній дозі левотироксину 1,81 мкг/кг на добу (+ 38 %, $p < 0,0001$). У 6 із них були діагностовані захворювання шлунково-кишкового тракту й потреба в левотироксині виявилася ще вищою — 2,04 мкг/кг на добу (+ 55 %, $p = 0,0032$), у 23 пацієнтів медіана дози левотироксину становила 1,72 мкг/кг на добу (+ 31 %, $p < 0,0001$). Автори переконливо продемонстрували, що при непереносимості лактози значно зростає потреба в збільшенні дози перорального левотироксину [22].

Однак, окрім проблеми переносимості лактози пацієнтами, її використання як допоміжного засобу в складі препаратів левотироксину має й деякі технологічні аспекти. У 2003 році Н. Patel було проведено дослідження, у якому оцінювався вплив різних допоміжних речовин (наприклад, лактози, крохмалю, мікрокрис-

талічної целюлози, фосфату кальцію) на стабільність левотироксину в умовах прискореного штучного старіння (зберігання при температурі 40 °C і відносній вологості 75 % протягом 6 місяців) у водних суспензіях та у складі таблеток [12]. Дослідження показало, що левотироксин у таблетках, які містять лактозу, піддається деградації вдвічі швидше, ніж у таблетках, які містять двохосновний фосфат кальцію (рис. 1).

Через 6 місяців зберігання таблетована форма препарату, у якому як допоміжна речовина використовувалася лактоза, втратила 31,3 % активності, переставши відповідати вимогам Фармакопеї США. За тих же умов зберігання зниження активності левотироксину натрію в препараті, зробленому з використанням двохосновного фосфату кальцію, становило лише 15 % [12].

Після публікації цих даних Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) звернулося до виробників препаратів левотироксину натрію з рекомендацією посилити нормативи вмісту активних речовин [13]. Якщо раніше в специфікаціях цих лікарських засобів діапазон допустимих відхилень від вмісту діючої речовини становив 90–110 %, то новий склад передбачає вміст левотирок-

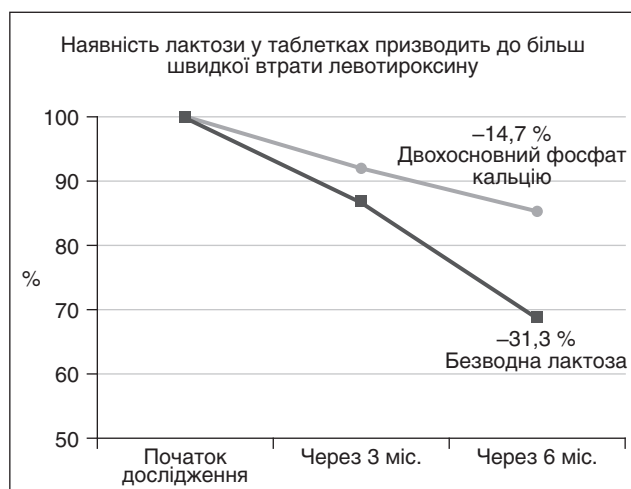


Рисунок 1. Швидкість втрати активності левотироксину за наявності в таблетці лактози та двоохосновного фосфату кальцію як допоміжних речовин

сину протягом усього терміну придатності в діапазоні 95–105 %.

Усе це справило величезний вплив на виробництво європейських компаній, які для поліпшення стабільності левотироксину стали виключати з таблетованих форм лактозу, замінюючи її на інші допоміжні речовини, оскільки за її наявності утворюється неактивний комплекс — левотироксин-2-кетолактоза, що є головним продуктом деградації [14].

Ще на початку 2017 року компанія Merck у Франції провела заміну лактозовмісної форми препарату на безлактозну для підвищення стабільності левотироксину [20].

Однак, за повідомленнями журналу Science (одного з найбільш авторитетних у світі наукових журналів), поліпшення стабільності призвело до абсолютно несподіваних наслідків. Деякі пацієнти при прийомі модифікованого препарату повідомляли про симптоми, що характерні для дисфункції щитоподібної залози, — випадіння волосся, прискорене серцебиття й діарею.

До розв'язання цього питання були залучені експерти, які, вивчивши проблему, дійшли висновку, що лактоза знижувала активність гормонів, тому пацієнти раніше отримували менше левотироксину, ніж передбачалося. Прийом же більш стабільної безлактозної форми викликав хвилю гіпертиреозу [24].

Із 2018 року не тільки Франція, а й інші країни стали відмовлятися від включення лактози до складу левотироксину, замінюючи її манітолом або двоохосновним фосфатом кальцію.

Як відомо, в Україні давно наявний єдиний препарат левотироксину, що не містить лактози, — це L-тироксин, вироблений фармацевтичною компанією «Берлін-Хемі». Як допоміжна речовина в ньому використаний двоохосновний фосфат кальцію, що дозволяє мінімізувати ризик непереносимості терапії, максимально зберегти активність діючої речовини й поліпшити комплаєнтність пацієнтів. У пацієнтів із гіпоти-

реозом і супутньою лактазною недостатністю прийом зазначеної безлактозної форми L-тироксину дозволяє знизити дозу препарату й досягти цільових значень ТТГ. Це робить лікування гіпотиреозу більш безпечним й ефективним, а також відкриває широкі можливості застосування для мільйонів пацієнтів, які страждають від цієї патології.

Отже, резюмуючи все вищеперераховане, можна зробити такі висновки:

- на українському фармацевтичному ринку наявний широкий асортимент препаратів левотироксину як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, але не всі з них терапевтично еквівалентні через різний вміст допоміжних речовин, які входять до складу таблеток;

- усе більша кількість країн відмовляються від використання лактози в складі таблеток левотироксину, що пов'язано з її негативним впливом на біодоступність і стабільність діючої речовини;

- наявність лактози в складі таблеток призводить до недоотримання пацієнтом необхідної дози левотироксину, а її відсутність забезпечує кращу переносимість препарату;

- в Україні є тільки один препарат левотироксину, що не містить лактози, — L-тироксин компанії «Берлін-Хемі», у якому як допоміжна речовина застосовується двоохосновний фосфат кальцію, що забезпечує кращу переносимість і високу стабільність препарату. Саме тому L-тироксин «Берлін-Хемі» — це стабільність дози без лактози.

Слід також наголосити, що, насправді, функції допоміжних речовин пов'язані майже з усіма характеристиками остаточного продукту (лікарського засобу), включаючи особливості його вироблення, стабільність інгредієнтів, однорідність дози, надходження до системного кровообігу належної концентрації активної речовини, що, у свою чергу, сприятиме високій клінічній ефективності.

Список літератури

1. Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2012. 5. 136-148.
2. Mendes D., Alves C., Silverio N. & Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Thyroid Journal*. 2019. 8. 130-143. doi: 10.1159/000499751.
3. *Ендокринологія: Підручник для студ. вищих мед. навч. закладів.* П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин та ін.; за ред. Ю.І. Комісаренка, Г.П. Михальчишина. Вінниця: Нова Книга, 2020. 536 с.
4. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Capola A.R., Celi F.S. 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.
5. Зинчук С.Ф. Проблемы и перспективы применения фармапрепаратов левотироксина и пути оптимизации их применения. *Международный эндокринологический журнал*. 2005. 2(2).

6. *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. 2nd ed.* World Health Organization, 2007. 409 p.
7. Van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., & Hamman J. *The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. Pharmaceutics.* 2020. 12(5). 393.
8. Платонова Н.М., Бирюкова Е.В. Пациент с гипотиреозом: возможности заместительной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 46-52.
9. Hebbink G.A., Dickhoff B.H.J. Application of lactose in the pharmaceutical industry. In: *Lactose.* 2019. 175-229.
10. *Lactose: Evolutionary Role, Health Effects, and Applications.* Ed. by Paques M., Lindner C. Academic Press, 2019. 310 p.
11. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006. 16. 11. 1171-1173.
12. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2003. 264. 1-2. 35-43.
13. Burman K.D., Emerson Ch.H. The FDA Revises Requirements for Levothyroxine Products. *Thyroid.* 2008. 18. 5. 487-490.
14. Lippa H.-P., Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Current medical research and opinion.* 2019. 35. 1. 147-150.
15. Dong B.J. Bioequivalence of Generic and Brand-name Levothyroxine Products in the Treatment of Hypothyroidism. *JAMA.* 1997. 277(15). 1205. doi: 10.1001/jama.1997.03540390035032.
16. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clinical Therapeutics.* 2003. 25(11). 2875-2890. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80340-5.
17. Fish L.H., Schwatz H.L., Cavanaugh J. et al. Replacement dose, metabolism bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1987. 316. 764-770.
18. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Актуальные вопросы заместительной терапии гипотиреоза. Фарматека. 2007. 11.
19. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs RD.* 2016. 16. 53-68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
20. Benvenega S., Carlé A. Levothyroxine Formulations: Pharmacological and Clinical Implications of Generic Substitution. *Advances in Therapy.* 2019. 36(Suppl. 2). S59-S71.
21. Марушко Ю.В., Іовіца Т.В. Обґрунтування практичних рекомендацій щодо терапевтичних заходів при транзиторній лактазній недостатності у дітей грудного віку. Дитячий лікар. 2016. 4.
22. Cellini M., Santaguida M.G., Gatto I. et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. May 5.
23. Asik M., Gunes F., Binnetoglu E. et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine.* 2014. 46. 2. 279-284.
24. Sciamia Y. France brings back a phased-out drug after patients rebel against its replacement. *Science.* 2017. Sep. 27.
25. Dong B.J., Young V.R., Rapaport B. The nonequivalence of levothyroxine products. *Drug Intelligence Clin. Pharmacy.* 1986. 20. 77-78.

Отримано/Received 01.02.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2021 ■

Information about authors

O. Zynych, MD, PhD, Head of the Department of aging endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

O.V. Zynych

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

Do all the drugs of L-thyroxine have the equivalent therapeutic action?

Abstract. There is a wide range of drugs of levothyroxine of both domestic and foreign manufacture on the Ukrainian pharmaceutical market. The drugs of levothyroxine by different manufactures do not always have the equivalent therapeutic action due to the varying excipients. The use of dibasic calcium phosphate as

an excipient in L-thyroxine not only improves the bioavailability but also provides greater stability of levothyroxine compared to lactose use.

Keywords: hypothyroidism; L-thyroxine; therapeutic equivalence; drug stability

Зинич О.В.

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

Все ли препараты L-тироксина терапевтически эквивалентны?

Резюме. На украинском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов левотироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Препараты левотироксина разных производителей не всегда являются терапевтически эквивалентными, так как отличаются по составу вспомогательных веществ. Применение двухосновного

фосфата кальция в качестве вспомогательного вещества в L-тироксине не только улучшает биодоступность, но и обеспечивает большую стабильность препарата левотироксина по сравнению с использованием лактозы.

Ключевые слова: гипотиреоз; L-тироксин; терапевтическая эквивалентность; стабильность препарата

УДК 618.177-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430>

Паньків І.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Вітамін D: нові аспекти застосування, ефективні дози. Сучасний стан проблеми

Резюме. Крім класичної ролі вітаміну D в підтримці нормального стану скелетно-м'язової системи, в останнє десятиліття отримані докази того, що знижені концентрації в сироватці крові 25(OH)D асоційовані з низкою позаскелетних захворювань (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, захворювання щитоподібної залози, вікове зниження пізнавальної здатності, порушення функцій імунної та репродуктивної систем й ін.). Запобігання розвитку цих захворювань досягається при значно більш високих концентраціях 25(OH)D в сироватці крові, ніж це необхідно для підтримки нормального стану кісткової тканини, регуляції абсорбції й підтримки гомеостазу кальцію. Для забезпечення концентрації циркулюючої форми вітаміну D — 25(OH)D в сироватці крові на рівні, що забезпечує оптимальне функціонування, необхідне більш високе споживання цього вітаміну. Знижена концентрація вітаміну D в крові (< 30 нг/мл) відзначається у 92 % дорослого населення України незалежно від пори року. Причинами дефіциту вітаміну D є низька ефективність його ендогенного синтезу в шкірі через недостатню інсоляцію та неадекватне надходження цього вітаміну з їжею. Завдяки періоду напіввиведення вітаміну D близько двох місяців, періодичне щотижневе або щомісячне споживання сукупних доз холекальциферолу дає змогу досягти тих самих значень у сироватці крові, як і щоденне споживання. В огляді літератури розглядається значення дефіциту та недостатності вітаміну D у порушеннях регуляції багатьох систем організму людини та розвитку різних патологічних станів, що обґрунтовує доцільність ширшого використання методів корекції статусу вітаміну D. Попри необхідність проведення масштабних рандомізованих клінічних випробувань для визначення схем використання препаратів вітаміну D, уже зараз не викликає сумніву той факт, що нормалізація рівня 25(OH)D у сироватці крові потрібна на всіх вікових етапах онтогенезу.

Ключові слова: вітамін D; фізіологічна роль; дефіцит; дозування; ефективність; Декрістол® 20 000

Останніми роками спостерігається лавиноподібне зростання кількості публікацій у медичній науковій літературі, присвячених потенційному значенню порушень обміну вітаміну D в різноманітній патології й оцінці ефектів лікування препаратами вітаміну D. Причиною такого сплеску інтересу є нові дані про фізіологічну роль похідних цього вітаміну [1, 2].

Вітамін D₃ (холекальциферол) надходить до організму людини здебільшого внаслідок фотосинтезу в шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання. Надалі холекальциферол гідроксильється в печінці з утворенням кальцидіолу, вітаміну, що є основною де-

понованою і транспортною формою. Незначна частина кальцидіолу під дією ферменту 1-альфа-гідроксилази перетворюється на активний гормон кальцитріол [3].

На сьогодні з'ясовано, що кальцитріол як один із представників суперродини стероїдних ядерних гормонів у людському організмі регулює широке коло процесів, серед яких, крім обміну кальцію і фосфору, клітинний ріст і диференціювання, гістогенез, реакції вродженого й адаптивного імунітету, вуглеводний обмін і, ймовірно, ще багато інших. Компоненти метаболізму вітаміну D та рецепторів до вітаміну D (VDR) поєднуються, утворюючи ендокринну систему вітамі-

ну D. Її функції полягають у генеруванні біологічних реакцій у більше ніж 40 тканинах-мішенях за рахунок регуляції VDR-транскрипції генів (геномний механізм) і швидких позагеномних реакцій, здійснюваних у процесі взаємодії з VDR [4].

Недостатність і дефіцит вітаміну D, які визначаються рівнями 25(OH)D менше за 30 і 20 нг/мл відповідно, значно поширені в усьому світі. Наприклад, частота рівнів вітаміну D нижче від 30 нг/мл у жінок у постменопаузі становить 75 % у США, 90 % — у Японії і Південній Кореї. Виражений дефіцит вітаміну D, що визначається рівнем менше від 10 нг/мл, поширений на Близькому Сході і в Південній Азії [5, 6]. На сьогодні недостатність і дефіцит 25(OH)D розглядаються як пандемія, що залучає переважну частину загальної популяції незалежно від віку. Аналогічна ситуація спостерігається і в Україні, що підтверджують результати проведених досліджень [7–9]. Висока частота субоптимальних рівнів 25(OH)D в чоловіків і жінок похилого віку ставить питання можливості запобігання багатьом випадкам падіння і переломів за допомогою адекватного забезпечення вітаміном D.

Взаємозв'язок між вітаміном D й тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції цікавить дослідників і лікарів із самого початку пандемії. Результати численних досліджень продемонстрували, що особи з дефіцитом вітаміну D можуть мати тяжчий перебіг COVID-19, ніж особи з нормальним його рівнем [10]. Так, у дослідженні L. Gennari та співавт. (2020) взяли участь 103 госпіталізованих із COVID-19 пацієнти (середній вік — 66,1 року) та 52 особи з легким перебігом COVID-19, а також 206 учасників контрольної групи. Було встановлено, що пацієнти з COVID-19 мали нижчий рівень вітаміну D порівняно з пацієнтами контрольної групи. При цьому в госпіталізованих середній рівень 25(OH)D сироватки (18 нг/мл) був нижчим, ніж в осіб із легким перебігом COVID-19 (30,3 нг/мл) і контрольною групою (25,4 нг/мл). Серед 54 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які перебували в реанімації, середній рівень 25(OH)D сироватки становив 14,4 нг/мл (водночас у пацієнтів із COVID-19, які не потребували лікування в реанімації, середній рівень 25(OH)D сироватки становив 22,4 нг/мл ($p = 0,0001$)). Серед 19 пацієнтів, які померли внаслідок COVID-19, середній рівень 25(OH)D сироватки становив 13,2 нг/мл [12].

У багатьох інших дослідженнях також продемонстрований сильний взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю перебігу COVID-19 [13, 14]. Багато керівництв із менеджменту COVID-19 рекомендують додаткове застосування вітаміну D як обов'язковий елемент лікування коронавірусної інфекції. Зокрема, нещодавно опубліковане оновлене керівництво Eastern Virginia Medical School (EVMS) рекомендує застосування таких доз вітаміну D залежно від тяжкості перебігу COVID-19: легкий перебіг COVID-19 (пацієнти, які перебувають на амбулаторному лікуванні) — вітамін D₃ 2000–4000 МО/добу; середньотяжкий перебіг COVID-19 — вітамін D₃ 20 000–60 000 МО у вигляді разової пероральної дози. Після цього слід приймати 20 000 МО вітаміну D₃ щотижня до моменту виписки з лікарні. Хворим із тяж-

ким перебігом COVID-19 рекомендується вітамін D₃ 20 000–60 000 МО у вигляді разової пероральної дози. Після цього рекомендують приймати 20 000 МО вітаміну D₃ щотижня до моменту виписки з лікарні. Автори підкреслюють, що додатковий прийом вітаміну D може бути потужною профілактичною та лікувальною стратегією в менеджменті COVID-19. До речі, відмінності в поширеності дефіциту вітаміну D серед різних груп населення частково пояснюють величезні відмінності в рівнях смертності від COVID-19 серед населення різних географічних широт [15].

В одному з останніх метааналізів був оцінений взаємозв'язок між рівнями вітаміну D й автоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) [16]. Порівняно з групою контролю в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ відзначалися нижчі рівні й частіший дефіцит 25(OH)D. Крім того, аналіз підгруп показав, що хвороба Грейвса та автоімунний тиреоїдит (АІТ) частіше відзначалися в пацієнтів із низьким рівнем і дефіцитом вітаміну D. Тому можна припустити, що недостатність 25(OH)D пов'язана з розвитком автоімунних тиреоїдних захворювань ЩЗ [17].

У дослідженні E.E. Mazokorakis і співавт. [18] був оцінений статус вітаміну D у 218 пацієнтів з АІТ у стані еутиреозу, які проживають на острові Крит (Греція). Серед них дефіцит вітаміну D відзначався у 186 (85,3 %) осіб. Пацієнтам з АІТ на тлі дефіциту вітаміну D призначали холекальциферол перорально в дозі 1200–4000 МО щоденно впродовж чотирьох місяців. Результати дослідження показали наявність значущої зворотної кореляції між рівнями 25(OH)D і титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО). Крім того, рівні антитіл до ТПО були вірогідно вищими серед хворих на АІТ із дефіцитом вітаміну D порівняно з пацієнтами з нормальним умістом вітаміну D в сироватці крові. Додаткове призначення холекальциферолу сприяло зниженню на 20,3 % рівня антитіл до ТПО.

У проведеному нами в Україні дослідженні [19] був визначений рівень 25(OH)D у 75 хворих на АІТ із гіпотиреозом. Рівень 25(OH)D у сироватці крові був вірогідно нижчим при субклінічному ($16,7 \pm 1,3$ нг/мл) і явному гіпотиреозі ($13,3 \pm 1,2$ нг/мл) порівняно з контрольною групою ($22,3 \pm 1,4$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівень антитіл до ТПО був вірогідно вищим у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Уміст 25(OH)D у крові перебував у позитивній кореляції з об'ємом ЩЗ і зворотній — із рівнем антитіл до ТПО. Вірогідна негативна кореляція також встановлена між умістом у крові ТТГ і вітаміну D. Ці дані свідчать про потенційну роль вітаміну D в розвитку і прогресуванні гіпотиреозу.

Ще в одному дослідженні [20] була вивчена ефективність додаткового призначення холекальциферолу з метою нормалізації рівня 25(OH)D у сироватці крові та зниження титру антитіл до ТПО у хворих на АІТ. Холекальциферол у дозі 4000 МО/добу (28 000 МО/тиждень) отримували 26 пацієнтів. У всіх пацієнтів відзначався дефіцит вітаміну D (уміст 25(OH)D в сироватці крові < 20 нг/мл), а рівень антитіл до ТПО перевищував 102 МО/мл. На тлі терапії впродовж трьох місяців зафіксована вірогідна різниця в титрах антитіл до ТПО в

пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Зміни медіани титру антитіл до ТПО становили $-48,1\%$ у групі лікування і $-11,2\%$ — у контрольній групі ($p = 0,032$). Загалом зменшення титру антитіл до ТПО на 25% і більше досягнуте в $73,1\%$ пацієнтів основної групи і у $23,1\%$ пацієнтів контрольної групи ($p = 0,025$). Призначення препарату вітаміну D сприяло вірогідному підвищенню вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці крові.

Результати досліджень свідчать про вірогідне підвищення вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ за цукрового діабету (ЦД) як 1-го, так і 2-го типу на тлі призначення холекальциферолу [21]. За цих умов відзначається нормалізація рівня кальцію в сироватці крові, що корелює зі зменшенням рівня паратгормону, наслідком чого є гальмування розвитку вторинного остеопорозу у хворих. Крім того, нормалізація вмісту вітаміну D забезпечує оптимальний вуглеводний обмін за показниками рівня глюкози крові та глікованого гемоглобіну [22]. При цьому вірогідно знижується індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) [23].

Крім того, за умов пандемії коронавірусної хвороби інтенсивно вивчається зв'язок між зниженою імунною функцією та наявністю ожиріння, враховуючи більшу вірусну патогенність у цієї популяції. До того ж в осіб з ожирінням відзначається більша частота дефіциту вітаміну D [24].

Серед наукової спільноти існують неоднозначні думки щодо того, яку форму вітаміну D слід використовувати для досягнення оптимального рівня вітаміну D. Вітамін D_3 доступний у дозуваннях 400, 800, 1000, 2000, 4000, 5000, 5600, 10 000, 20 000 і 50 000 МО у формі капсул, таблеток і перорального розчину. Кількість вітаміну D, необхідна для ефективного лікування дефіциту й недостатності вітаміну D, залежить від базового рівня $25(\text{OH})\text{D}$ сироватки, засвоюваності вітаміну D в людини, метаболізму в печінці та певною мірою від деяких генетичних детермінант. У пацієнтів із нормальною абсорбційною здатністю кожний прийом 100 МО (2,5 мкг) вітаміну D_3 сприяє підвищенню концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові приблизно на $0,7\text{--}1,0$ нг/мл [25].

Завдяки періоду напіввиведення вітаміну D близько двох місяців [26] щотижневе або щомісячне споживання сукупних доз холекальциферолу дає змогу досягти тих самих значень у сироватці крові, як і щоденне споживання [27].

Отже, роль вітаміну D виходить далеко за межі кісткового метаболізму. Вітамін D належить до одного з найголовніших чинників розвитку життя на планеті й людської еволюції (The Scientific Advisory Committee on Nutrition — SACN, 2016). Сьогодні інтенсивно вивчається роль вітаміну D не лише в регуляції рівня кальцію, а й у патогенезі хронічного системного запалення, порушенні чутливості тканин до інсуліну. З'являється дедалі більше доказів його потенційної ролі в профілактиці різних хронічних неінфекційних захворювань — від онкологічних до серцево-судинних, автоімунних і метаболічних розладів. Установлено, що адекватний уміст вітаміну D у крові здатний знижувати ризик розвитку ЦД 2-го типу, ожиріння, а також автоімунної деструкції β -клітин підшлункової залози й деяких кардіометаболічних чинників ризику і серцево-судинних захворювань [30]. Препарати вітаміну D в найближчому

майбутньому можуть стати додатковими й необхідними компонентами корекції інсулінорезистентності, хронічного запалення, а також профілактики порушень вуглеводного обміну і серцево-судинних захворювань [31].

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що значна частина населення різних країн і континентів страждає від D-гіповітамінозу, але через відсутність клінічних симптомів і незацікавленість лікарів більшість цих випадків залишаються без належної уваги. Необхідно враховувати, що навіть клінічно не виражений D-гіповітаміноз може сприяти розвитку вищезгаданих імунологічних розладів, підвищенню сприйнятливості до багатьох захворювань і пухлинного переродження клітин різних органів і тканин. Оскільки в географічних умовах України поширеність D-гіповітамінозу є високою, його виявлення, профілактика й лікування мають надзвичайне значення для здоров'я нашого населення.

Роль дефіциту та недостатності вітаміну D у порушеннях регуляції багатьох систем організму людини та розвитку різних патологічних станів обґрунтовує доцільність ширшого використання методів корекції статусу вітаміну D. Попри необхідність проведення масштабних рандомізованих клінічних випробувань для визначення схем використання препаратів вітаміну D, уже зараз не викликає сумніву той факт, що нормалізація рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові потрібна на всіх вікових етапах онтогенезу.

На сучасному фармацевтичному ринку України представлена достатня кількість препаратів вітаміну D у вигляді БАД, але сьогодні увагу привертає новий лікарський препарат Декрістол® 20 000 МО, № 20, німецької компанії Mibe gmbh, аналогів якому в даний час немає, одна капсула його містить 20 000 МО вітаміну D_3 . Препарат показаний для профілактики та лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D_3 у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів із дефіцитом вітаміну D_3 або з високим ризиком нестачі цього вітаміну. Для профілактики дефіциту вітаміну D_3 рекомендується 1 капсула (20 000 МО) на тиждень незалежно від початкового рівня. Упаковки ж вистачить у такому випадку на 5 місяців. Як що ж ми говоримо про лікування, то воно передбачає два етапи. Початкове лікування дефіциту вітаміну D_3 : 2 капсули (40 000 МО) на тиждень протягом 6–12 тижнів. На наступному етапі проводяться лікування дефіциту вітаміну D_3 та підтримка його рівня шляхом прийому від 60 000 до 120 000 МО на місяць протягом періоду до 6 міс. Для прикладу: 1 капсула (20 000 МО) на тиждень забезпечить 80 000 МО на місяць. Тому якщо ми говоримо про лікування дефіциту, то для його подолання вистачить всього дві упаковки Декрістол® 20 000 МО.

Поява на ринку препарату Декрістол® 20 000 МО, № 20, з можливістю щотижневого прийому покращує комплаєнс та є відмінною альтернативою для тих, кого не влаштовує щоденний прийом. Для профілактики дефіциту вітаміну D відтепер достатньо лише 1 капсули на тиждень!

Висока якість, європейське визнання та досвід застосування препарату Декрістол® 20 000 МО роблять його препаратом вибору в лікуванні та профілактиці дефіциту вітаміну D.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Cheng Y.C., Huang Y.C., Huang W.L. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2020. 37(6). 549-564. doi: 10.1002/da.23025.
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. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Iranpanah H., Orafi H.M., Jamialahmadi T., Sahebkar A. The molecular mechanisms by which vitamin D improve glucose homeostasis: A mechanistic review. *Life Sci*. 2020. 244. 117305. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117305.
4. Koivisto O., Hanel A., Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients*. 2020. 12(4). 1140. doi: 10.3390/nu12041140.
5. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G. et al. 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.
6. Lin L.Y., Smeeth L., Langan S., Warren-Gash C. Distribution of vitamin D status in the UK: a cross-sectional analysis of UK Biobank. *BMJ Open*. 2021. 11(1). e038503. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038503.
7. Carlson C.R. Jr, Uriu-Adams J.Y., Chambers C.D. et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Ukrainian Women: Effects of Alcohol Consumption on Vitamin D Status. *J. Am. Coll. Nutr*. 2017. 36(1). 44-56. doi: 10.1080/07315724.2016.1174091.
8. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol*. 2018 Dec. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
9. Komisarenko Y.I., Bobryk M.I. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 600. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
10. Yisak H., Ewunetel A., Kefale B., Mamuye M., Teshome F., Ambaw B., Yideg Yitbarek G. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Manag. Health. Policy*. 2021. 14. 31-38. doi: 10.2147/RMHP.S291584.
11. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *J. Intern. Med*. 2021. 289(1). 131-133. doi: 10.1111/joim.13158.
12. Gennari L. Vitamin D deficiency is independently associated with COVID-19 severity and mortality. Paper presented at: *ASMBR 2020 Annual Meeting Virtual Event*; 11 September 2020.
13. Liu N., Sun J., Wang X., Zhang T., Zhao M., Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2021. 104. 58-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.077.
14. DeLuccia R., Clegg D., Sukumar D. The implications of vitamin D deficiency on COVID-19 for at-risk populations. *Nutr. Rev*. 2021. 79(2). 227-234. doi: 10.1093/nutrit/nuaa092.
15. Darling A.L., Blackburn DJ., Ahmadi K.R., Lanham-New S.A. Very high prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in 6433 UK South Asian adults: analysis of the UK Biobank Cohort. *Br. J. Nutr*. 2021. 125(4). 448-459. doi: 10.1017/S0007114520002779.
16. Mele C., Caputo M., Bisceglia A. et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients*. 2020. 12(5). 1444. doi: 10.3390/nu12051444.
17. Altieri B., Muscogiuri G., Barrea L. et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017. 18(3). 335-346. doi: 10.1007/s11154-016-9405-9.
18. Mazokopakis E.E., Papadomanolaki M.G., Tsekouras K.C., Evangelopoulos A.D., Kotsiris D.A., Tzortzinis A.A. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J. Nucl. Med*. 2015. 18(3). 222-7. PMID: 26637501.
19. Povorožniuk V.V., Pankiv I.V. Intercommunication between vitamin D deficiency and thyroid hypofunction. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2014. 3-4(48). 12-16. doi: 10.24026/1818-1384.3-4(48).2014.75353 (in Ukrainian)
20. Pankiv I. Impact of cholecalciferol supplementation on thyroid peroxidase antibody titers in patients with hypothyroidism. *Osteoporosis International*. 2017. 38 (Suppl. 1). 628-629.
21. Niroomand M., Fotouhi A., Irannejad N., Hosseiniapanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2019. 148. 1-9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.12.008.
22. Al-Shoumer K.A., Al-Essa T.M. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J. Diabetes*. 2015. 6(8). 1057-64. doi: 10.4239/wjd.v6.i8.1057.
23. Carter S.J., Baranaukas M.N., Fly A.D. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. 28(7). 1176-1177. doi: 10.1002/oby.22838.
24. Feghaly J., Johnson P., Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2020. 81(1). 1-5. doi: 10.12968/hmed.2019.0291.
25. Jetty V., Glueck C.J., Wang P., Shah P., Prince M., Lee K., Goldenberg M., Kumar A. Safety of 50,000-100,000 Units of Vitamin D3/Week in Vitamin D-Deficient, Hypercholesterolemic Patients with Reversible Statin Intolerance. *N. Am. J. Med. Sci*. 2016. 8(3). 156-62. doi: 10.4103/1947-2714.179133.
26. Noe S., Heldwein S., Pascucchi R., Oldenbuttel C., Wiese C., von Krosigk A. et al. Cholecalciferol 20 000 IU once weekly in HIV-positive patients with low vitamin D levels: result from a cohort study. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care*. 2017. 16(4). 315-320. doi: 10.1177/2325957417702487.
27. Takacs I., Toth B.E., Szekeres L., Szabo B., Bakos B., Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. *Endocrine*. 2017. 55(1). 60-65. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9.
28. Rothen J.P., Rutishauser J., Walter P.N., Hersberger K.E., Arnet I. Oral intermittent vitamin D substitution: influence of pharmaceutical form and dosage frequency on medication adherence: a randomized clinical trial. *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2020. 21(1). 51. doi: 10.1186/s40360-020-00430-5.
29. Cavalier E., Fache W., Souberbielle J.C. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, parallel study of vitamin D3 supplementation with different schemes based on multiples of 25,000 IU doses. *Int. J. Endocrinol*. 2013. 2013. 327265. doi: 10.1155/2013/327265.
30. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(18). 6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
31. Nudy M., Krakowski G., Ghahramani M., Ruzieh M., Foy A.J. Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2020. 28. 100537. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100537.

Отримано/Received 29.01.2021

Рецензовано/Revised 18.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2021 ■

Information about author

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

I. V. Pankiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D: new aspects of application, effective doses. The current state of the problem

Abstract. In addition to the classic role of vitamin D in maintaining the normal state of the musculoskeletal system in the last decade, there is evidence that reduced serum concentrations of 25(OH)D are associated with a number of extraskelatal diseases (diabetes mellitus, hypertension, thyroid diseases, age-related cognitive decline, dysfunction of the immune and reproductive systems, etc.). Prevention of these diseases is achieved with significantly higher concentrations of 25(OH)D in the serum than those necessary to maintain normal bone tissue, regulate absorption and maintain calcium homeostasis. To ensure the concentration of the circulating form of vitamin D — 25(OH)D in the serum at a level that ensures optimal functioning, you need a higher consumption of this vitamin. Decreased blood concentration of vitamin D (< 30 ng/ml) is observed in 92 % of the adult population of Ukraine, regardless of the season. The causes of vitamin D defi-

ciency are the low efficiency of its endogenous synthesis in the skin due to insufficient insolation and inadequate intake of this vitamin with food. Due to the half-life of vitamin D of about two months, periodic weekly or monthly intake of total doses of cholecalciferol provides the same values in the serum as daily intake. The review of the literature considers the importance of vitamin D deficiency and deficiency in disorders of many systems of the human body and the development of various pathological conditions, which justifies the wider use of methods to correct the status of vitamin D. Despite the need for large-scale randomized clinical trials to determine the use of vitamin D, now there is no doubt that the normalization of the level of 25(OH)D in the serum is required at all age stages of ontogenesis.

Keywords: vitamin D; physiological role; deficiency; dosage; efficacy; Dekristol® 20°000

Паньків І.В.

Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

Витамин D: новые аспекты применения, эффективные дозы. Современное состояние проблемы

Резюме. Кроме классической роли витамина D в поддержании нормального состояния скелетно-мышечного аппарата, в последнее десятилетие получены доказательства того, что сниженные концентрации в сыворотке крови 25(OH)D ассоциированы с рядом внескелетных заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, возрастное снижение познавательной способности, нарушения функций иммунной и репродуктивной систем и др.). Предупреждение развития этих заболеваний достигается при значительно более высоких концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови, чем это необходимо для поддержания нормального состояния костной ткани, регуляции абсорбции и поддержания гомеостаза кальция. Для обеспечения концентрации циркулирующей формы витамина D — 25(OH)D в сыворотке крови на уровне, обеспечивающем оптимальное функционирование, необходимо более высокое потребление этого витамина. Сниженная концентрация витамина D в крови (< 30 нг/мл) отмечается у 92 % взрослого населения Украины независимо от времени года. Причинами дефицита витамина D являются низкая эффек-

тивность его эндогенного синтеза в коже из-за недостаточной инсоляции и неадекватное поступление этого витамина с пищей. Благодаря периоду полувыведения витамина D около двух месяцев периодическое еженедельное или ежемесячное потребление совокупных доз холекальциферола дает возможность достичь тех же значений в сыворотке крови, как и ежедневное потребление. В обзоре литературы рассматривается значение дефицита и недостаточности витамина D в нарушениях регуляции многих систем организма человека и развитии различных патологических состояний, обосновывается целесообразность более широкого использования методов коррекции статуса витамина D. Несмотря на необходимость проведения масштабных рандомизированных клинических испытаний для определения схем использования препаратов витамина D, уже сейчас не вызывает сомнения тот факт, что нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови необходима на всех возрастных этапах онтогенеза.

Ключевые слова: витамин D; физиологическая роль; дефицит; дозировка; эффективность; Декристал® 20°000

Ефективність альфа-ліпоєвої кислоти щодо симптомів і якості життя в пацієнтів з больовою формою діабетичної нейропатії

Резюме. Метою проведеного дослідження було вивчити вплив альфа-ліпоєвої кислоти на нейропатичні симптоми в пацієнтів з діабетичною нейропатією (ДН). **Матеріали та методи.** Пацієнти з больовою формою ДН отримували альфа-ліпоєву кислоту в дозі 600 мг/добу перорально протягом 40 діб. На початку дослідження і на 40-й день дослідження проводили оцінку показників за бальною шкалою оцінки симптомів нейропатії (NSS), скринінговим опитувальником периферичної нейропатії (SPNSQ) і діагностичним опитувальником нейропатичного болю (DN4). Вплив лікування альфа-ліпоєвою кислотою на якість життя оцінювався за коротким опитувальником болю (BPI), опитувальником щодо симптомів нейропатичного болю (NPSI) і за шкалою інвалідності Шихана (SDS). Також оцінювали зміни маси тіла, артеріального тиску, рівня глюкози й ліпідів у сироватці крові натще. **Результати.** У 72 пацієнтів, включених в дослідження, встановлено вірогідне зменшення нейропатичних симптомів — відбувалося зниження показників за NSS, SPNSQ і DN4 на 40-й день порівняно з цими ж показниками на вихідному рівні. Показники за BPI, NPSI та SDS щодо зниження працездатності, соціальної активності й активності в повсякденному житті також були вірогідно нижчими після зазначеного курсу лікування. Більше того, після курсу прийому альфа-ліпоєвої кислоти 50 % пацієнтів оцінили свій стан як «набагато краще» (very much better) або «значно краще» (much better). На 40-й день дослідження порівняно з вихідним рівнем рівень тригліцеридів натще був нижчим, але різниці в масі тіла, артеріальному тиску, рівні глюкози натще й рівні ліпідів не було. **Висновки.** Використання альфа-ліпоєвої кислоти асоціювалося зі зменшенням нейропатичних симптомів, рівня тригліцеридів і покращанням якості життя.

Ключові слова: альфа-ліпоєва кислота; цукровий діабет; діабетична нейропатія; нейропатичні симптоми; больова форма діабетичної нейропатії; якість життя

Вступ

Від цукрового діабету (ЦД) у світі страждають близько 9 % дорослих, однак приблизно половина випадків залишається не діагностованою [1]. Периферична нейропатія є частим ускладненням ЦД, а популяційні й клінічні дослідження свідчать, що поширеність периферичної сенсомоторної нейропатії становить 5,3–47,6 % [2–6]. Розвиток діабетичної периферичної нейропатії асоціюється зі старшим віком, тривалістю ЦД, поганим глікемічним контролем, підвищенням рівня ліпідів і високим артеріальним тиском [2]. На додаток до сенсорно-моторного дефіциту діабетична нейропатія може асоціюватися з нейропатичним болем. Вважається, що значну роль у патогенезі діабетичної нейропатії відіграє окиснювальний стрес [7]. На моделі щурів з діабетичною нейропатією було показано, що альфа-ліпоєва кислота, потужний антиоксидант, покращує кровотік у нервовій тканині, зменшує окиснювальний стрес і покращує дистальну провідність нервів [8]. Клінічні дослідження, що вивчали ефективність альфа-ліпоєвої кислоти в пацієнтів із діабетичною нейропатією, надали багатообіцяючі результати щодо нейропатичних симптомів [9–12]. Крім того, у нещодавньому метааналізі продемонстровано, що введення 300–600 мг/добу альфа-ліпоєвої кислоти внутрішньо-

венно (в/в) протягом 2–4 тижнів є безпечним і вірогідно покращує швидкість нервової провідності й нейропатичні симптоми [13].

Метою дослідження, результати якого описані, в статті Evangelos Agathos і співавт., надрукованій в Journal of International Medical Research (2018 May. 46(5). 1779-1790; <https://doi.org/10.1177/0300060518756540>), і наведені нижче, було вивчення впливу альфа-ліпоєвої кислоти 600 мг/добу, що застосовувалася перорально протягом 40 днів, на симптоми, лабораторні показники, якість життя і загальний стан пацієнтів із больовою формою діабетичної нейропатії.

Матеріали та методи

У проспективне інтервенційне дослідження були залучені пацієнти, що відповідали таким критеріям включення: 1) згода пацієнта на участь; 2) вік 18–75 років; 3) діагноз діабетичної периферичної нейропатії і наявність більше ніж одного типового симптому больової форми діабетичної нейропатії, наприклад: відчуття печіння, біль, парестезія, судоми в м'язах або алодинія в нижніх кінцівках протягом понад 6 місяців, що заважає повсякденній активності або сну; 4) якщо пацієнт отримував медикаментозне лікування з приводу больової форми діабетичної нейропатії, це лі-

кування мало бути незмінним протягом більше ніж 3 місяців до набору в дослідження. Критерії виключення: 1) будь-які причини нейропатії, крім ЦД (такі як хронічне зловживання алкоголем, дефіцит вітаміну B₁₂, нейропатія, спричинена вживанням наркотичних речовин), нейропатія нервів тулуба або тяжкі неврологічні захворювання (такі як хвороба Паркінсона і розсіяний склероз); 2) тяжке захворювання нирок, що визначається як оціночна швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/1,73 м² за формулою модифікації дієти при захворюванні нирок [14], або тяжке захворювання печінки; 3) недавнє лікування раку або гематологічних злоякісних пухлин; 4) наявність виразок стопи; 5) захворювання периферичних артерій, що визначається як відсутність пульсації на артеріях нижніх кінцівок при пальпації і/або періодична кульгавість; 6) використання протягом попередніх 3 місяців будь-яких речовин, що можуть заважати інтерпретації результатів, таких як опіати, сполуки вітаміну В або антиоксиданти; 7) вагітність, лактація або дітородний вік без використання безпечної контрацепції.

Пацієнтам, які були відібрані для участі в дослідженні, призначалася альфа-ліпоева кислота в дозі 600 мг/добу перорально, протягом 40 днів. Якщо вони приймали будь-які препарати для лікування больової форми діабетичної нейропатії, протидіабетичні, антигіпертензивні або антигіперліпідемічні лікарські засоби, їм рекомендували не припиняти їх прийом під час усього періоду дослідження.

Діабетичну периферичну нейропатію визначали як наявність ознак і /або симптомів дисфункції периферичних нервів у хворих на цукровий діабет після виключення інших причин [2].

Кількісну оцінку симптомів соматичної нейропатії проводили за допомогою бальної шкали оцінки симптомів нейропатії (NSS) [2] і нейропатичної шкали порушення функцій (NDS) [15]. Критеріями діагностики діабетичної периферичної нейропатії були показники NDS > 6 незалежно від значень NSS або NDS = 3–5 при NSS > 5 [2].

Усього протягом дослідження було заплановано візити пацієнтів для збору даних, фізикального обстеження й проведення лабораторних досліджень у пацієнтів-учасників: перший — до початку курсу прийому альфа-ліпоевої кислоти (базовий візит), а другий — на 40-й день після початку курсу лікування альфа-ліпоевою кислотою (2-й візит). Під час базового візиту реєструвалися такі дані кожного пацієнта: вік, стать, тип ЦД, анамнез інших наявних захворювань, прийом протидіабетичних і будь-яких інших препаратів, споживання алкоголю. Вимірювали зріст, масу тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ), реєстрували систолічний і діастолічний артеріальний тиск. Усі вимірювання проводили під час базового візиту й наприкінці дослідження (2-й візит).

Оцінки симптомів нейропатії розраховували для обох відвідувань за допомогою:

— бальної шкали оцінки симптомів нейропатії (NSS) [16], що включає п'ять запитань щодо симптомів нейропатії, з оцінкою від 0 (без нейропатичних симптомів) до 10 (найтяжчі нейропатичні симптоми);

— скринінгового опитувальника периферичної нейропатії (SPNSQ) [17], що містить 15 запитань з відповідями «так/ні» щодо симптомів нейропатії, з оцінкою, обчисленою підсумовуванням відповідей «так», від 0 (відсутність нейропатичних симптомів) до 15 (найтяжчі нейропатичні симптоми);

— діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4) [18], що містить 10 пунктів з відповідями «так/ні» щодо нейропатичного болю, з оцінкою, обчисленою підсумовуванням відповідей «так», від 0 (відсутність нейропатичного болю) до 10 (найсильніший нейропатичний біль).

Якість життя оцінювали за допомогою:

— короткого опитувальника болю (BPI) з короткою модифікацією (SF) [19], що включав 11 позицій. Перші чотири стосувалися тяжкості болю, а решта сім стосувалися ступеня, впливу болю на загальні виміри почуттів і функцій. Відповіді на всі пункти варіювали від 0 («відсутність болю» у випадку перших чотирьох і «відсутність впливу» у випадку інших семи) до 10 («біль настільки сильний, наскільки ви можете собі уявити» у випадку перших чотирьох і «повністю впливає» у випадку інших семи);

— опитувальника щодо симптомів нейропатичного болю (NPSI) [20], який включає шість балів: загальний показник інтенсивності, що варіюється від 0 (немає) до 100 (найгірший з можливих); і п'ять балів, що відповідають вираженості болю, а саме: пекучий (поверхневий) спонтанний біль, тископодібний (глибокий) спонтанний біль, нападopodobний біль, біль, що здатний розбудити, і парестезія/дизестезія (усі варіюються від 0 (немає) до 10 (найгірше, що можна собі уявити));

— шкали інвалідності Шихана (SDS) [21], що включала три пункти для самооцінки функціональних порушень: оцінка зниження працездатності, зниження соціальної активності й активності у повсякденному житті від 0 (відсутнє зниження) до 10 (найгірше уявне зниження).

Також під час 2-го візиту використовували шкалу глобального покращання з точки зору пацієнтів (PGI-I). Зокрема, пацієнт описав свій стан порівняно з тим, як це було до початку лікування альфа-ліпоевою кислотою, використовуючи такі визначення: «набагато краще» (very much better), «значно краще» (much better), «трохи краще», «без змін», «трохи гірше», «значно гірше» (much worse) або «набагато гірше» (very much worse).

Під час 1-го і 2-го візитів проводили лабораторні аналізи рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну й ліпідів у сироватці натще, а також розраховували коефіцієнт швидкості клубочкової фільтрації за формулою модифікації дієти при захворюванні нирок.

Результати

До участі в дослідженні було запрошено 96 пацієнтів; 10 пацієнтів не відповідали критеріям включення, а в 14 пацієнтів були наявні критерії виключення. Отже, у дослідженні взяли участь 72 пацієнти, і всі вони успішно завершили дослідження.

Після 40-денного курсу прийому альфа-ліпоевої кислоти було встановлено статистично вірогідні зміни показників за NSS, SPNSQ і DN4. Середній бал NSS

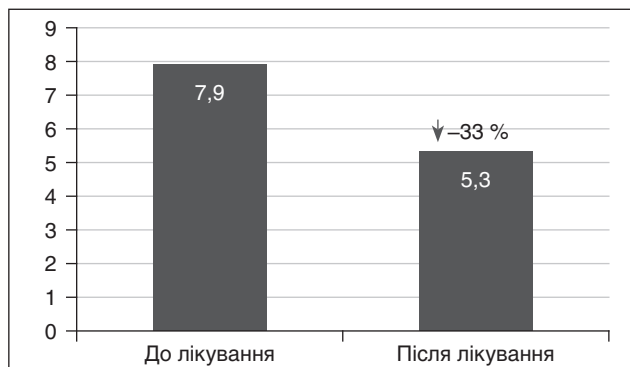


Рисунок 1. Середній бал за шкалою оцінки симптомів нейропатії (NRS) на початку дослідження та після 40-денного курсу лікування альфа-ліпоєвою кислотою

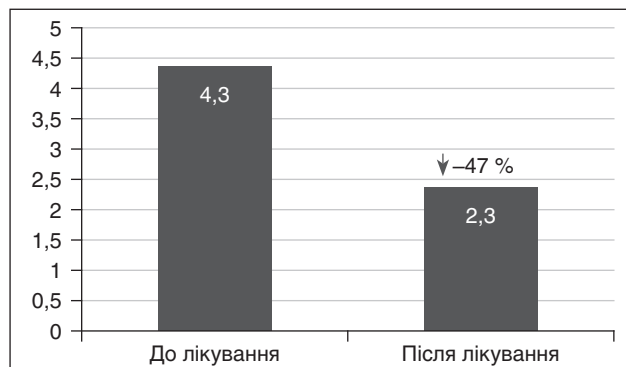


Рисунок 2. Динаміка середнього бала тяжкості болю при лікуванні альфа-ліпоєвою кислотою

становив 7,9 (діапазон 4–10) під час вихідного візиту порівняно з 5,3 (діапазон 2–10) на 40-й день лікування ($P < 0,001$) (рис. 1).

Результати за SPNSQ продемонстрували статистично вірогідне зменшення симптомів нейропатії за даними 14 з 15 питань на 40-й день порівняно з вихідним рівнем (табл. 1), тоді як середній бал за SPNSQ знизився з 8,8 (діапазон 3–15) на вихідному рівні до 4,4 (діапа-

зон 0–14) у кінці курсу лікування альфа-ліпоєвою кислотою на 40-й день ($P < 0,001$). Статистично вірогідні зниження балів також були відзначені в опитувальнику DN4 у всіх 10 питаннях щодо характеристик болю (табл. 2). Крім того, середній бал опитувальника DN4 також був вірогідно знижений порівняно з вихідним (середній бал 5,7 [діапазон 1–9]) порівняно з 40-м днем (середній бал 2,8 [діапазон 0–8]; $P < 0,001$).

Таблиця 1. Відповіді, подані за скринінговим опитувальником периферичної нейропатії (SPNSQ) на початку й наприкінці дослідження 72 дорослими пацієнтами з больовою формою діабетичної нейропатії, які пройшли 40-денний курс лікування альфа-ліпоєвою кислотою в дозі 600 мг/добу перорально

Нейропатичні симптоми	Рівень позитивних відповідей		Статистична вірогідність ^a
	Початок дослідження	Кінець лікування	
У вас коли-небудь було відчуття оніміння в нижніх кінцівках і/або ступнях?	63 (87,5)	30 (41,7)	$P < 0,001$
Ви коли-небудь відчували пекучий біль у нижніх кінцівках і/або ступнях?	60 (83,3)	28 (38,9)	$P < 0,001$
У вас у ступнях підвищена чутливість щодо доторків?	26 (36,1)	16 (22,2)	$P = 0,013$
Чи були у вас коли-небудь крампи в нижніх кінцівках і/або ступнях?	53 (73,6)	20 (27,8)	$P < 0,001$
У вас коли-небудь було відчуття поколювання голкою в нижніх кінцівках і/або в ступнях?	56 (77,8)	20 (27,8)	$P < 0,001$
Чи відчуваете ви біль у нічний час або коли покривало/ковдра торкається вашої шкіри?	26 (36,1)	10 (13,9)	$P < 0,001$
Чи є таке, що коли ви приймаєте ванну або душ, ви не можете відчути ногами різницю гарячої води і холодної?	22 (30,6)	17 (23,6)	NS
Чи виникають у вас коли-небудь різкі болі в нижніх кінцівках і/або ступнях?	47 (65,3)	17 (23,6)	$P < 0,001$
Ви відчували коли-небудь втрату чутливості в нижніх кінцівках або ступнях?	18 (25,0)	5 (6,9)	$P < 0,001$
Чи відчуваєте ви слабкість у нижніх кінцівках при ходьбі?	51 (70,8)	34 (47,2)	$P < 0,001$
У вас погіршуються симптоми вночі?	48 (66,7)	27 (37,5)	$P < 0,001$
Чи відчуваєте ви біль у нижніх кінцівках при ходьбі?	46 (63,9)	26 (36,1)	$P < 0,001$
Чи відчуваєте ви втрату чутливості у нижніх кінцівках або ступнях при ходьбі?	39 (54,2)	24 (33,3)	$P < 0,001$
Шкіра у вас на ступнях настільки суха, що вона тріскається?	37 (51,4)	27 (37,5)	$P = 0,002$
Чи було у вас коли-небудь відчуття болю, схожого на електричний шок, у нижніх кінцівках або ступнях?	44 (61,1)	17 (23,6)	$P < 0,001$

Примітки: дані наведені як n (%) позитивних відповідей; ^a — статистично вірогідні відмінності, $P < 0,05$ (тест Мак-Немара); NS — немає статистично вірогідної різниці між групами ($P > 0,05$; тест Мак-Немара).

Щодо якості життя пацієнтів показники ВРІ продемонстрували вірогідне зниження тяжкості болю (середній бал 4,3 (діапазон 0–9) на початковому рівні проти 2,3 (діапазон 0–9) на 40-й день; $P < 0,001$; рис. 2) і больові інтерференції (середня оцінка 5,2 (діапазон 0–10) на вихідному рівні проти 3,2 (діапазон 0–9,7) на 40-й день; $P < 0,001$).

Подібним чином було відзначено вірогідне зниження бала за NPSI (рис. 3) з точки зору загального показника інтенсивності (середній бал 40,1 (діапазон 8–88) на початковому рівні проти 20,3 (діапазон 0–86) на 40-й день; $P < 0,001$), пекучого (поверхневого) спонтанного болю (середній бал, 5,6 (діапазон 0–10) на початковому рівні проти 2,9 (діапазон 0–10) на 40-й день; $P < 0,001$), тископодібного (глибокого) спонтанного болю (середній бал 3,5 (діапазон 0–10) на вихідному рівні проти 1,8 (діапазон 0–9,5) на 40-й день; $P < 0,001$), нападоподібного болю (середній бал 4,3 (діапазон 0–9,5) на початковому рівні проти 2,0 (діапазон 0–9,5) на день 40; $P < 0,001$), болю, що здатний розбудити (середній бал 2,3 (діапазон 0–8,7) на початковому рівні проти 1,5 (діапазон 0–6,3) на 40-й день; $P < 0,001$) і парестезії/дизестезії (середній бал 5,9 (діапазон 0–10) на початковому рівні проти 3,0 (діапазон 0–10) на 40-й день; $P < 0,001$). Також було статистично вірогідним зменшення балів за SDS між базовим рівнем і візитом на 40-й день щодо оцінки зниження працездатності, зниження соціальної активності й активності в повсякденному житті ($P < 0,001$; рис. 4).

Нарешті, дані, отримані за PGI-I під час 2-го візиту, продемонстрували, що 36 пацієнтів (50 %) оцінили стан свого здоров'я як «набагато кращий» або «значно кращий». 14 пацієнтів (19,4 %) не повідомили про зміни, і жоден пацієнт не повідомив про погіршення симптомів.

Що стосується лабораторних показників, то в результаті курсу лікування альфа-ліпоєвою кислотою середній рівень тригліцеридів натще вірогідно знизився (146,8 мг/дл (діапазон 49–390 мг/дл) на початковому рівні проти 135,5 мг/дл (діапазон 56–337 мг/дл) на 40-й



Рисунок 3. Динаміка різних характеристик болю за опитувальником щодо симптомів нейропатичного болю (NPSI) при лікуванні альфа-ліпоєвою кислотою в пацієнтів з больовою формою діабетичної нейропатії

день; $P = 0,004$). Не було встановлено статистично вірогідної різниці щодо показників глюкози натще, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, HbA1c, ІМТ, артеріального тиску або частоти серцевих скорочень між початковим візитом і візитом на 40-й день.

Обговорення

Результати даного дослідження свідчать, що лікування альфа-ліпоєвою кислотою в дозі 600 мг/добу перорально протягом 40 днів привело до клінічно вірогідного й швидкого зменшення вираженості симп-

Таблиця 2. Відповіді, подані за опитувальником нейропатичного болю (DN4) на початку й наприкінці дослідження 72 дорослими пацієнтами з больовою формою діабетичної нейропатії, які пройшли 40-денний курс лікування альфа-ліпоєвою кислотою в дозі 600 мг/добу перорально

Характеристики болю	Рівень позитивних відповідей		Статистична вірогідність ^a
	Початок дослідження	Кінець лікування	
Пекучий біль	57 (79,2)	24 (33,3)	$P < 0,001$
Болюче відчуття холоду	22 (30,6)	13 (18,1)	$P = 0,012$
Відчуття електричного шоку	43 (59,7)	17 (23,6)	$P < 0,001$
Поколювання	61 (84,7)	33 (45,8)	$P < 0,001$
Відчуття уколів голкою	62 (86,1)	26 (36,1)	$P < 0,001$
Оніміння	62 (86,1)	31 (43,1)	$P < 0,001$
Свербіж	22 (30,6)	12 (16,7)	$P = 0,006$
Гіпестезія при торканні	31 (43,1)	19 (26,4)	$P = 0,002$
Гіпестезія при поколюванні голкою	29 (40,3)	15 (20,8)	$P < 0,001$
Біль виникає або посилюється при розчухуванні	22 (30,6)	10 (13,9)	$P < 0,001$

Примітки: дані наведені як n (%) позитивних відповідей; ^a — статистично вірогідні відмінності ($P < 0,05$; тест Мак-Немара).

томів нейропатії, на що вказувала динаміка показників за опитувальниками NSS, SPNSQ і DN4 наприкінці дослідження порівняно з початковими даними. Також після курсу лікування пацієнти відзначали загальне покращання якості життя, що проявлялося зменшенням вираженості больового синдрому за шкалами BPI, NPSI і SDS. Крім того, у пацієнтів вірогідно знизився рівень тригліцеридів порівняно з даними на початку дослідження. Проведене лікування продемонструвало відмінний профіль безпеки. Залишається встановити, чи можливе подальше покращання симптомів нейропатії, якщо курс лікування альфа-ліпоєвою кислотою буде продовжено понад 40 днів і, що більш важливо, чи це вплине на тривалий перебіг діабетичної нейропатії *per se*.

Позитивні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти були продемонстровані й у попередніх дослідженнях. Так, метааналіз чотирьох клінічних досліджень, що включав 1258 пацієнтів з діабетичною нейропатією (716 пацієнтів отримували альфа-ліпоєву кислоту, 542 пацієнти — плацебо) продемонстрував позитивний ефект застосування альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг в/в протягом трьох тижнів [26]. Зокрема, відносна різниця балів за загальною шкалою симптомів TSS (сума балів усіх невротичних симптомів) між початковим і кінцевим рівнем становила 24,1 %, а відносна різниця балів за шкалою невротичних порушень (NIS) — 16,0 % [26]. Крім того, частота відповідей на лікування становила 52,7 % (> 50 % покращення загального бала симптомів) у групі використання альфа-ліпоєвої кислоти порівняно з 36,9 % у групі плацебо ($P < 0,05$) [26]. У даному метааналізі продемонстроване чітке зменшення болю, відчуття печіння, парестезії та оніміння в групі, яка отримувала альфа-ліпоєву кислоту, і не встановлено жодної різниці щодо побічних явищ і загальної безпеки між групою активного лікування й плацебо [26]. В іншому метааналізі 15 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь пацієнти з діабетичною периферичною нейропатією, лікування

альфа-ліпоєвою кислотою в дозі 300–600 мг/добу в/в протягом 2–4 тижнів призвело до статистично вірогідного збільшення швидкості сенсорної і моторної провідності по серединному й перонеальному нервах порівняно з контрольною групою [13].

Патогенез діабетичної нейропатії залишається переважно невідомим. У хворих на ЦД метаболічні й судинні дефекти при підвищеному оксидативному стресі призводять до пошкодження нервів [7, 13]. Покращання симптомів нейропатії у хворих на ЦД після лікування альфа-ліпоєвою кислотою, швидше за все, пояснюється її антиоксидантною дією. Альфа-ліпоєва кислота та її відновлена форма, дигідроліпоєва кислота, діють як антиоксиданти шляхом нейтралізації різноманітних активних форм кисню, інгібування генераторів реактивного кисню й відновлення пошкоджень, спричинених іншими окислювачами [23, 24]. Антиоксидантна дія альфа-ліпоєвої кислоти може також сприяти клінічно вірогідному зменшенню нейропатичних симптомів завдяки покращанню периневрального кровотоку [27]. Більше того, альфа-ліпоєва кислота може взаємодіяти з іншими антиоксидантами або чинити додатковий антиоксидантний ефект через різні параметри [25]. У нещодавньому дослідженні порівнювали ефективність застосування альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 300 мг протягом 90 днів із двома іншими антиоксидантами, а саме омега-3 жирними кислотами й вітаміном Е у пацієнтів із ЦД 2-го типу [28]. Було встановлено вірогідне покращення параметрів окисного стресу, інсулінорезистентності, ІМТ, окружності талії і загального рівня холестерину в усіх групах лікування [28].

Висновки

Пероральний прийом альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг/добу пацієнтами з больовою формою діабетичної нейропатії вірогідно позитивно впливав на вираженість симптомів невротії, рівень тригліцеридів у плазмі крові та якість життя. Половина з пролікованих пацієнтів оцінили свій стан здоров'я як «набагато кращий» або «значно кращий» після 40-денного курсу лікування зазначеним препаратом. Отримані результати свідчать про ефективність альфа-ліпоєвої кислоти, тому її слід розглядати як препарат для рутинного призначення пацієнтам із ЦД і периферичною нейропатією. Препарат продемонстрував добру переносимість і відсутність небажаних ефектів протягом усього 40-денного терміну лікування.

Перспективою подальших досліджень є з'ясувати, чи збережеться це покращання симптомів на постійній основі, чи можуть отримані результати додатково покращитися за рахунок продовження прийому альфа-ліпоєвої кислоти терміном понад 40 днів і чи сприяє альфа-ліпоєва кислота уповільненню перебігу нейропатії в довгостроковій перспективі.

На сьогодні в Україні наявний широкий асортимент лікарських засобів, що містять альфа-ліпоєву кислоту. Одним з найбільш популярних є Берлітрон виробництва компанії «Берлін-Хемі». Цей препарат уже багато років популярний серед лікарів-ендокринологів завдяки німецьким стандартам, що гарантують високу ефективність Берлітону.

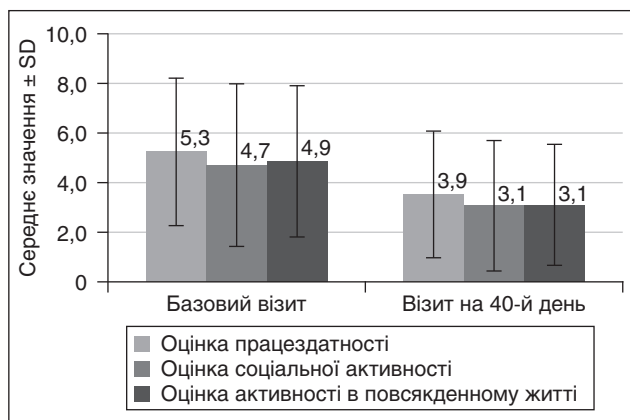


Рисунок 4. Дані за шкалою інвалідності Шихана 72 дорослих пацієнтів з больовою формою діабетичної нейропатії, які пройшли 40-денний курс лікування альфа-ліпоєвою кислотою в дозі 600 мг/добу перорально. Дані наведені як середнє значення $\pm$ SD; $P < 0,001$ між базовим візитом і візитом на 40-й день для всіх показників, що порівнювалися (t-тест Стьюдента)

Берлітін випускається в різних лікарських формах, що дозволяє підібрати терапію як в умовах стаціонару, так і для амбулаторного лікування. Капсули Берлітін містять 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти, що гарантує максимально ефективне лікування діабетичної нейропатії навіть в амбулаторних умовах.

Список літератури

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. <http://www.diabetesatlas.org> (2015, accessed November 2017).
2. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*. 2005. 28. 956-962.
3. Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J. et al. *Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333. 89-94.
4. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study*. *Neurology*. 1993. 43. 817-824.
5. D'Souza M., Kulkarni V., Bhaskaran U. et al. *Diabetic peripheral neuropathy and its determinants among patients attending a tertiary health care centre in Mangalore, India*. *J. Public Health Res.* 2015. 4. 450.
6. Veglio M., Sivieri R. *Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy*. *The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate*. *Diabetes Care*. 1993. 16. 456-461.
7. Brownlee M. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. *Diabetes*. 2005. 54. 1615-1625.
8. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. *Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy*. *Diabetes Care*. 1995. 18. 1160-1167.
9. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. *Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial*. *Diabetes Care* 2011. 34. 2054-2060.
10. Ziegler D. *Management of painful diabetic neuropathy: what is new or in the pipeline for 2007?* *Curr. Diab. Rep.* 2007. 7. 409-415.
11. Jiang D.Q., Li M.X., Ma Y.J. et al. *Efficacy and safety of prostaglandin E1 plus lipoic acid combination therapy versus monotherapy for patients with diabetic peripheral neuropathy*. *J. Clin. Neurosci.* 2016. 27. 8-16.
12. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial*. *Diabetes Care*. 2003. 26. 770-776.
13. Han T., Bai J., Liu W. et al. *A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy*. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 167. 465-471.
14. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann. Intern. Med.* 1999. 130. 461-470.
15. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F. et al. *A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population*. *Diabetologia*. 1993. 36. 150-154.
16. Meijer J.W., Smit A.J., Sonderen E.V. et al. *Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score*. *Diabet. Med.* 2002. 19. 962-965.
17. Venkataramana A.B., Skolasky R.L., Creighton J.A. et al. *Diagnostic utility of the subjective peripheral neuropathy screen in HIV-infected persons with peripheral sensory polyneuropathy*. *AIDS Read.* 2005. 15. 341-344.
18. Spallone V., Morganti R., D'Amato C. et al. *Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy*. *Diabet. Med.* 2012. 29. 578-585.
19. Zelman D.C., Gore M., Dukes E. et al. *Validation of a modified version of the brief pain inventory for painful diabetic peripheral neuropathy*. *J. Pain Symptom Manage.* 2005. 29. 401-410.
20. Bouhassira D., Attal N., Fermanian J. et al. *Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory*. *Pain*. 2004. 108. 248-257.
21. Sheehan D.V., Harnett-Sheehan K., Raj B.A. *The measurement of disability*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996. 11. 89-95.
22. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. *Clin. Chem.* 1972. 18. 499-502.
23. Evans J.L., Goldfine I.D. *Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Technol. Ther.* 2000. 2. 401-413.
24. Papanas N., Ziegler D. *Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy*. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. 15. 2721-2731.
25. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. *Alpha-lipoic acid as biological antioxidant*. *Free Radic. Biol. Med.* 1995. 19. 227-250.
26. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis*. *Diabet. Med.* 2004. 21. 114-121.
27. Haak E., Usadel K.H., Kusterer K. et al. *Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy*. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000. 108. 168-174.
28. Udupa A.S., Nahar P.S., Shah S.H. et al. *Study of comparative effects of antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus*. *J. Clin. Diagn. Res.* 2012. 6. 1469-1473.
29. Magis D., Ambrosini A., Sandor P. et al. *A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis*. *Headache*. 2007. 47. 52-57.
30. Memeo A., Loiero M. *Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study*. *Clin. Drug Investig.* 2008. 28. 495-500.
31. Ranieri M., Sciuscio M., Cortese A.M. et al. *The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life*. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009. 22. 45-50.
32. Letizia Mauro G., Cataldo P., Barbera G. et al. *A-lipoic acid and superoxide dismutase in the management of chronic neck pain: a prospective randomized study*. *Drugs R D*. 2014. 14. 1-7.
33. Di Geronimo G., Caccese A.F., Caruso L. et al. *Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid*. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2009. 13. 133-139.

Підготувала Наталія Купріненко

За матеріалами статті Evangelos Agathos et al.
Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy.

Оригінал статті надрукований
y Journal of International Medical Research.

2018 May. 46(5). 1779-1790
(<https://doi.org/10.1177/0300060518756540>) ■

N. Kuprinenko

Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy

Abstract. Background. The purpose was to examine the effect of α -lipoic acid on neuropathic symptoms in patients with diabetic neuropathy (DN). **Materials and methods.** Patients with painful DN were treated with 600 mg/day α -lipoic acid, orally, for 40 days. Neuropathy Symptom Score (NSS), Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire (SPNSQ) and douleur neuropathique (DN) 4 questionnaire scores were assessed at baseline and day 40. Quality-of-life treatment effects were assessed by Brief Pain Inventory (BPI), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) and Sheehan Disability Scale (SDS). Changes in body weight, arterial blood pressure, fasting serum glucose and lipids were also assessed. **Results.** Out of 72 patients included, significant reductions in neuropathic

symptoms were shown by reduced NSS, SPNSQ and DN4 scores at day 40 versus baseline. BPI, NPSI, and SDS in terms of work disability, social life disability, and family life disability scores were also significantly reduced. Moreover, 50 % of patients rated their health condition as “very much better” or “much better” following α -lipoic acid administration. Fasting triglyceride levels were reduced, but no difference was found in body weight, blood pressure, fasting glucose, or other lipids at day 40 versus baseline. **Conclusions.** α -lipoic acid administration was associated with reduced neuropathic symptoms and triglycerides, and improved quality of life.

Keywords: α -lipoic acid; diabetes mellitus; diabetic neuropathy; neuropathic symptoms; painful diabetic neuropathy; quality of life

Куприненко Н.

Эффективность альфа-липоевой кислоты относительно симптомов и качества жизни у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии

Резюме. Целью проведенного исследования было изучить влияние альфа-липоевой кислоты на нейропатические симптомы у пациентов с диабетической нейропатией (ДН). **Материалы и методы.** Пациенты с болевой формой ДН получали альфа-липоевую кислоту в дозе 600 мг/сутки на протяжении 40 суток. В начале исследования и на 40-й день исследования проводили оценку показателей по балльной шкале оценки симптомов нейропатии (NSS), скрининговому опроснику периферической нейропатии (SPNSQ) и диагностическому опроснику нейропатической боли (DN4). Влияние лечения альфа-липоевой кислотой на качество жизни оценивалось по короткому опроснику боли (BPI), опроснику симптомов нейропатической боли (NPSI) и по шкале инвалидности Шихана (SDS). Также оценивали изменения массы тела, артериального давления, уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови натощак. **Результаты.** У 72 пациентов, включенных в исследование, установлено достоверное уменьшение нейропатических симптомов —

происходило снижение показателей по NSS, SPNSQ и DN4 на 40-й день по сравнению с этими же показателями на исходном уровне. Показатели по BPI, NPSI и SDS по снижению работоспособности, социальной активности и активности в повседневной жизни также были достоверно ниже после указанного курса лечения. Более того, после курса приема альфа-липоевой кислоты 50 % пациентов оценили свое состояние как «намного лучше» (very much better) или «значительно лучше» (much better). На 40-й день исследования по сравнению с исходным уровнем уровень триглицеридов натощак был ниже, но разницы в массе тела, артериальном давлении, уровне глюкозы натощак и уровне липидов не было. **Выводы.** Использование альфа-липоевой кислоты ассоциировалось с уменьшением нейропатических симптомов, уровня триглицеридов и улучшением качества жизни.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота; сахарный диабет; диабетическая нейропатия; нейропатические симптомы; болевая форма диабетической нейропатии; качество жизни

УДК 616.379-008.64:616.12-008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226431>

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

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

Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром

Резюме. Хронічний коронарний синдром (ХКС) характеризується розвитком епізодів ішемії внаслідок дисбалансу між потребами та кровопостачанням міокарда. Зазвичай такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть виникати й спонтанно. Класичним проявом ішемії міокарда є напади стенокардії. У деяких випадках захворювання певний час може бути безсимптомним і дебютувати одразу гострим коронарним синдромом. ХКС може мати довготривалий доклінічний період на тлі підтвердженого коронарного атеросклерозу. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених сучасному стану проблеми цукрового діабету (ЦД) і ХКС. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані з особливостями оцінки ризику, основних чинників, що зумовлюють дуже високий ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, класифікацією, основними характеристиками ХКС та його особливостями при ЦД, діагностикою ХКС (дозоване фізичне навантаження (велоергометрія, тредміл-тест) або стрес-тести, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, стрес-ехокардіографія; стрес-магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія із застосуванням радіоактивних маркерів). Аналізуються питання консервативної терапії ХКС на тлі ЦД (призначення антиагрегантів, блокаторів β -адренорецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, міокардіальних цитопротекторів, статинів). Лікування пацієнта з поєднанням ЦД і ХКС буде успішним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну, безпечну в плані гіпоглікемії і можливих серцево-судинних ризиків цукрознижувальну терапію, з одного боку, і метаболічно нейтральну антиангінальну терапію — з іншого. Без сумніву, необхідно звернути увагу на корекцію факторів ризику ССЗ, АГ і ХСН.

Ключові слова: цукровий діабет; хронічний коронарний синдром; огляд

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) охоплюють ішемічну хворобу серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання та патологію периферичних артерій. Згідно з прогнозами International Diabetes Federation, до 2035 р. від цукрового діабету (ЦД) буде страждати 592 млн чоловік, а частка населення з метаболічним синдромом, з якої щорічно поповнюється популяція пацієнтів із ЦД, збільшиться до 800 млн осіб [1]. Висока частота серцево-судинних (СС) ускладнень у хворих на ЦД є однією з глобальних проблем охорони здоров'я. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що частота госпіталізацій хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) удвічі вища серед пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД [2–4].

Оцінка ризику АССЗ у хворих на ЦД

Рекомендовано щорічно оцінювати чинники ризику розвитку АССЗ [2, 5]:

- підвищену масу тіла;
- артеріальну гіпертензію (АГ);
- дисліпидопрофілемію (ДЛП);
- паління;
- хронічну хворобу нирок, альбумінурію;
- обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС.

У табл. 1 наведені основні чинники, що зумовлюють дуже високий ризик АССЗ [6].

У всіх пацієнтів із ЦД ризик АССЗ, що визначається як раптова коронарна смерть/нефатальний інфаркт міокарда (ІМ)/інсульт (із летальним або нефатальним

наслідком), повинен систематично оцінюватися принаймні щороку. Серед чинників ризику АССЗ — вік, стать, раса, ЦД, АГ, ДЛП, паління, сімейний анамнез передчасної ІХС (до 40 років) та альбумінурія.

До найбільш широко використовуваних методів оцінки загрози розвитку АССЗ відноситься використання калькулятора ризику АССЗ (Atherosclerotic cardiovascular disease Risk Estimator Plus), створеного American College of Cardiology (ACC) та American Heart Association (АНА) для визначення 10-річної небезпеки розвитку АССЗ, оцінки ризику за Framingham (Фрамінгемська шкала) та United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine (специфічний для хворих на ЦД) — SCORE.

АСС/АНА-калькулятор — простий інструмент з п'ятьма клінічними змінними, який оцінює ризик серцево-судинної смерті через 10 років, але не враховує ЦД [7, 8].

Нижче наведені фактори ризику АССЗ.

Фактори ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (8)

Чинники, що підвищують ризик АССЗ

— Сімейний анамнез АССЗ (чоловіки, вік < 55 років; жінки, вік < 65 років).

— Первинна гіперхолестеринемія (ХС ЛПНЩ 4,1–4,8 ммоль/л, холестерин, не пов'язаний із ліпопротеїнами високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) 4,9–5,6 ммоль/л)*.

— Метаболічний синдром (збільшення окружності талії, підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) (> 1,7 ммоль/л), підвищений АТ, підвищений рівень глюкози та низький рівень ХС ЛПВЩ (< 1,03 ммоль/л у чоловіків; < 1,3 ммоль/л у жінок). Позитивний результат трьох показників дозволяє стверджувати про АССЗ.

— ХХН (ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м² з або без альбумінурії; ХХН, що не компенсується при проведенні діалізу або трансплантації нирки).

— Хронічні запальні стани (псоріаз, ревматоїдний артрит або ВІЛ/СНІД).

— Передчасна менопауза в анамнезі (до 40 років) та стани, пов'язані з вагітністю (пreeклампсія), в анамнезі, що в подальшому збільшують ризик АССЗ.

— Расова/етнічна приналежність із високим ризиком (наприклад, походження з Південної Азії).

— Біомаркери, що асоціюються з підвищеним ризиком АССЗ:

а) персистуюча* первинна гіпертригліцеридемія ($\geq 1,7$ ммоль/л);

б) при вимірюванні:

- підвищений рівень високочутливого С-реактивного протеїну (hs-СРП) ($\geq 2,0$ мг/л);

- підвищений ліпопротеїн А (ЛП(а)): відносним показником для його вимірювання є сімейний анамнез АССЗ в минулому. ЛП(а) ≥ 125 нмоль/л є фактором підвищення ризику, особливо при більш високих рівнях ЛП(а);

- підвищення аполіпопротеїну В (апоВ) $\geq 3,36$ ммоль/л: відносним показником для його вимірювання є рівень ТГ $\geq 2,26$ ммоль/л. Рівень апоВ $\geq 3,36$ ммоль/л відповідає вмісту ХС ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л і є фактором, що підвищує ризик;

- кістково-плечовий індекс < 0,9.

У табл. 2 наведені основні положення щодо визначення ризику АССЗ на основі досліджень, що використовуються для діагностики ІХС відповідно до керівних принципів European Society of Cardiology (ESC) [9].

10-річна небезпека розвитку АССЗ класифікується так [10]:

— низький ризик (< 5 %);

— пограничний ризик (5–7,4 %);

— проміжний ризик (7,5–19,9 %);

— високий ризик (≥ 20 %).

У безсимптомних хворих на ЦД планові скринінгові дослідження на предмет ІХС не рекомендуються, оскільки це не покращує результати, коли враховуються чинники загрози розвитку АССЗ.

Таблиця 1. Основні чинники, що зумовлюють дуже високий ризик АССЗ [6]

Значні випадки АССЗ	Стани високого ризику
ГКС в анамнезі (протягом останніх 12 міс.) ІМ в анамнезі (крім нещодавнього ГКС в анамнезі) Ішемічний інсульт в анамнезі Симптоматичне атеросклеротичне захворювання периферичних артерій (кульгавість в анамнезі з кістково-плечовим індексом < 0,85 або реваскуляризація/ампутація в анамнезі)	Вік ≥ 65 років Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія АКШ або балонування ± стентування коронарних артерій в анамнезі (незалежно від основної(-их) події(-ій) АССЗ) ЦД АГ ХХН (ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м ²) Хронічне паління ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л (незважаючи на використання максимально переносимих доз статинів + езетиміб) СН в анамнезі

Примітки: АССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; ГКС — гострий коронарний синдром; ІМ — інфаркт міокарда; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЦД — цукровий діабет; АГ — артеріальна гіпертензія; ХХН — хронічна хвороба нирок; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; СН — серцева недостатність.

* Оптимально проводити три визначення.

Хронічний коронарний синдром

У 2019 р. ESC переглянуло рекомендації щодо використання терміна «хронічний коронарний синдром» (ХКС) замість ІХС. Ці зміни підкреслюють, що клінічні прояви ІХС можуть бути класифіковані як гострий коронарний синдром (ГКС) або ХКС. ІХС — це динамічний процес накопичення атеросклеротичних бляшок і функціональних порушень вінцевого кровообігу, які можуть бути відкориговані за допомогою зміни способу життя, фармакологічної терапії й реваскуляризації, що може сприяти стабілізації стану або регресу захворювання [9].

У нових рекомендаціях із ХКС (ESC, 2019) визначені шість клінічних сценаріїв, які найчастіше трапляються в пацієнтів [9]:

- 1) пацієнти з підозрою на ІХС і стабільними ангінальними симптомами і/або задишкою;
- 2) пацієнти з новим епізодом ХСН або дисфункції ЛШ й підозрою на ІХС;
- 3) безсимптомні й симптомні пацієнти зі стабілізованими симптомами < 1 року після ГКС або пацієнти з недавньою реваскуляризацією;
- 4) безсимптомні й симптомні пацієнти > 1 року після початкового діагнозу або реваскуляризації;
- 5) пацієнти зі стенокардією й підозрою на судинні або мікросудинні ускладнення;
- 6) безсимптомні пацієнти, у яких при скринінгу виявляється ІХС.

ХКС визначається як захворювання, що створює можливість розвитку стенокардії, пов'язаної зі стресом або фізичними вправами, вторинної до стенозу коронарних артерій ($\geq 50\%$ у разі змін лівої вінцевої артерії та $\geq 70\%$ — кожної або кількох коронарних артерій). Стенокардія при незмінених коронарних артеріях, відома як мікросудинна стенокардія, та спазм вінцевих

судин також включені в це визначення. Мікросудинна стенокардія, або коронарний синдром Х, — окрема форма ІХС, що характеризується наявністю у хворих стенокардії, ішемічних змін на ЕКГ за відсутності змін епікардіальних коронарних артерій при проведенні КВГ [11, 12].

ХКС характеризується розвитком епізодів ішемії за рахунок дисбалансу між потребами та кровопостачанням міокарда. Зазвичай такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть виникати й спонтанно. Класичним проявом ішемії міокарда є напади стенокардії. У деяких випадках захворювання якийсь час може бути безсимптомним і дебютувати одразу ГКС. ХКС може мати довготривалий доклінічний період на тлі підтвердженого коронарного атеросклерозу [13, 14].

Зазвичай у пацієнтів із ЦД та ХКС спостерігаються атипові прояви, такі як невідомий біль у грудях або незрозуміла задишка. Деякі хворі на ЦД можуть мати «мовчазний ХКС» із позитивними тестами на ішемію за відсутності симптомів. У всіх пацієнтів із ЦД та підозрою на ХКС ризик слід оцінити з використанням попереднього тесту, який базується на простих клінічних результатах, таких як статеві відмінності та вік. Як правило, низька імовірність (< 15 %) не потребує додаткових діагностичних тестів; для хворих із середньою імовірністю (15–85 %) використовуються неінвазивні дослідження, які провокують стенокардію; із високою імовірністю (> 85 %) рекомендується якомога швидше проводити інвазивну КВГ [13, 14].

У табл. 3 наведена класифікація ІХС Канадського товариства з вивчення серцево-судинних захворювань [15].

Таблиця 2. Визначення ризику АССЗ на основі досліджень, що використовуються для діагностики ІХС відповідно до керівних принципів ESC [9]

Дослідження	Визначення поняття «високий ризик»
ЕКГ з навантажувальною пробою*	Серцево-судинна смертність > 3 % на рік згідно з оцінкою результатів навантажувального тесту із використанням стандартного протоколу Брюса (DTS)
СТЕ або ПЕТ	Площа ішемії $\geq 10\%$ ЛШ міокарда
Стрес-ЕхоКГ	≥ 3 з 16 сегментів із гіпокінезією або акінезією, спричиненими стресом
Кардіоваскулярна МРТ	≥ 2 з 16 сегментів зі стресовими дефектами перфузії або ≥ 3 добутамінном-індукованими дисфункціональними сегментами
КТ-коронарографія або інвазивна КВГ	Ураження трьох судин із проксимальними стенозами, ураження стовбура лівої коронарної артерії або проксимальна оклюзія лівої передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії
Інвазивне функціональне тестування	ФРК $\leq 0,8$, МРК $\leq 0,89$

Примітки: * — відхилення сегмента ST від вихідного рівня вважається позитивним тестом; DTS — оцінка результатів навантажувального тесту на біговій доріжці Дюка; СТЕ — спекл-трекінг-ехокардіографія; ПЕТ — двофотонна емісійна томографія; ЛШ — лівий шлуночок; стрес-ЕхоКГ — стрес-ехокардіографія; МРТ — кардіоваскулярна магнітно-резонансна томографія; КТ — комп'ютерна томографія; КВГ — коронарорентрикулографія; ФРК — фракційний резерв кровотоку; МРК — миттєвий резерв кровотоку (миттєвий градієнт тиску в ділянці стенозу в безхвильовий період).

Виділяють низку особливостей ХКС при ЦД [16]:

— перебіг ХКС на тлі ЦД визначається тривалістю ЦД;

— ІХС у хворих на ЦД часто перебігає безсимптомно, що ускладнює своєчасну діагностику;

— ХКС на тлі ЦД часто ускладнюється нестабільною стенокардією, а також порушеннями ритму;

— ІМ часто має характер трансмурального, а ускладнення ІМ трапляються частіше, ніж у загальній популяції;

— при ХКС на тлі ЦД швидше розвивається ХСН, у т.ч. в постінфарктному періоді;

— при ХКС на тлі ЦД при КВГ часто виявляють дифузне ураження коронарних артерій із залученням дистальних ділянок, що ускладнює проведення балонної ангіопластики й хірургічної реваскуляризації міокарда.

Нижче наведені основні характеристики ХКС [17].

Основні характеристики хронічного коронарного синдрому (17)

1. Патогенез. Атеросклеротичні (анатомічно стабільні) і/або функціональні (внаслідок вазоспазму) ураження епікардіальних коронарних артерій і/або порушення мікроциркуляції.

2. Перебіг захворювання. Стабільний безсимптомний та симптоматичний періоди перебігу захворювання, на тлі яких можливий розвиток ГКС.

3. Механізми розвитку ішемії міокарда:

— фіксований чи динамічний стеноз епікардіальної коронарної артерії;

— локальний чи дифузний спазм епікардіальної коронарної артерії;

— мікросудинна дисфункція.

У деяких пацієнтів перераховані механізми можуть поєднуватись і змінюватись протягом захворювання.

Стенокардія напруження виникає внаслідок:

— стенозу епікардіальної коронарної артерії;

— мікросудинної дисфункції;

— вазоконстрикції в місці динамічного стенозу;

— поєднання наведених вище механізмів.

Стенокардія спокою виникає внаслідок вазоспазму (локального чи дифузного):

— епікардіального локального;

— епікардіального дифузного;

— мікросудинного;

— поєднання наведених вище механізмів.

Безсимптомна ішемія виникає:

— унаслідок недостатньої вираженості ішемії і/або дисфункції ЛШ;

— незважаючи на ішемію і/або дисфункцію ЛШ;

— унаслідок діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Класифікація «німої» (безбольової) ішемії міокарда (ББІМ) (18)

— I тип — найчастіший, повністю асимптомний, тільки «німа» ішемія міокарда, у т.ч. і ББІМ. Спостерігається у хворих із вираженою обструкцією коронарних артерій, які не мають в анамнезі нападів стенокардії. У цих пацієнтів наявні дефекти сприйняття болю.

— II тип — відзначається в осіб, які перенесли верифікований ІМ.

— III тип — спостерігається у хворих, які страждають від інших форм ХКС (стабільної, нестабільної, вазоспастичної стенокардії). Результати добового ЕКГ-моніторингування (холтер-ЕКГ) свідчать, що протягом доби в цих пацієнтів відзначаються епізоди як больової ішемії міокарда, так і ББІМ.

У пацієнтів із тривалим стажем ЦД ХКС часто може перебігати у вигляді ББІМ аж до безбольового ІМ. ББІМ — поширене явище, яке відзначається, за одними джерелами, серед 2–5 % усього населення, а серед практично здорових осіб, які мають чинники ризику ІХС, — у 15–20 % випадків. «Німа» ішемія міокарда спостерігається у хворих із ХКС із ЦД у 2–7 разів частіше, ніж без нього. Це обумовлене розвитком кардіоваскулярної форми автономної нейропатії. ББІМ діагностують у 20–35 % пацієнтів із різними формами ЦД.

ББІМ («тиха», «мовчазна» ішемія) — це епізоди транзиторної короткочасної ішемії серцевого м'яза з виникненням змін метаболізму, скорочувальної функції або електричної активності міокарда, що об'єктивно виявляються за допомогою інструментальних методів, але не супроводжуються нападами стенокардії або її еквівалентами (зидишкою, аритмією та іншими неприємними відчуттями) [16].

Таблиця 3. Класифікація ІХС Канадського товариства з вивчення серцево-судинних захворювань [15]

Функціональний клас I	Звичайна фізична активність (ходьба, підйом сходами) не провокує стенокардію. Стенокардія виникає при значних, раптових чи тривалих навантаженнях
Функціональний клас II	Незначні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія провокується швидкою ходою чи підйомом сходами, фізичними навантаженнями після прийому їжі, у холодну, вітряну погоду, після емоційних стресів чи тільки в перші години після пробудження. Рівень тривалості фізичного навантаження — ходьба більше двох кварталів*/підйом сходами вище ніж на другий поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
Функціональний клас III	Суттєві обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при подоланні відстані 1–2 квартали* по рівній поверхні чи підйомі на другий поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
Функціональний клас IV	Неможливість виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту — синдром стенокардії може виникати у стані спокою

Примітка: * — еквівалент 100–200 м.

Діагностика

Проведення діагностики для виявлення ХКС рекомендоване в пацієнтів, які мають будь-яку з нижченаведених ознак [19]:

- атипові кардіальні симптоми (наприклад, незрозуміла задишка, дискомфорт у грудях);
- ознаки або симптоми, пов'язані з патологією судин (транзиторні ішемічні атаки, переміжна кульгавість, захворювання периферичних артерій);
- зміни на ЕКГ (наприклад, патологічні зубці Q).

Відомо, що ІМ при ЦД, особливо в літніх хворих, пов'язаний із високою летальністю на госпітальному етапі. При госпіталізації пацієнтів із гострим ІМ, підвищена летальність асоційована з глікемією $> 8,0$ ммоль/л. При глікемії $\geq 11,0$ ммоль/л значно зростає частота фібриляції шлуночків, набряку легень, різко збільшується летальність. У хворих на ЦД, які перенесли АКШ, висока варіативність рівня глікемії (ВГ) асоційована з ризиком ускладнень в післяопераційному періоді. Однак низький рівень глікемії ($< 4,5$ ммоль/л) і висока ВГ у пацієнтів із ЦД протягом року після перенесеного ІМ також значно збільшують ризик несприятливих подій. Періодичні коливання глікемії від 5 до 15 ммоль/л більшою мірою, ніж стабільна гіперглікемія на рівні 10 або 15 ммоль/л, індукують у судинах оксидантний стрес, хронічне запалення низької інтенсивності, дисфункцію ендотелію [20].

Для верифікації ішемії в більшості хворих із підозрою на ХКС реєстрація ЕКГ під час навантажувальних проб більш чутливий і специфічний метод, ніж у стані спокою. Навантажувальні, а також фармакологічні тести провокують ішемію міокарда за допомогою підвищення потреби міокарда в кисні (тредміл-тест, велоергометрія (ВЕМ), стрес-ЕхоКГ з добутаміном) або зниження транспорту кисню до міокарда (стрес-ЕхоКГ з дипіридамолом або аденозином). При цьому виявити ішемію можна різними методами на рівні специфічних порушень перфузії та метаболізму міокарда (площинна КТ з отриманням площинного й об'ємного зображення) й однофотонна емісійна КТ (ОФЕКТ), МРТ, регіональна скоротність міокарда (стрес-ЕхоКГ, КВГ) або з урахуванням ЕКГ-змін (ВЕМ, тредміл-тест) і клінічних симптомів. Більш ранньою й точною слід вважати неінвазивну діагностику, що ґрунтується на реєстрації регіональних порушень перфузії, метаболізму й скоротності міокарда [21].

Необхідно провести додаткові дослідження щодо верифікації ХКС у всіх хворих на ЦД [22]:

- із типовими або атиповими кардіальними симптомами;
- за наявності ознак або симптомів супутнього захворювання судин, зокрема шуму сонної артерії, транзиторної ішемічної атаки, інсульту, кульгавості або захворювань периферичних артерій;
- порушень ЕКГ в стані спокою з патологічними змінами зубців Q, сегмента ST або зубця T, що свідчить про ішемію міокарда.

Найбільш широко використовується ЕКГ, однак її чутливість становить лише 50 %, тому в даний час перевагу надають іншим неінвазивним дослідженням, що індукують ішемію [22, 23]:

- дозованому фізичному навантаженню (ВЕМ, тредміл-тесту) або стрес-тестам;
- ОФЕКТ;
- стрес-ЕхоКГ з добутаміном;
- стрес-МРТ з добутаміном;
- позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) із застосуванням радіоактивних маркерів.

Оцінка результатів навантажувального тесту на біговій доріжці Дюка (DTS) — це зважений показник, що поєднує час вправи на біговій доріжці з використанням стандартного протоколу Брюса, максимального чистого відхилення сегмента ST (депресія або підвищення) та стенокардії, спричиненої фізичними вправами. Тест опрацьовано з метою отримання діагностичної та прогностичної інформації для оцінки стану пацієнтів із підозрою на ІХС. Стандартний діапазон DTS становить від -25 (найвищий ризик) до $+15$ (найнижчий ризик). Низький рівень DTS більш точно виключає ІХС у жінок, ніж у чоловіків. DTS = (максимальний час вправ, хв) $-(5 \times \text{макс. відхилення сегмента ST, мм}) - (4 \times \text{індекс стенокардії})$, де 0 — відсутність стенокардії, 1 — необмежена стенокардія, 2 — вправа, що обмежує стенокардію. Наприклад, оцінка 5 балів вказує на низький ризик серцево-судинних подій (прогнозована 4-річна виживаність становить 99 %). Ризик ІХС $\geq +5$ — низький, від $+4$ до -10 — помірний, ≤ -11 (високий ризик) [24, 25].

Визначення життєздатності міокарда за допомогою МРТ може виконуватися двома способами — функціональним і морфологічним. Функціональні методи засновані на поєднанні візуалізації всього серцевого циклу й фармакологічних проб, які виявляють резерви скоротливості навіть у частково пошкодженному міокарді. Як критерій життєздатності міокарда використовується параметр відновлення сегментарної скоротливості при введенні добутаміну. Морфологічний аналіз міокарда здійснюється за такими напрямками: вимірювання товщини міокарда ЛШ у фазу діастолі; оцінки перфузійних змін у міокарді; визначення ділянок затримки вимивання контрастного препарату за допомогою МРТ у фазу відстроченого контрастування. Проведення оцінки морфології серця, а також виявлення дилатації камер серця до внутрішньовенного контрастування за допомогою МРТ можливе шляхом застосування Turbo Spin Echo (TSE) [26].

МРТ серця за рахунок оптимальної просторової й тимчасової здатності в даний час визнається золотим стандартом в оцінці глобальної скоротливої функції ЛШ, а також щодо виявлення локальних порушень скоротливості серцевого м'яза. Одним із сучасних способів оцінки життєздатності міокарда є МРТ серця з відстроченим контрастуванням сполуками гадолінію. Парамагнетики (сполуки гадолінію) мають властивість накопичуватися в позаклітинній речовині (що характерно для рубця), а висока роздільна здатність МРТ-візуалізації дозволяє визначити ступінь накопичення контрасту в кожному сегменті міокарда для передбачення його життєздатності [26].

Для діагностики метаболічних змін при ХКС розроблені методи із застосуванням радіоактивних маркерів.

Залежно від характеристик ізотопу використовують два основні методи візуалізації міокарда: ОФЕКТ (застосовуються мічені ^{131}I вільні жирні кислоти) і ПЕТ. Для її проведення синтезовано велику кількість сполук: ^{14}C пальмітат (дослідження метаболізму жирних кислот); ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (оцінка споживання міокардом глюкози); мічений радіоактивним азотом аміак (оцінка регіонарного кровотоку). З метою визначення площі і глибини дефекту перфузії міокарда використовують ОФЕКТ. За допомогою методу ПЕТ визначається метаболічна активність міокарда — проводиться оцінка ступеня утилізації глюкози і/або жирних кислот [3, 21].

Уміст кальцію у вільних артеріях можна виміряти за допомогою КТ, яка є неінвазивною альтернативою скринінгу на ішемію, що забезпечує чутливість 95–99 %. Збільшення вмісту кальцію має високе негативне прогностичне значення, а також тісно корелює з результатами інвазивної коронарної ангіографії з точки зору анатомії коронарних артерій. Виявлення кальцинозу коронарних артерій корисне для визначення пацієнтів із більш високим ризиком розвитку ХКС, але не рекомендується як метод рутинної діагностики останнього. Використання серійних КТ в окремих пацієнтів для визначення й подальшого аналізу регресу або прогресування кальцифікації залишається проблематичним [10].

Кожен із цих діагностичних тестів може дозволити провести стратифікацію пацієнтів із низьким, середнім або високим ризиком, що визначає рішення щодо початку оптимальної медикаментозної терапії або необхідності проведення інвазивної КВГ із можливістю чресшкірного коронарного втручання та АКШ [23].

Лікування

Сучасні керівництва наголошують на важливості контролю чинників ризику, а саме контролі рівня глюкози в крові та лікування статинами, блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА)/інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та проведенні антитромбоцитарної терапії. Рекомендується така стратегія профілактики ХКС у хворих на ЦД [27–29]:

- $\text{АТ} \leq 130/80$ мм рт.ст.;
- $\text{ХС ЛПНЩ} < 1,8$ ммоль/л для пацієнтів із ХКС;
- негайна відмова від паління.

Дієта

Дотримання дієти є ефективним методом вторинної профілактики у хворих на ХКС. Основу раціонального харчування пацієнтів становить середземноморська дієта з достатньою кількістю свіжих овочів, фруктів, зернових продуктів із великим умістом клітковини, морської риби поряд з обмеженням у раціоні тваринних жирів [4]. Слід вживати омега-3 (ω -3) поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), риб'ячий жир, що містить велику кількість ω -3 ПНЖК (ейкозопентаєнову, докозагексаєнову кислоти), корисний для корекції порушень ліпідного обміну. Крім того, ω -3 ПНЖК позитивно впливають на прогноз хворих, які

перенесли ІМ [30, 31]. Зараз вважають, що клінічна ефективність ω -3 ПНЖК у постінфарктному періоді в основному пов'язана з профілактикою розвитку аритмії. Вбудовуючись у трансмембранні іонні канали, ω -3 ПНЖК сприяють електричній стабілізації кардіоміоцитів і перешкоджають виникненню аритмії. Призначення препаратів омега-3 ПНЖК вважають необхідним доповненням до базової терапії з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, зокрема раптової смерті, у пацієнтів у постінфарктний період [32–34].

Контроль глікемії

Для індивідуалізованого вибору цілей терапії зараз використовують алгоритм, у якому рівень цільового глікованого гемоглобіну (HbA1c) залежить від віку пацієнта, очікуваної тривалості життя, наявності ускладнень і ризику тяжкої гіпоглікемії [23, 35].

Цукрознижувальна терапія

Сьогодні як стартова терапія ЦД 2-го типу за відсутності значних серцево-судинних подій в анамнезі рекомендований метформін. За результатами 10-річного спостереження після завершення UKPDS у групі лікування метформіном був продемонстрований сприятливий вплив терапії на серцево-судинні наслідки, відзначене зниження ризику ІМ на 39 % і загальної смертності на 36 % [36]. Накопичений чималий досвід, який свідчить про безпеку використання метформіну при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХСН І–ІІ ст. (згідно з New York Heart Association (NYHA)). Разом із тим навіть максимальні дози метформіну далеко не завжди дозволяють досягати цільового рівня HbA1c . У цьому випадку терапію здійснюють комбінацією двох цукрознижувальних препаратів, що впливають на різні механізми патогенезу ЦД 2-го типу [37].

Найбільш раціональними комбінаціями є поєднання метформіну та інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го типу (SGLT2), агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), а також інгібіторів дипептидилпептидази 4, похідних сульфонілсечовини або глінідів тощо [38, 39].

Стратегія довготривалої антиішемічної лікарської терапії у пацієнтів із ХКС

На рис. 1 наведена поетапна стратегія довготривалої антиішемічної лікарської терапії пацієнтів із ХКС [8].

Консервативна терапія ХКС на тлі ЦД

Консервативна терапія ХКС на тлі ЦД включає призначення антиагрегантів, блокаторів β -адренорецепторів (ББ), блокаторів кальцієвих каналів (ББК), нітратів, іАПФ, статинів, міокардальних цитопротекторів. Однак лікування хворих на ЦД 2-го типу цими препаратами має свої особливості. Консервативну терапію ХКС у пацієнтів із ЦД 2-го типу, як і у всіх хворих із ХКС, потрібно доповнювати інвазивними методами — механічною реваскуляризацією й ін., а за відсутності реваскуляризації в перші 6 годин після початку нападу — тромболітичною терапією [3].

Антиагреганти

Антиагреганти займають провідне місце в терапії ХКС при консервативному підході, а також при проведенні ангіопластики або АКШ. За сучасними уявленнями, усі пацієнти із ХКС повинні протягом усього життя отримувати препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК), а протягом перших 12 місяців після ГКС додатково ще один антиагрегант — клопідогрель, тикагрелор або прасугрель. Щодо антиагрегантів рекомендовано [3, 40]:

- пацієнтам із ЦД та АССЗ рекомендоване застосування АСК (75–162 мг/добу) для вторинної профілактики;
- якщо хворий має алергію на АСК, рекомендовано призначити клопідогрель (75 мг/добу);
- застосування подвійної антитромбоцитарної терапії (із низькими дозами АСК та інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів) доцільне протягом року у хворих після виникнення ГКС;
- у пацієнтів із ЦД із високим ризиком розвитку АССЗ необхідно розглянути призначення АСК (75–162 мг/добу) для первинної профілактики.

АСК залишається препаратом вибору для більшості пацієнтів із ХКС. Позитивний терапевтичний ефект АСК і відносно низький ризик розвитку побічних ефектів на сьогодні підтверджені низкою досліджень. У рандомізованих випробуваннях встановлено беззаперечну перевагу АСК перед плацебо у хворих на ХКС [40].

Клопідогрель і тиклопідин належать до групи тієнопіридинів, за механізмом дії є неконкурентними антагоністами рецепторів аденозиндифосфату (ADP). Фармакодинамічний ефект подібний до АСК. Попри досить тривале використання тиклопідину в клінічній практиці, його роль у лікуванні ХКС і ІМ остаточно не з'ясована [37, 40].

Тикагрелор — представник нового класу хімічних циклопентилтриазолопіримідинів. Важлива відмінність препарату — його зворотний зв'язок із рецепто-

ром P2Y₁₂. Встановлено, що тикагрелор знижує ризик ішемічних подій на 1,9 % порівняно зі стандартною терапією. Частота кровотеч, пов'язаних з АКШ, виявилася порівнянною з такою в групі прасугрелю і нижчою, ніж у групі клопідогрелю [41].

Прасугрель — новий і більш потужний тієнопіридин, як і клопідогрель, є пролікамі. Прасугрель, щоб стати антитромбоцитарно активним, потребує перетворення в активний метаболіт до взаємодії з рецептором P2Y₁₂. Прасугрель незворотно зв'язує й блокує рецептор ADP P2Y₁₂. Рецептори P2Y₁₂ відіграють одну з найважливіших ролей в активації тромбоцитів (зокрема, агрегації, секреції, вивільненні факторів коагуляції, експресії молекул адгезії, конформаційних змінах мембрани кров'яних пластинок, їх взаємодії з лейкоцитами тощо). Репресія P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів забезпечує пригнічення цих ефектів, зменшення прокоагулянтного і прозапального потенціалів кров'яних пластинок. Прасугрель швидше, стабільніше і більшою мірою, ніж клопідогрель, пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану ADP, у хворих із ХКС [41].

Блокатори β-адренорецепторів

Бета-адреноблокатори (β-блокатори) відносяться до числа серцево-судинних препаратів із найбільшою частотою призначення, які використовуються для лікування АГ, аритмій, ІХС і ХСН. У пацієнтів зі стабільною ІХС ББ рекомендуються як терапія першої лінії з огляду на значний антиангінальний ефект, а також екстраполяцію прогностичних переваг, які були продемонстровані у хворих після перенесеного гострого ІМ і в пацієнтів із ХСН [42, 43]. У пацієнтів, які перенесли ІМ, застосування ББ знижує ризик кардіальної смерті й повторного ІМ на 30 %. Причому використання ББ у гострий період ІМ незначно впливає на смертність, тоді як тривале застосування цих препаратів знижує смертність хворих в середньому на 24 %. Вплив на прогноз ІХС залежить і від фармакологічних властивостей ББ [42].

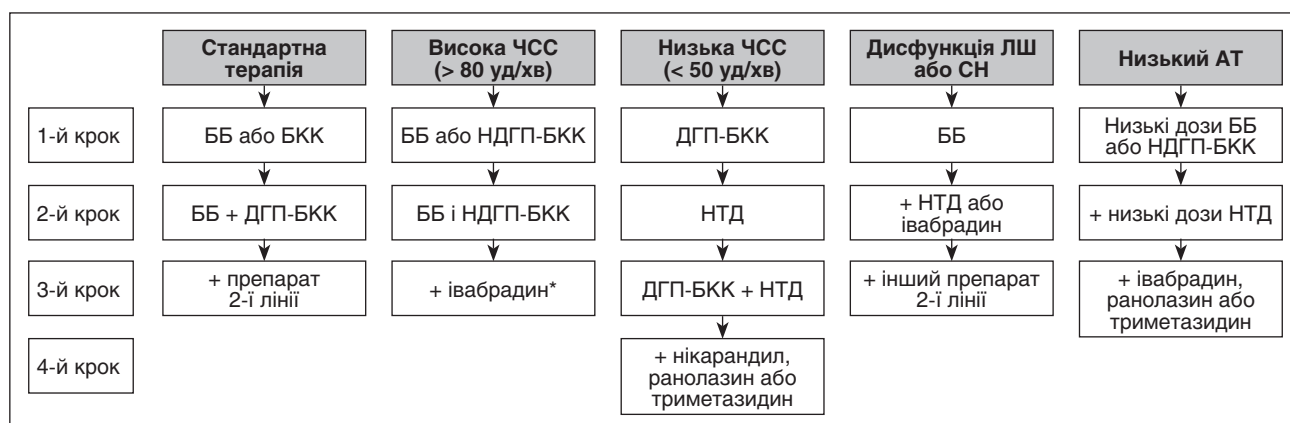


Рисунок 1. Поетапна стратегія довготривалої антиішемічної лікарської терапії пацієнтів із ХКС [8]

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; ББ — блокатори β-адренергічних рецепторів; БКК — блокатори кальцієвих каналів; ДГП-БКК — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; НДГП-БКК — недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; НТД — нітропрепарати тривалої дії; * — комбінування ББ із ДГП-БКК слід розглядати як перший крок; комбінація ББ або БКК з препаратом другої лінії може розглядатися як перший крок.

Використання ББ при СН протягом багатьох років має суперечливі результати. Проте вони рекомендуються як терапія першої лінії для лікування ІХС, фібриляції передсердь, а також для пацієнтів із недавно перенесеним гострим ІМ. Рандомізовані клінічні випробування й мета-аналізи показали, що довгострокове використання ББ покращує результат у пацієнтів із СН ішемічного генезу, призводить до значного зниження ризику серцево-судинних подій, смертності й раптової смерті. Три препарати групи ББ — метопролол, бисопролол і карведилол продемонстрували позитивний вплив на показники виживання й перебігу захворювання у пацієнтів з ХСН [43].

Блокатори кальцієвих каналів

У даний час встановлено, що різні антиангінальні препарати неоднаково впливають на загальне число і тривалість епізодів ББІМ. Так, ББ зменшують число епізодів «німої» ішемії в середньому на 70–75 %, тоді як БКК — на 40–45 %. Індивідуально підібране лікування антиангінальними препаратами у випадках повного запобігання ББІМ може в 5 і більше разів знизити ризик розвитку ускладнень ІХС. Лікування ББ пацієнтів з ІХС супроводжується в 59 % випадків зниженням частоти й у 69 % випадків зменшенням тривалості ББІМ. Отже, у лікуванні ХКС у пацієнтів із ЦД цим препаратам повинна віддаватися перевага [44].

БКК ефективно запобігають ББІМ, особливо це стосується короткодійних дигідропіридинів (ДГП-БКК), однак ДГП-БКК можуть призводити до рефлекторної тахікардії, збільшення рівня катехоламінів, епізодів периферичної вазодилатації й проішемічного ефекту. У лікуванні ІХС рекомендують застосовувати недигідропіридинові БКК (НДГП-БКК) і ДГП-БКК II (ісрадіпін, фелодипін та ін.) і III (амлодипін, лацидипін і лерканідипін) поколінь. ДГП-БКК за здатністю розширювати коронарні артерії значуще перевершують верапаміл і дилтіазем. Крім того, ці препарати практично не впливають на вегетативний статус, метаболічно нейтральні, що виявляється у відсутності впливу на пуриновий, вуглеводний, ліпідний і електrolітний обмін. Це дає їм безсумнівні переваги при виборі лікарського засобу для хворих на ЦД. Крім того, БКК покращують реологічні властивості крові, знижують агрегацію тромбоцитів, гальмують прогресування атеросклерозу завдяки поліпшенню ендотеліальної дисфункції (зменшення впливу ендотеліну-1 і покращання ендотеліозалежного розслаблення). Невиправданим є додавання івабрадину пацієнтам із ХКС та високою ЧСС (> 80 уд/хв) або низьким АТ (значення не визначене) як третій крок до ББ і НДГП-БКК (верапаміл, дилтіазем), що є явним протипоказанням [8, 45].

Нітрати

Органічні нітрати знижують потребу міокарда в кисні (за рахунок розширення системних вен і артерій), збільшують і перерозподіляють коронарний кровотік на користь ішемізованого міокарда (за рахунок зменшення внутрішньоміокардіального напруження й усунення ішемічної контрактури міокарда), частково компенсують

порушення ендотеліальної дисфункції в процесі вивільнення оксиду азоту (NO), покращують реологічні властивості крові (підвищують пластичність еритроцитів і пригнічують агрегаційну та адгезивну активність тромбоцитів), чинять опосередковану NO антиатеросклеротичну дію [46–48]. За тривалістю антиангінального ефекту і швидкістю його розвитку нітрати розподіляють [40]:

- на препарати короткої дії (до 1–2 годин): нітрогліцерин (НГ) у формі таблеток (капсул) для прийому сублінгвально, аерозольні форми НГ та ізосорбиду мононітрату (ІСМН);

- препарати помірно тривалої дії (2–6 годин) — депо-НГ у формі таблеток, букальні форми НГ, ізосорбиду динітрату (ІСДН) та ІСМН у формі таблеток (капсул);

- препарати пролонгованої дії (≥ 12 годин) — пластирі з НГ, ІСДН та ІСМН із модифікованим вивільненням у формі таблеток (капсул).

Симптоматична терапія стабільної стенокардії, що передбачає ліквідацію нападів за грудинного болю (або ж еквівалентів стенокардії) й запобігання їм у пацієнтів з ІХС, залишається актуальною стратегією у випадках, коли напади стенокардії відзначаються на тлі оптимально підбраної терапії, проведення ревазуляризації неможливе, а подальша титрація препаратів першої лінії ускладнюється через ризик побічних ефектів. Провідне місце серед препаратів другої лінії, що мають протиішемічний ефект і застосовуються з метою усунення нападів стенокардії, посідають нітрати короткої й пролонгованої дії, які забезпечують коронарну артеріальну вазодилатацію завдяки дії активного компонента NO. Частіше призначають пролонговану форму ІСДН для профілактики нападів стенокардії [49].

Препарати ІСДН мають доведений антиангінальний ефект у пацієнтів з ХКС. Нітрати пригнічують як больову форму ішемії міокарда, так і ББІМ, не поступаючись за ефективністю БКК. Встановлено протиішемічну дію пролонгованих форм цих препаратів, що супроводжується скороченням тривалості больових і «німих» епізодів ішемії міокарда [50, 51].

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

До недавнього часу основними показаннями до призначення іАПФ були СН, АГ і ЦД, в першу чергу за наявності супутньої АГ або мікроальбумінурії. Ефективність іАПФ у хворих із ХКС із метою вторинної профілактики вивчали в наступних дослідженнях [52, 53]: HOPE — пацієнти з ІХС або ЦД і високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, але без СН (10 мг/добу, тривалість 5 років); EUROPA — хворі на ХКС різного за ступенем ризику, без клінічних ознак СН (периндоприл 8 мг/добу, тривалість дослідження — 4,2 року); PEACE — пацієнти з ХКС без СН (трандолаприл 2–4 мг/добу, тривалість 4,8 року). HOPE і EUROPA продемонстрували зниження серцево-судинного ризику (кардіальна смерть, нефатальний ІМ) на 26 і 20 % відповідно. Важливим підсумком всіх трьох досліджень стало значне зниження частоти розвитку застійної СН на тлі терапії іАПФ. Крім того, застосування раміприлу супро-

воджувалося істотним (до 32 %) зменшенням кількості випадків розвитку інсульту [52–54].

ІАПФ, крім профілактики ремоделювання ЛШ, мають широкий спектр позитивних ефектів й істотно знижують летальність хворих на ХКС. Їх часто застосовують як впродовж першої доби ГКС, так і в наступні дні. Особливо ефективні ІАПФ у хворих з поширеним некрозом міокарда, зниженою функціональною здатністю ЛШ (при фракції викиду < 40 %), симптомами ХСН і ЦД 2-го типу. ІАПФ мають здатність чинити антиішемічну дію не тільки при больовій ішемії міокарда, але і при ББІМ. Лікування ХКС ІАПФ у хворих на ЦД 2-го типу слід продовжувати якомога довше, оскільки це забезпечує поліпшення прогнозу не тільки за рахунок профілактики прогресування ХСН, а й унаслідок зменшення ймовірності розвитку повторного ІМ [53].

Міокардіальні цитопротектори (триметазидин)

До основних напрямів в лікуванні хворих на ХКС поряд із загальновідомими антиангінальними засобами відносять застосування міокардіальних цитопротекторів (триметазидин). Триметазидин, оптимізуючи метаболізм кардіоміоцитів, не тільки має антиангінальну дію, а й сприяє збереженню життєздатності й функціональної активності хронічно ішемізованого міокарда. Триметазидин має здатність посилювати антиангінальну ефективність ББ, БКК і нітратів, забезпечуючи додатковий клінічний ефект і підвищення толерантності до фізичного навантаження у хворих із ХКС та ЦД 2-го типу [3, 4].

Статини

Для покращення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ у пацієнтів із ЦД рекомендовано [55]:

- модифікація способу життя з акцентом на зменшення маси тіла (за необхідності);
- середземноморська дієта;
- зменшення споживання насичених жирів і трансізомерів жирних кислот;
- збільшення в раціоні ω -3 ПНЖК, в'язких харчових волокон, рослинних фітостеролів (станолів і стеролів);
- підвищення фізичної активності;
- ліпідний профіль необхідно коригувати у пацієнтів із ЦД, у яких визначили підвищений рівень ТГ у сироватці крові ($\geq 1,7$ ммоль/л) та/або знижений показник ХС ЛПВЩ у сироватці крові ($< 1,0$ ммоль/л — для чоловіків, $< 1,3$ ммоль/л — для жінок);
- пацієнту з ЦД рекомендовано визначати ліпідний профіль кожні 5 років, якщо його вік становить < 40 років або він не застосовує гіполіпідемічних засобів та не потребує додаткового визначення показників ліпідного профілю;
- додатково визначати ліпідний профіль у пацієнтів необхідно при призначенні гіполіпідемічних препаратів, через 4–12 тижнів після початку прийому або зміни дози лікарських засобів та надалі один раз на рік із метою контролю відповіді (реакції) хворого на призначену терапію.

Нижче наведені особливості додаткової терапії з метою зменшення ризику АССЗ у пацієнтів із високим або дуже високим ризиком, які отримували статини [6].

Додаткова терапія з метою зменшення ризику АССЗ у пацієнтів з високим або дуже високим ризиком, які отримували статини (згідно з результатами рандомізованих контрольованих досліджень) (6)

Статини помірної або високої інтенсивності

— Езетиміб (IMPROVE-IT — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення ефективності віторину (симвастатин і езетиміб).

— Ейкозапент етил (Vascepa (США); REDUCE-IT — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення можливості зменшення серцево-судинних подій при застосуванні ейкозапенту етилу).

— Інгібітор PCSK9 (блокатор пропротеїнової конвертази субтилізін/кексин типу 9 (PCSK9); FOURIER — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з подальшого вивчення ефективності інгібітора PCSK9 (еволокумабу) в пацієнтів із підвищеним ризиком АССЗ; ODYSSEY-Outcomes — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення впливу алірокумабу на серцево-судинні результати у хворих із перенесеним гострим коронарним синдромом).

Ейкозапент етил — це високодозова форма очищеної ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК), що належить до класу ω -3 ПНЖК. За результатами дослідження REDUCE-IT, зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймали ейкозапенту етил, було пов'язане безпосередньо з підвищенням концентрації ЕПК у сироватці крові, а не зі зниженням рівня ТГ [56]. У дослідженні IMPROVE-IT, до участі у якому були залучені 18 144 пацієнти, які отримували віторин (симвастатин і езетиміб) у дозі 10 мг/40 мг ($n = 9067$; із яких для 6 % дозу віторину було підвищено до 10 мг/80 мг) або симвастатин у дозі 40 мг ($n = 9077$; із яких для 27 % дозу віторину було підвищено до 80 мг), профілі безпеки були схожими протягом середнього періоду подальшого спостереження, який тривав 6 років. Відсоткові показники виключення через небажані явища становили 10,6 % для пацієнтів, які отримували віторин, 10,1 % — для пацієнтів, які вживали симвастатин [57]. FOURIER — рандомізоване подвійне сліпе дослідження, у якому порівнювали ефективність еволокумабу та плацебо у 27 564 пацієнтів із цереброваскулярними подіями, додатковими чинниками ризику та рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ або холестерину, не зв'язаного з ліпопротеїнами високої щільності $\geq 2,6$ ммоль/л, які отримували статини. Установлено, що пригнічення PCSK9 із додаванням еволокумабу до статинів у пацієнтів із діагностованими цереброваскулярними подіями зменшує ризик ішемічного інсульту та серцево-судинних подій у загальній популяції та в ключових підгрупах, включаючи хворих з ішемічним інсультом в анамнезі [58]. ODYSSEY OUTCOMES — багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження,

Таблиця 4. Лікарські засоби групи статинів [7]

Препарати високої інтенсивності (знижують рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові на ≥ 50 %)	Препарати помірної інтенсивності (знижують рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові на 30–50 %)
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг
	Симвастатин 20–40 мг
	Правастатин 40–80 мг
	Ловастатин 40 мг
	Флувастатин XL 80 мг
	Пітавастатин 2-4 мг

у якому взяли участь 18 924 пацієнти з ГКС в анамнезі (за 1–12 міс), рівнем ХС ЛПНЩ не $< 1,8$ ммоль/л, ХС не-ЛПВЩ не $< 2,6$ ммоль/л або рівнем аполіпопротеїну В не < 80 мг/дл, які отримували терапію препаратами статинів високої інтенсивності або максимально переносимими дозами. Установлено, що серед пацієнтів із ГКС в анамнезі, які перебували на високоінтенсивній терапії статинами, ризик повторних ішемічних серцево-судинних подій був меншим серед хворих, які отримували алірокумаб (порівняно з плацебо) [56–60].

У табл. 4 наведені основні характеристики лікарських засобів групи статинів [7].

ADA/ACC/АНА (2019) [8] рекомендує:

1. Призначати статини необхідно пацієнтам із ЦД та супутнім АССЗ або з високим 10-річним ризиком розвитку АССЗ (> 20 %).

2. Пацієнтам із ЦД та віком < 40 років, які мають додаткові чинники ризику розвитку АССЗ, необхідно розглянути питання про призначення статинів помірної інтенсивності та модифікацію способу життя.

3. Хворим на ЦД та віком ≥ 40 років, у яких не діагностовано АССЗ, розглянути питання про призначення статинів помірної інтенсивності з модифікацією способу життя.

4. Пацієнтам із ЦД, у яких визначають декілька чинників ризику розвитку АССЗ, необхідно розглянути питання про призначення статинів високої інтенсивності.

5. Якщо показник ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л у сироватці крові в пацієнтів із ЦД та супутнім АССЗ, рекомендовано призначити додаткову терапію, яка знижує рівень ХС ЛПНЩ (ezetиміб або інгібітори пропротеїн-конвертази субтилізіну/кексину 9-го типу).

6. Комбінована терапія (статини та фібрати) не покращує стан пацієнтів із АССЗ, отже не рекомендована.

7. Призначення статинів вагітним протипоказане.

8. Застосування комбінованої терапії (статини/нікотинава кислота) неефективне порівняно з монотерапією статинами у хворих із АССЗ. Також комбінована терапія може підвищити ризик виникнення інсульту.

Основні принципи лікування ХКС (8)

1. Розглянути питання про призначення іАПФ або БРА хворому зі встановленим АССЗ для зниження ризику розвитку іншої серцево-судинної патології.

2. Пацієнтам із перенесеним ІМ необхідно продовжити застосування ББ протягом не менше двох років.

3. Хворим на ЦД 2-го типу рекомендовано призначити метформін, якщо швидкість клубочкової фільтрації > 30 мл/хв. Однак метформін не можна призначати пацієнтам у нестабільному стані або хворим із застійною СН.

4. Пацієнтам із ЦД 2-го типу та супутнім АССЗ рекомендовано призначити інгібітори SGLT2 або агоністи рецептора ГПП-1.

5. Хворим на ЦД 2-го типу, АССЗ та високим ризиком виникнення СН рекомендовано призначити інгібітори SGLT2.

Отже, лікування пацієнта з поєднанням ЦД і ХКС буде успішним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну, безпечну в плані гіпоглікемій і можливих серцево-судинних ризиків цукрознижувальну терапію, з одного боку, і метаболічно нейтральну антиангінальну терапію — з іншого. Без сумніву, необхідно звернути увагу на корекцію чинників ризику ССЗ, АГ і ХСН.

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

Гонорар: не задекларовано.

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

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

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation website). 2020. Available at: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>. Accessed 06/28/2020.
2. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care. 2019. 42(Suppl. 1). S103–S23. doi: 10.2337/dc19S010.
3. Coutiño-Castelán D., Abundes-Velasco A., de los Santos F.D. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease. In: Saldaña J.R., editor. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer Nature Switzerland AG, 2019. Section 53. 709–30. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_46.
4. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., ed. Diabetes Textbook: Clinical Principles.

ples, 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.

5. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014. 129(25 Suppl. 2). S76-99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.

6. Orringer C.E., Jacobson T.A., Maki K.C. NLA scientific statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very high ASCVD risk (National Lipid Association website). 2019. Available at: <https://www.lipid.org/nla/nla-scientific-statement-use-icosapent-ethyl-statin-treated-patients-elevated-triglycerides-and>. Accessed 06/28/2020. doi: 10.1016/j.jacl.2019.10.014.

7. American Heart Association. ASCVD Risk Calculator. Available at: https://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/ASCVDRiskCalculator/UCM_457698_ASCVD-Risk-Calculator.jsp. Accessed October 16, 2018. 43.

8. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 73(24). 3168-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.

9. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020. 41(3). 407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

10. Lloyd-Jones D.M., Braun L.T., Ndumele C.E., Smith S.C., Sperling L.S., Virani S.S. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 73(24). 3153-67. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.005.

11. Agrawal S., Mehta P.K., Bairey Merz C.N. Cardiac syndrome X: update. *Heart Fail. Clin.* 2016. 12(1). 141-56. doi: 10.1016/j.hfc.2015.08.012.

12. Liu A., Wijesurendra R.S., Liu J.M. et al. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. 71(9). 969-79. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.046.

13. Villano A., Lanza G.A., Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2018. 19(Suppl. 1). e36-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000638.

14. Cekirdekci E.I., Bugan B. Level of anxiety and depression in cardiac syndrome X. *Med. Princ. Pract.* 2019. 28. 82-6. doi: 10.1159/000495109.

15. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976. 54(3). 522-3. PMID: 947585.

16. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Verbovaya N.I. Diabetic macroangiopathy. *Ther. Arch.* 2019. 91(10). 139-43. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000109. (In Russian).

17. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013. 34(38). 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.

18. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia: recent developments. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005. 7. 155-63. doi: 10.1007/s11883-005-0039-8.

19. Albus C., Barkhausen J., Fleck E., Haasenritter J., Lindner O., Silber S. The diagnosis of chronic coronary heart disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017. 114(42). 712-9. doi: 10.3238/arztebl.2017.0712.

20. Su G., Mi S., Tao H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. 10. 19. doi: 10.1186/1475-2840-10-19.

21. De Lemos J., Torbjørn Omland T. Chronic coronary artery disease: A companion to Braunwald's Heart Disease. 10th edition. Elsevier, 2018.

22. Aronson D., Edelman E.R. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol. Clin.* 2014. 32(3). 439-55. doi: 10.1016/j.ccl.2014.04.001.

23. Arnold S.V., Bhatt D.L., Barsness G.W. et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 141(19). e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766.

24. Dădărlat A., Zdrenghea D., Pop D. Role of Duke treadmill score in the diagnosis of ischemic heart disease in women. *Rom. J. Intern. Med.* 2015. 53(2). 146-52. doi: 10.1515/rjim-2015-0020.

25. Salokari E., Laukkanen J.A., Lehtimäki T. et al. The Duke treadmill score with bicycle ergometer: Exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. 26(2). 199-207. doi: 10.1177/2047487318804618.

26. Lohrke J., Frenzel T., Endrikat J. et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Adv. Ther.* 2016. 33(1). 1-28. doi: 10.1007/s12325-015-0275-4.

27. Schofield J.D., Liu Y., Rao-Balakrishna P., Malik R.A., Soran H. Diabetes dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016. 7. 203-19. doi: 10.1007/s13300-016-0167-x.

28. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr. Pract.* 2017. 23(Suppl. 2). 1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.

29. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018. 71(6). 1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.

30. Serhiyenko V.A., Serhiyenko L.M., Serhiyenko A.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore S.J., editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers; 2017. Chapter 3. 79-154. Available from: <https://novapublishers.com/shop/omega-3-dietary-sources-biochemistry-and-impact-on-human-health/>.

31. Kones R., Howell S., Rumana U. n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: principles, practices, pitfalls, and promises — A contemporary review. *Med. Princ. Pract.* 2017. 26. 497-508. doi: 10.1159/000485837.

32. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 11. Art. No.: CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub4.

33. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al.; The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379(16). 1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989.
34. Bernasconi A.A., Wiest M.M., Lavie C.J., Milani R.V., Laukkanen J.A. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes. An updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes. *Mayo Clin. Proc.* 2020. 95(9). 1-10. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034.
35. Gyberg V., De Bacquer D., Kotseva K. et al.; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV-a survey from the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2015. 36(19). 1171-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv008.
36. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359(15). 1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes.* 2017. 35(1). 5-26. doi: 10.2337/cd16-0067.
38. Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5(9). 709-17. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30258-9.
39. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuniga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. 17. 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
40. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014. 35(37). 2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
41. Angiolillo D.J., Baber U., Mehran R. Ticagrelor monotherapy in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the TWILIGHT trial. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116. e70-e2. doi: 10.1093/cvr/cvaa120.
42. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. 22(7). 837-48. doi: 10.1177/2047487314533217.
43. Askari I.V. Features of pharmacotherapy 1-adrenoblocker with activation of endothelial nitric oxide nebiivolol in patients with coronary heart disease on the background of chronic heart failure (review of literature). *Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2018. 41(4). 528-38. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-528-538. (In Russian).
44. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018. 34. 575-84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
45. 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* 2019. 23(3). 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
46. França-Silva M.S., Balarini C.M., Cruz J.C., Khan B.A., Rampelotto P.H., Braga V.A. Organic nitrates: past, present and future. *Molecules.* 2014. 19(9). 15314-23. doi: 10.3390/molecules190915314.
47. Boden W.E., Padala S.K., Cabral K.P., Buschmann I.R., Sidhu M.S. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015. 9. 4793-805. doi: 10.2147/DDDT.S79116.
48. Tarkin J.M., Kaski J.C. Nicorandil and long-acting nitrates: vasodilator therapies for the management of chronic stable angina pectoris. *Eur. Cardiol.* 2018. 13(1). 23-88. doi: 10.15420/ecr.2018.9.2.
49. Sirenko Yu.M., Torbas O.O. Modern symptomatic therapy for stable angina pectoris: what to choose? *Arterial. Hypertension.* 2019. 3-4(65-66). 20-30. doi: 10.22141/2224-1485.3-4.64-65.2019.177844. (In Ukrainian).
50. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al.; American Heart Association; American College of Cardiology; American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. 65(18). 1998-2038. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.038.
51. Mehul A., Pragani M.A., Desai K.P. et al. The role of nitrates in the management of stable ischemic heart disease: A review of the current evidence and guidelines. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2017. 18(1). 14-20. doi: 10.3909/ricm0857.
52. Grodzinsky A., Arnold S.V., Jacob D., Draznin B., Kosiborod M. The impact of cardiovascular drugs on glycemic control: A review. *Endocr. Pract.* 2017. 23(3). 363-71. doi: 10.4158/EP161309.RA.
53. Lehrke L., Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am. J. Med.* 2017. 130. S40-S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
54. Bangalore S., Fakheri R., Toklu B., Messerli F. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2016. 352. i438. doi: 10.1136/bmj.i438.
55. Cho Y.R., Ann S.H., Won K.B. et al. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Sci. Rep.* 2019. 9(1). 6129. doi: 10.1038/s41598-019-42700-1.
56. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al.; REDUCE-IT Investigators. Effects of Icosapent Ethyl on total ischemic events: From REDUCE-IT. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 73(22). 2791-802. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032.
57. Giugliano R.P., Wiviott S.D., Blazing M.A. et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: A prespecified analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol.* 2017. 2(5). 547-55. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0083.
58. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L. et al.; FOURIER Investigators. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke.* 2020. 51(5). 1546-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.
59. Wójcik C. Incorporation of PCSK9 inhibitors into prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Postgrad. Med.* 2017. 129(8). 801-10. doi: 10.1080/00325481.2017.1376570.
60. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al.; for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379. 2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.

Отримано/Received 01.12.2020

Рецензовано/Revised 05.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2021 ■

Information about authors

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

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

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetes mellitus and chronic coronary syndrome

Abstract. Chronic coronary syndrome is characterized by the development of episodes of ischemia due to an imbalance between needs and blood supply to the myocardium. Such episodes are usually provoked by physical or emotional stress or other stressful situations, but can also occur spontaneously. Angina attacks are a classic manifestation of myocardial ischemia. In some cases, the disease may be asymptomatic for a while and begin immediately with acute coronary syndrome. Chronic coronary syndrome may have a long preclinical period on the background of confirmed coronary atherosclerosis. This review analyses the relevant data about the current state of the problem of diabetes mellitus and chronic coronary syndrome. In particular, the issues related to the peculiarities of risk assessment, the main factors causing a very high risk of atherosclerotic cardiovascular diseases; classification, the main characteristics of chronic coronary syndrome and its features in diabetes mellitus; diagnosis of chronic coronary syndrome (dosed physical activity —

bicycle ergometry, treadmill test, or stress tests; single-photon emission computed tomography, stress echocardiography; stress cardiac magnetic resonance imaging, positron emission tomography using radioactive tracers) were considered. Features of conservative therapy for chronic coronary syndrome against the background of diabetes mellitus (prescription of antiplatelet agents, β -adrenergic receptor blockers, calcium channel blockers, nitrates, angiotensin-converting enzyme inhibitors, myocardial cytoprotectors, statins) were analyzed. Treatment of a patient with a combination of diabetes mellitus and chronic coronary syndrome will be successful only if adequate antidiabetic therapy that is safe in terms of hypoglycemia and possible cardiovascular risks, on the one hand, and metabolically neutral antianginal therapy, on the other, is prescribed. Undoubtedly, it is necessary to pay attention to the correction of risk factors for cardiovascular diseases, hypertension and chronic heart failure.

Keywords: diabetes mellitus; chronic coronary syndrome; review

Сергиенко В.А., Сергиенко А.А.

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

Сахарный диабет и хронический коронарный синдром

Резюме. Хронический коронарный синдром (ХКС) характеризуется развитием эпизодов вследствие дисбаланса между потребностями и кровоснабжением миокарда. Обычно такие эпизоды провоцируются физическими или эмоциональными нагрузками или другими стрессовыми ситуациями, однако могут возникать и спонтанно. Классическим проявлением ишемии миокарда являются приступы стенокардии. В некоторых случаях заболевание определенное время может быть бессимптомным и дебютировать сразу острым коронарным синдромом. ХКС может иметь длительный доклинический период на фоне подтвержденного коронарного атеросклероза. В обзоре проведен анализ литературных источников, посвященных современному состоянию проблемы сахарного диабета и хронического коронарного синдрома. В частности, анализируются вопросы, связанные с особенностями оценки риска, основных факторов, обуславливающих очень высокий риск атеросклеротиче-

ских сердечно-сосудистых заболеваний, классификацией, основными характеристиками хронического коронарного синдрома и его особенностями при сахарном диабете, диагностикой хронического коронарного синдрома (дозированная физическая нагрузка (велоэргометрия, тредмил-тест) или стресс-тесты, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стресс-эхокардиография; стресс-магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография с применением радиоактивных маркеров). Анализируются вопросы консервативной терапии хронического коронарного синдрома на фоне сахарного диабета (назначение антиагрегантов, блокаторов β -адренорецепторов, блокаторов кальциевых каналов, нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, миокардиальных цитопротекторов, статинов).

Ключевые слова: сахарный диабет; хронический коронарный синдром; обзор

UDC 615.015.34:616-08-035

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226432>

Eirini Kotsalou

University of West Attica, Department of Hygiene and Epidemiology, Greece; Nuclear Medicine Department, NIMTS Hospital, Greece

Polypharmacy in elderly people: epidemiology, consequences and prevention strategies

Abstract. Aging is a status often associated with multiple comorbidities which require pharmacologic intervention and complex medication regimens. Aging population results to the increase of chronic diseases and subsequent comorbidities that require concomitant multiple medications. It is reported that about 80 % of elderly have at least one chronic condition, and about half of them have at least two (such as heart disease, hypertension, diabetes mellitus, arthritis, and cancer). According the literature the worldwide polypharmacy prevalence has a wide range (between 5 to 78 %) due to different definitions on the number of medications taken (ranging between 2 and 9) and the different samples studied. In most studies polypharmacy was more common between women and in more elderly people. Many multicenter studies have been performed to define the term of polypharmacy and its prevalence in the elderly population. Polypharmacy is of growing concern for the older adults, because it can be very dangerous for this population due to altered absorption, distribution, metabolism and excretion of the drugs within their body reflecting unexpected pharmacokinetics and pharmacodynamics of various medications. This fact can lead to adverse drug reactions (ADR), drug interactions, noncompliance and reduced adherence, reduced functional status, geriatric syndromes, high risk of hospitalization and possible death. Over the last decade, there are several evaluation tools which can help the General Practitioner prevent the polypharmacy in the elderly. As prescribing for this group of individuals is a very challenging procedure, the General Practitioner should balance between under-treatment, over-treatment and risks and benefits. This review concluded that we need more cross-sectional clinical studies on practical preventive interventions to be applied not only on the population which is already exposed to polypharmacy, but also to the general population.

Keywords: polypharmacy; elderly; medication; diabetes mellitus

Introduction

As population grows older, people aged more than 65 years predominate. It is estimated that by 2030, there will increase to 72 million. Aging population results to the increase of chronic diseases and subsequent comorbidities that require concomitant multiple medications. It is reported that about 80 % of elderly have at least one chronic condition, and about half of them have at least two (such as heart disease, hypertension, diabetes mellitus (DM), arthritis, and cancer) [1]. Besides, it is estimated that almost 39 % of the elderly take ≥ 5 medications and about 72 % of this population take at least one nonprescription medication (OTC) [2, 3]. The problem of polypharmacy in the elderly population is proved of high scientific interest, which is witnessed from the numerous studies that have been performed

in various settings (ambulatory care, hospital setting, nursing home setting) [3].

There are many definitions for the term polypharmacy. Most commonly polypharmacy is defined as the concurrent use of two to nine medications to treat multiple comorbidities, such as chronic heart failure and DM. Polypharmacy is also defined by medication count as Excessive when the patient uses 10 or more medications. This form is the most commonly found as the population is aging. Another form of polypharmacy is that of the unnecessary use of at least one drug without indication or effectiveness or even when it is a therapeutic duplication [4].

The terminology polypharmacy has been used in many papers and reports in different notions each time, describing multiple, excessive, unnecessary or non-indicated medication

intake. It's worth underlining that each type of polypharmacy is associated to different consequences for the patient and the healthcare services and requires different treatment [3, 5].

Epidemiology

Excessive polypharmacy — prevalence

According the literature the worldwide polypharmacy prevalence has a wide range (between 5 to 78 %) due to different definitions on the number of medications taken (ranging between 2 and 9) and the different samples studied. In most studies polypharmacy was more common between women and in more elderly people. Studies from USA on ambulatory elderly populations found that 57 % of women aged > 65 years took at least five medications, and 12 % took at least 10 medications [6], whereas findings from a respective European study reported similar prevalence rates, as 51 % of the elderly took at least six prescription and nonprescription medications daily [3, 7].

On the other hand, studies on hospitalized elderly people in Italy measured the prevalence of polypharmacy in 52 % with a mean number of 4.9 medications upon admission, which increased to 67 % and 6.0 respectively upon discharge [3, 8]. Besides, can significantly differ from the previously mentioned when older people are included (> 75 years old). Large national studies reported the prevalence of polypharmacy and mean number of medications upon admission to 58 % and 7.5 medications respectively in Austrian hospitals and 50 % and > 7 medications respectively in hospitals of USA [9]. On the contrary, another large national study of 13,507 nursing home residents found a polypharmacy and reported the highest number of medications which was at least nine [10]. Actually, the prevalence of polypharmacy was typically higher in the nursing home settings [11].

Non clinically indicated polypharmacy (inappropriate) — prevalence

Polypharmacy is also defined as the use of at least one non-clinically warranted medication. According to the literature the incidence of unnecessary medications due to lack of indication is 57–60 %, for lack of effectiveness is ~ 33 % and for therapeutic duplication is found to be 16 % [2]. One study which included hospitalized frail elderly veterans found that 44 % of them were discharged with at least one unnecessary medication due to lack of indication, whereas the most of them had at least one unnecessary medication prior admission. The most commonly unnecessarily prescribed medications in the previous subgroup of elderly patients are gastrointestinal, central nervous system, and therapeutic nutrient/mineral agents [11, 12]. Besides, large studies in community-dwelling elderly patients found that > 90 % and 50 % took > 1 or 2–4 over the counter medications and most individuals in this age population takes vitamin or mineral (47–59 %) or herbal (11–14 %) supplements [6].

Epidemiology of kind of medications

Large retrospective studies report that the most common medications prescribed for the elderly are estrogens, levothyroxine, hydrochlorothiazide, atorvastatin, and lisinopril. Another study (Medicare) concluded that the most usual medications in the older population were cardiovascular

agents, antibiotics, diuretics, analgesics, antihyperlipidemics, and gastrointestinal agents [13]. On the other hand, the commonest non-prescribed medications consumed by elderly individuals living in community were analgesics (aspirin, acetaminophen, and ibuprofen), cough and cold medications (diphenhydramine and pseudoephedrine), antacids, laxatives, vitamins and minerals (multivitamins, vitamins E and C, calcium), and herbal products (ginseng, Ginkgo biloba extract). Besides, in institutionalized individuals the commonest medications were gastrointestinal agents, central nervous system agents (antidepressants, antipsychotics, antimanics), and analgesics (opioids and nonopioids) [2, 10].

Risk factors for the elderly population

The risk factors associated with the polypharmacy in the elderly population can be divided to those related to the individual and those related to the General Practitioner. Other studies have classified the risk factors for polypharmacy into 3 groups: The first is demographic factors such as increased age, white race and education status. The second reflects the Health status including risk factors like poor health, depression, hypertension, anemia, asthma, angina, diverticulosis, osteoarthritis, gout, DM and the use of > 9 medications. The third and last risk factor group associated with the polypharmacy is related to the access to the health care system (number of consultations, supplemental insurance and multiple providers [2, 14].

Multimorbidity is one of the most common problems in the elderly population which makes them vulnerable in polypharmacy and subsequent prescription problems. Under this framework the physician should choose among guidelines for different diseases and select the best medication protocol for each specific individual keeping in mind possible contraindications and interactions between different drug groups. It is notable that the available guidelines usually refer to a single disease and disregard possible comorbidities within the same patient. Very often the patients consult various specialists due to comorbidity, which might lead to drug duplication and maybe prescription of a formulation containing the same active substance that the patient is already taking [14, 15].

Decline of liver and renal function can alter the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the medications taken. Liver metabolism can change due to reduced liver enzyme function, reduced hepatic blood flow and hepatic mass so the drugs metabolized in the liver (warfarin, theophylline, phenytoin) show an altered metabolism and excretion. As the renal clearance lowers and so does the renal glomerular filtration rate and muscle mass, they both result to decreased distribution and excretion of the drugs, leading to various adverse drug reactions. Therefore, the subscription of renally-excreted drugs (e.g. digoxin, lithium and gentamicin) demands caution and dose adjustment [16].

Self-medication and the availability of various over-the counter drugs are potential causes of polypharmacy [14, 15].

Low literacy and poor cognitive status are common in the elderly contributing to miscommunication and misunderstanding the physicians orders especially when the last prescribe complex regimens. The level of education itself plays an important role in polypharmacy. Thus, patients of higher level of

education were more knowledgeable about their medications and health status and were even self-monitored by accepting healthcare interventions, whereas the less educated elderly were more susceptible to poly-pharmacy. The problem is aggravated especially in patients who visit several physicians at several sites, which don't have access to their previous or current medication list and this results to duplication or unnecessary medication. Another issue is that older people very often confuse their pills, due to similarity in shape or color or even repeat their prearranged dose due to dementia [14, 15, 17].

Physician might also contribute to inappropriate or unnecessary polypharmacy, by surrendering to the patients demand for a prescription in the end of the visit. The prescription cascade is continued by the repeat prescriptions signed by the doctor without proper review of the patients' history and poor knowledge of the side-effects of the long-term intake of each drug and the respective drug interactions. Lack of time during the consultation to the General Practitioner can also lead to incorrect or prolonged medication intake and consequent adverse drug reactions.

Consequences

The most common consequences of polypharmacy, apart from the tremendous increase of drug cost, are adverse drug reactions (ADR), drug interactions, noncompliance and reduced adherence, reduced functional status, geriatric syndromes, high risk of hospitalization and possibly death [18].

1. *Adverse drug events (ADEs)*. The ADEs can result from medication intake errors, overdose, allergic reactions and ADRs and are divided in predictable or related to normal pharmacokinetics (bleeding on warfarin) and unpredictable or unexpected (anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome). The most common drug side effects are sedation, nephrotoxicity, hepatotoxicity, cardiotoxicity, confusion, dizziness, hypotension and hypoglycemia. The all age ADRs has increased globally and are the principal cause of 10 % of the emergency room visits, and although they can affect both outpatients (35 %) and hospitalized (44 %) elderly people. Others estimate that ADRs due to polypharmacy are seven times more common in people > 70 years old than in young individuals [18, 19]. Recent statistics accuse them for the 4.3 million healthcare visits reported in 2005, while the most suspicious drug groups are anticholinergic and psychotropic drugs (antipsychotics and benzodiazepines), cardiovascular drugs, diuretics, anticoagulants, nonsteroidal antiinflammatory drugs, antibiotics, and hypoglycemic [20]. The incidence of ADRs is linearly correlated with polypharmacy and especially the number of medications taken. So, the risk of ADRs is reported to be about 13 % for 2 medications, 58 % for intake of 5 drugs and is estimated to be more than 82 % if > 7 drugs are taken [21, 22]. The problem of ADRs is that very often are misreported as new symptoms and further medications are prescribed, exaggerating the incidence of polypharmacy and the prescription cascading.

2. *Drug interactions*. They are divided in two categories, the drug-drug interactions and the drug-disease interactions. The first are very common in the elderly due to polypharmacy, comorbidities, decrease nutritional status, dehydration and diminished liver and renal function. The prevalence of drug-drug interactions is estimated 35 %–60 % in the el-

derly with a direct association to the number of medications [23]. Besides, the prevalence of drug-disease interactions in the elderly is reported to be 15–40 %. The most common interactions of this kind are between aspirin and digestive ulcer disease, Ca^{+2} channel blockers and heart failure and β -blockers and diabetes [24]. As drug-drug interactions are a frequent cause of preventable ADEs and medication-related hospitalizations, the healthcare providers should keep this in mind when they prescribe new medications [3].

3. *Adherence — Noncompliance*. The range of noncompliance prevalence in the elderly is 43 %–95 % and is usually associated with complex medication regimens, polypharmacy, mental status of the patient, visual or hearing impairment and advanced age. It is thought as a principal cause of disease progression, treatment failure, hospitalization, even life-threatening adverse drug events [25] and eventually increase the need of further medication. It is estimated that 11–30 % of the drug-related hospital admissions of the elderly result from noncompliance [26].

4. *Reduced functional ability*. Several prospective studies have correlated the excessive medication intake (> 5 drugs) with the functional decline of the elderly patients. Diminished functional status included both the physical functioning and a decreased ability to carry out instrumental activities of daily living (IADLs). Therefore, physicians should keep in mind of the association between polypharmacy and functional decline when prescribing multiple medications in the elderly [3, 27].

5. Geriatric syndromes:

A. *Cognitive impairment*. There is direct association of polypharmacy and cognitive impairment in the elderly people. Polypharmacy and excessive polypharmacy were reported in 33 % and 54 % of patients with dementia, whereas the increased intake of specific drug groups can also cause (e.g., opioids, benzodiazepines, anticholinergics) or even exacerbate delirium in the elderly (e.g., benzodiazepines, anticonvulsants, tricyclic antidepressants). In a prospective cohort study, 22 % of elderly patients taking ≤ 5 medications were diagnosed with impaired cognition versus 33 % of patients taking 6–9 medications and 54 % in patients taking ≥ 10 medications [28]. Polypharmacy itself has been accused for the 12–39 % of the delirium case in the elderly population [27, 29].

B. *Falls*. The risk of falls, but also the risk of recurrent falls, in the elderly is found to be directly associated to the number of drugs taken even from the number of 4–5 medications. This finding was proved both for community living and hospital or nursing home populations [30] and is usually associated with intake of antihypertensives, diuretics, laxatives, anti-cholinergics, hypnotics and benzodiazepines. According to a large cohort study, it is remarkable that the prevalence of polypharmacy in elderly people before the incidence of falling (48 %) and the subsequent hip fracture showed further increase after the fall (88 %). After this accident, not only increased the incidence of polypharmacy, but also the total number of drugs per person and the number of psychotropic medications to more than three [27]. It is important that certain drugs, such as benzodiazepines, that affect the central nervous system should be prescribed with caution, even in the minimum dose to minimize the risk of falls and other related adverse reactions.

C. Urinary incontinence is a common problem in the elderly, which can be exacerbated by polypharmacy [31].

D. Nutrition: Polypharmacy also influences the elderly individual's nutritional status. Prospective studies found correlation between increased number of medications and decreased intake of soluble and nonsoluble fiber, fat-soluble vitamins, B vitamins, and minerals and an increased intake of cholesterol, glucose, and sodium. The prevalence of malnourishment (50 %) was positive associated to the polypharmacy, in contrast to those who didn't show consume few medications (10 %) [32].

6. *Increased costs.* The polypharmacy leads to a 30 % increase of medical costs for both the patient and the health system, resulting from increased intake of inappropriate medications, outpatient visits and hospitalizations. On the contrary, reasonable use of medications may decrease hospital and emergency room admissions and consequent medical costs [33].

Prevention

There are several methods predicting and preventing ADEs and unnecessary polypharmacy: these include Electronic medical records, the Beers Criteria and the STOPP/START Criteria.

1. *Electronic medical records* can help prevent prescription errors and subsequent ADEs [16]. It is important that the General Practitioner (GP) knows the common drug interactions and be aware of the altered pharmacokinetics and metabolism of drugs due to ageing. Also, he should keep in mind the medications which are inducers or inhibitors of the Cytochrome P450 enzymes and adjust the dose of certain drugs or even withdraw them from the therapeutic regimen of the elderly individual. The electronic medical records help the General Practitioner perform a clinical medication review, assessment of compliance and review of side effects during the limited time of the consultation.

2. *Appointments for Drug Regimen Review.* Several randomized controlled studies support that reviewing drug regimens can reduce polypharmacy. These studies have been subjected both in inpatient and ambulatory settings, with the participation of physicians, pharmacists, and/or managed care organizations. Reviewing the medication regimen in an allocated appointment with a named GP for medication review can prevent repeat prescriptions, help identify possible drug reactions, prolonged unindicated medications, helps the awareness of GP on the history of hospital discharge summaries and changes in regular medications, saves costs of drug wastage and support face-face relationship between patient and GP enhancing the medication compliance. Reviewing the literature, three studies with the upper concept were conducted in ambulatory care setting whereas two other studies focused in long term care settings. Four of them resulted in a statistically significant improvement in the Medication Appropriateness Index, whereas only one showed a reduction of ineffective medications use and only one showed statistically significant reduction in serious ADEs [3]. Ideally, we should minimize the number of prescribed medications in simple dosing regimens under the right indication, stop others which lack of the expected response and regularly check for patient's adherence. It's worth mentioning that GP should patiently

check all the active substances in generic drugs taken but also ask about the over-the-counter (OTC) medications which the patients forget to report to the health professionals during the consultation. Finally, the GP might suggest nonpharmacologic therapy, instead of medication, such as diet modification or exercise, or when the medication seems to be clinically necessary, he can alter the dose, perhaps starting from lower doses, taking into account the patients pharmacokinetic, pharmacodynamic, and adverse-event profile and renal and hepatic function in order to prevent toxicity or drug-disease or drug-drug interactions [34–36].

3. *Beers Criteria.* The Beers Criteria were introduced by Dr Mark Beers in 1991 to describe the possible ADRs from commonly prescribed medications and aim to guide the modification of treatments in the elderly. The Beers Criteria classifies the medications taken by the elderly in 3 categories, those that: 1) should be avoided or dose-adjusted; 2) are potentially inappropriate for patients with syndromes and specific conditions and 3) should be prescribed with caution in the elderly. Beers et al. had found that 21.3 % of the elderly were taking at least one inappropriate medication and 2.6 % at least one absolutely forbidden drug. The recent update of Beers Criteria describes extra drug interactions, possible ADEs of drugs depending the hepatic and renal status of the patient and the effectiveness of the medication [37, 38]. It's worth mentioning that in the latest review of Beers Criteria antipsychotics were associated with an increased risk for morbidity and mortality, and PPIs treatment was recommended only for two months due to possible increased risk for *Clostridium difficile* infection, as well as falls and fractures in patients > 65 years old [39].

4. *STOPP/START Criteria.* The STOPP/START Criteria is an evidence-based set of guidelines which should ideally be used together to determine the most appropriate medications for an elderly individual. The STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions) which consists of 65 criteria helps to determine if the risks of a particular medication may outweigh the benefits in a certain patient. These guidelines include recommendations for the appropriate duration of each medication (e.g., PPIs not > 8 weeks and benzodiazepines and neuroleptics not > 4 weeks). The START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) consists of 22 criteria and is made to help clinicians to recognize any prescribing omissions and to adjust the medication regimen to the individual's history. It mainly refers to preventive subscription of medications, such as calcium and vitamin D supplements for osteoporosis prevention or statins in individuals with diabetes, coronary artery disease, and cardiovascular disease. Evaluating its effectiveness, the STOPP/START criteria were proved more sensitive than the Beers Criteria, as they were associated with a reduction of the absolute risk from 21.2 % to 35.7 % and they resulted to less follow-up appointments with the GPs. These criteria have focused in avoiding the duplication of the drugs, using furosemide for peripheral edema without heart failure, using vasodilators in cases of persistent postural hypotension, and using tricyclic antidepressant (e.g., amitriptyline) in glaucoma [40].

5. *Integrated Management and Polypharmacy Review of Vulnerable Elders (IMPROVE) project* was based on a pilot study of 28 male veterans (> 85 years old). This project was scheduled to stress the benefit of educating the patient by spending

enough time on medication consultation during every visit to the physician with the presence of a clinical pharmacist. They proved that the medical management by both the physician and a clinical pharmacist trained in medication management was successful and resulted to stoppage of at least one medication in 79 % of the cases and dose or time adjustment drug intake in 75 % of them. Furthermore, inappropriate medications were reduced by 14 % and so did the consequent medication cost measured during the 6month follow up [35, 41].

6. *ARMOR is a Tool to evaluate polypharmacy in the elderly people*. It includes Assess (of Beers Criteria, intake of Beta blockers, pain medications, antidepressants, antipsychotics, other psychotropics, vitamins and supplements), Review (of Drug-disease interactions, Drug-drug interactions, Adverse drug reactions), Minimize (the number of medications according to functional status rather than the evidence-based medicine), Optimize dose (for renal/hepatic clearance, PT/PTT, beta-blockers, pacemaker, function, anticonvulsants, pain medications, and hypoglycemic, GDR for antidepressants) and Reassess (Functional/cognitive status in 1 week, Clinical status and medication compliance). The tool was initiated by a team of healthcare providers, such as medical director, director of nursing, assistant director of nursing, physical/occupational therapy director, recreational therapist, and social worker. Using this tool has been proved to significantly reduce polypharmacy, cost of care and hospitalization [42].

7. *Practical issues*. In case of obligated polypharmacy there are few monitored dose systems (MDSs), which include dosette boxes and blister packs. Educating both patients and their families verbally, considering generic options, utilizing compliance aids (e.g., pillboxes, medication calendars), limiting the prescribing of non-indicated drugs and simplifying and periodically assessing the medication regimens can enhance medication adherence [36].

8. *General Principles for Optimizing Subscription in the Elderly*. Obtain extensive medication history at the first consultation and often update it. Include both prescription and nonprescription medications, even encouraging patients bring with them all the over-the-counter (OTC) products they use (vitamins, supplements, antacids etc.). All medications should have an indication and the unnecessary ones should be discontinued. Before starting a new medication to cure a symptom be aware of the possibility that this symptom isn't side effect of another. Dose adjustment should be considered in case of a necessary medication, after keeping in mind of the medication's specific pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, side effect profile, and the patient's current hepatic and renal function. Simplifying medication regimens, starting from lower doses and later titrate slowly, as well as educating patients regarding medications can improve compliance of the elderly population. There are some practical monumental tools (SAIL and TIDE) to help the healthcare practitioners [1]:

- Simple. Regimen as simple as possible, even monodose regimens or twice/day.

- Adverse effects. Choose medications with broad therapeutic indications. Stop drugs which cause adverse effects, if possible.

- Indication. Each medication should have an indication and a defined therapeutic goal.

- Time. Time for discussion with the patient during the consultation.

- Individualize. Medication and dose adjustment according to the patient's specific pharmacokinetic and pharmacodynamics, renal and hepatic function. Lower doses at the beginning and gradually titration.

- Drug-drug and drug-disease interactions.

- Educate. Inform the patient to be aware of possible medication effects, potential adverse effects, and drug-drug interactions and monitoring parameters in order to cooperate effectively with the caregiver.

Conclusions

As global population grows older, the multi-morbidity increases and polypharmacy intensifies. Unfortunately, this worldwide increase in polypharmacy results in higher healthcare costs, ADEs, drug-interactions, medication nonadherence, decreased functional status and geriatric syndromes among the elderly population. As prescribing for this group of individuals is a very challenging procedure, the General Practitioner should balance between under-treatment, over-treatment and risks and benefits. This review concluded that we need more cross-sectional clinical studies on practical preventive interventions to be applied not only on the population which is already exposed to polypharmacy, but also to the general population.

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. Al-Dahshan A., Al-Kubias N., Al-Zaidan M., Saeed W., Kehyayan V., Bougmiza I. Prevalence of polypharmacy and the association with non-communicable diseases in Qatari elderly patients attending primary healthcare centers: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020. 15(6). e0234386. doi: 10.1371/journal.pone.0234386.
2. Alwhaibi M., Balkhi B., Alhawassi T.M., Alkofide H., Alduhaim N., Alabdulali R., Drweesh H., Sambamoorthi U. Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMJ Open*. 2018. 8(5). e020852. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020852.
3. van Vugt S., Aarts G., Lamfers E., Vries L.B., Kramers C., de Boer M.J., Verheugt F. et al. Comorbidity Differentiation and Risk Stratification in the Elderly Patient with Polypharmacy: A Prospective Primary Care Registry on Oral Anticoagulation Therapy. *Eur. Cardiol*. 2020. 15. e46. doi: 10.15420/ecr.2020.15.1.PO23.
4. Pereira K., Peres M., Iop D., Boing A., Boing A., Aziz M. et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2017. 20(2). 335-44. doi: 10.1590/1980-5497201700020013.
5. Mortazavi S., Shati M., Keshkar A., Malakouti S.K., Bazargan M., Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016. 6. 1-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010989>
6. Carmona-Torres J., Cobo-Cuenca A., Recio-Andrade B., Laredo-Aguilera J., Martins M., Rodríguez-Borrego M. Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006–2014. *J. Clin. Nurs*. 2018. 27(15–16). 2942–52. doi: 10.1111/jocn.14371.

7. Slater N., White S., Venables R., Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*. 2018. 8(3). e020270. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020270.
8. Nobili A., Licata G., Salerno F., Pasina L., Tettamanti M., Franchi C., De Vittorio L. et al.; SIMI Investigators. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011. 67(5). 507-19. doi: 10.1007/s00228-010-0977-0.
9. Schuler J., Dückelmann C., Beindl W., Prinz E., Michalski T., Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2008. 120(23-24). 733-41. doi: 10.1007/s00508-008-1089-z.
10. Dwyer L.L., Han B., Woodwell D.A., Rechtsteiner E.A. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010. 8. 63-72. doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.01.001
11. Morin L., Johnell K., Laroche M.L., Fastbom J., Wasteson J.W. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin. Epidemiol.* 2018. 10. 289-298. doi: 10.2147/CLEP.S153458.
12. Kim H., Shin J., Kim M., Park B. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. *PLoS ONE*. 2014. 9(6). e98043 doi: 10.1371/journal.pone.0098043.
13. Charlesworth C., Smit E., Lee D., Alramadhan F., Odden M. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988–2010. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. 70(8). 989-95. doi: 10.1093/gerona/glv013.
14. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017. 17(1). 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
15. Diez-Manglano J., Gimenez-Lopez M., Garcés-Horna V., Sevil-Puras M., Castellar-Otin E., Gonzalez-Garcia P. et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015. 71(6). 733-739. doi: 10.1007/s00228-015-1837-8.
16. Lavan A.H., Gallagher P.F., O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin. Interv. Aging*. 2016. 11. 857-66. doi: 10.2147/CIA.S80280.
17. Jodar-Sanchez F., Malet-Larrea A., Martin J.J. et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up Service for Older Adults with Polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *PharmacoEconomics*. 2015. 33(6). 599-610. doi: 10.1007/s40273-015-0270-2.
18. Pedros C., Formiga F., Corbella X., Arnau J. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2016. 72(2). 219-226 doi: 10.1007/s00228-015-1974-0.
19. Koronkowski M., Eisenhower C., Marcum Z. An Update on Geriatric Medication Safety and Challenges Specific to the Care of Older Adults. *Ann. Longterm Care*. 2016. 24(3). 37-40. PMID: 27340375; PMCID: PMC4915389.
20. Yang M., Lu J., Hao Q., Luo L., Dong B. Does residing in urban or rural areas affect the incidence of polypharmacy among older adults in western China? *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2015. 60(2). 328-333. doi: 10.1016/j.archger.2014.
21. Nguyen O.K., Makam A.N., Halm E. Use of safety net clinics for primary care among insured individuals in the United States: NAMCS 2006–2010. *J. Gen. Intern. Med.* 2015. 30. 295. doi: 10.1007/s11606-014-2969-8.
22. Jensen L.D., Andersen O., Hallin M., Petersen J. Potentially inappropriate medication related to weakness in older acute medical patients. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014. 36(3). 570-580. doi: 10.1007/s11096-014-9940-y.
23. Nightingale G., Hajjar E., Swartz K., Andrel-Sendecki J., Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015. 33(13). 1453-1459. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7550.
24. Narayan S.W., Nishtala P.S. Associations of potentially inappropriate medicine use with fall-related Hospitalisations and primary care visits in older new Zealanders: a population-level study using the updated 2012 beers criteria. *Drugs Real World Outcomes*. 2015. 2(2). 137-141. doi: 10.1007/s40801-015-0020-y.
25. Kann I.C., Lundqvist C., Luras H. Polypharmacy among the elderly in a list-patient system. *Drugs Real World Outcomes*. 2015. 2(3). 193-198. doi: 10.1007/s40801-015-0036-3.
26. Cadogan C., Ryan C., Gormley G., Passmore P., Francis J., Kerse N. et al. Dispensing appropriate polypharmacy to older people in primary care: a qualitative, theory-based study of community pharmacists' perceptions and experiences. *Int. J. Pharm. Pract.* 2015. 23. 32. doi: 10.1111/ijpp.12182.
27. Cadogan C.A., Ryan C., Hughes C.M. Appropriate Polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf.* 2016. 39(2). 109-116. doi: 10.1007/s40264-015-0378-5.
28. Steinman M.A. Polypharmacy-time to get beyond numbers. *JAMA Intern. Med.* 2016. 176(4). 482-483. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8597.
29. Scott I.A., Hilmer S.N., Reeve E., Potter K., Le Couteur D., Rigby D. et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern. Med.* 2015. 175(5). 827-834. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
30. Hu T., Dattani N.D., Cox K.A., Au B., Xu L., Melady D., Jaakkimainen L. et al. Effect of comorbidities and medications on frequency of primary care visits among older patients. *Can. Fam. Physician*. 2017. 63(1). 45-50. PMID: 28115442. PMCID: PMC5257221.
31. Al-Hashar A., Al Sinawi H., Al Mahrizi A., Al-Hatrushhi M. Prevalence and Covariates of Polypharmacy in Elderly Patients on Discharge from a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman. Med. J.* 2016. 31(6). 421-25. doi: 10.5001/omj.2016.85.
32. Badawy N, Labeed S, Alsamdan M, Alazemi B. Prevalence and Risk of Polypharmacy among Community-Dwelling, Elderly Kuwaiti Patients. *Medical Principles and Practice*. 2019. 29(2). 166-173. Doi: 10.1159/000503298
33. Alsuwaidan A., Almedlej N., Alsabti S., Daftardar O., Al Deaji F., Al Amri A., Alsuwaidan S. A Comprehensive Overview of Polypharmacy in Elderly Patients in Saudi Arabia. *Geriatrics (Basel)*. 2019. 4(2). 36. doi: 10.3390/geriatrics4020036.
34. Kim L.D., Koncilja K., Nielsen C. Medication management in older adults. *Clevel. Clin. J. Med.* 2018. 85. 129-135. doi: 10.3949/ccjm.85a.16109.
35. Payne R.A. The epidemiology of polypharmacy. *Clin. Med. (London)*. 2016. 16. 465-469. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-465.
36. Alvis B.D., Hughes C.G. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol. Clin.* 2015. 33. 447-456. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.003.
37. Flanagan N., Beizer J. Medication Reconciliation and Education for Older Adults: Using the 2015 AGS Beers Criteria as a Guide. *Home Health Now*. 2016. 34(10). 542-549. doi: 10.1097/NHH.0000000000000469.

38. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015. 63(11). 2227-46. doi: 10.1111/jgs.13702.

39. Salbu R.L., Feuer J. A Closer Look at the 2015 Beers Criteria. *J. Pharm. Pract.* 2017. 30(4). 419-424. doi: 10.1177/0897190016663072.

40. Rawle M.J., Cooper R., Kuh D., Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018. 66. 916-923. doi: 10.1111/jgs.15317.

41. Davies E.A., O'Mahony M.S. Adverse drug reactions in special populations — The elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015. 80. 796-807. doi: 10.1111/bcp.12596.

42. Turgeon J., Michaud V., Steffen L. The Dangers of Polypharmacy in Elderly Patients. *JAMA Intern. Med.* 2017. 177. 1544. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4790.

Received 16.12.2020

Revised 20.01.2021

Accepted 02.02.2021 ■

Information about author

Eirini Kotsalou, University of West Attica, Department of Hygiene and Epidemiology, Greece; Nuclear Medicine Department, NIMTS Hospital, Greece; e-mail: kotsiren@otenet.gr

Eirini Kotsalou

University of West Attica, Department of Hygiene and Epidemiology, Greece; Nuclear Medicine Department, NIMTS Hospital, Greece

Поліпрагмазія у людей похилого віку: поширеність, наслідки та стратегія профілактики

Резюме. Похилий вік і процеси старіння часто пов'язані з багатьма супутніми захворюваннями, що потребують фармакологічного втручання та складних схем прийому препаратів. Старіння населення призводить до збільшення частоти хронічних захворювань і супутньої патології, що потребують одночасного прийому багатьох препаратів. Близько 80 % людей похилого віку мають принаймні одне хронічне захворювання, і близько половини з них мають принаймні два (такі як серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, артрит і рак). Згідно з даними літератури, поширеність поліпрагмазії у всьому світі має широкий діапазон (від 5 до 78 %) через різні визначення кількості прийнятих ліків (від 2 до 9). У більшості досліджень поліпрагмазія була більш поширеною серед жінок і людей похилого віку. Проведена низка багатоцентрових досліджень, щоб визначити термін поліпрагмазії та її поширеність серед населення похилого віку. Поліпрагмазія призводить до виникнення побічних явищ, може бути дуже небезпечною для

людей похилого віку внаслідок змін всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ліків із організму, що змінює фармакокінетику та фармакодинаміку різних ліків. Цей факт може призвести до побічних реакцій на лікарські засоби, лікарські взаємодії, невідповідності та зниження рівня прийому, погіршення самопочуття, високого ризику госпіталізації та іншим можливим реакціям. За останні десятиліття розроблено декілька настанов, що можуть допомогти сімейному лікарю запобігти поліпрагмазії у людей похилого віку. Оскільки призначення рецептів для цієї групи осіб є доволі складною процедурою, лікар загальної практики повинен балансувати між недостатнім і надмірним лікуванням, ризиками та перевагами. В підсумку необхідно більше перехресних клінічних досліджень і профілактичних втручань, що застосовуватимуться не лише до населення, яке вже зазнало поліпрагмазії, але й до загальної популяції.

Ключові слова: поліпрагмазія; люди похилого віку; цукровий діабет

Eirini Kotsalou

University of West Attica, Department of Hygiene and Epidemiology, Greece; Nuclear Medicine Department, NIMTS Hospital, Greece

Полипрагмазия у людей пожилого возраста: распространенность, последствия и стратегия профилактики

Резюме. Пожилой возраст и процессы старения часто связаны со многими сопутствующими заболеваниями, которые требуют фармакологического вмешательства и сложных схем приема препаратов. Старение населения приводит к увеличению частоты хронических заболеваний и сопутствующей патологии, требующих одновременного приема многих препаратов. Около 80 % пожилых людей имеют по крайней мере одно хроническое заболевание, и около половины из них имеют по крайней мере два (такие как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, артрит и рак). Согласно данным литературы, распространенность полипрагмазии во всем мире имеет широкий диапазон (от 5 до 78 %) вследствие различных определений количества принятых лекарств (от 2 до 9). В большинстве исследований полипрагмазия была более распространенной среди женщин и пожилых людей. Проведен ряд многоцентровых исследований, чтобы определить срок полипрагмазии и ее распространенность среди пожилого населения. Полипрагмазия приводит к возникновению побочных явлений, может быть очень опасной для людей пожилого возраста

вследствие изменений всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарства из организма, что изменяет фармакокинетику и фармакодинамику различных лекарств. Этот факт может привести к побочным реакциям на лекарственные средства, лекарственные взаимодействия, несоответствию и снижению уровня приема, ухудшению самочувствия, высокому риску госпитализации и другим возможным реакциям. За последние десятилетия разработано несколько рекомендаций, которые могут помочь семейному врачу предотвратить полипрагмазию у пожилых людей. Поскольку назначение рецептов для этой группы лиц является довольно сложной процедурой, врач общей практики должен балансировать между недостаточным и избыточным лечением, рисками и преимуществами. В итоге необходимо больше перекрестных клинических исследований и профилактических вмешательств, которые будут применяться не только к населению, которое уже подверглось полипрагмазии, но и к общей популяции.

Ключевые слова: полипрагмазия; пожилой возраст; сахарный диабет

UDC 618.3.616.391

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226433>

Konwischer A.¹, Korytko O.²
¹ KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, Hannover, Germany

² Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The impact of vitamin D deficiency on maternal outcomes in pregnancy

Abstract. Results show vitamin D supplementation during pregnancy improves maternal and infant 25(OH)D concentrations and may play a role in maternal insulin resistance and fetal growth. Literature search was performed using PubMed Database of the National Library of Medicine, with date limits from January 2015 to November 2020. We used the keywords: Vitamin D, pregnancy, vitamin D supplementation, hypovitaminosis D, preeclampsia, gestational diabetes, preterm birth, and other related terms. The studies of interest included original papers and review articles on the influence of vitamin D deficiency in pregnancy and the impact of vitamin D supplementation on the maternal outcomes. The published Cochrane review on vitamin D supplementation studies reported that women who receive vitamin D supplementation had lower risk of preeclampsia but with only borderline significance (RR 0.52, CI 0.25–1.05), whereas combined vitamin D and calcium supplementation significantly reduces the risk of preeclampsia. The overall level of evidence is high for vitamin D supplementation playing no role in the prevention of gestational diabetes. Although analysis of the recent observational studies suggests that vitamin D deficiency can increase the risk of C section, there is a need for investigators to conduct RCT to study the impact of vitamin D supplementation on C-section rates. Maternal vitamin D status closest to the delivery was most significantly associated with preterm birth, thereby proposing that later intervention could be used as a rescue treatment to decrease the risk of preterm deliveries. Though the level of evidence is moderate, our analysis shows no significant association between vitamin D and preterm deliveries. Many studies have been designed to investigate an association between postpartum depression and vitamin D. To determine the benefits of vitamin D supplementation in pregnancy would require further evaluation through large, multicenter double-blind randomized controlled clinical trials, with a focus on specific adverse pregnancy outcomes.

Keywords: vitamin D deficiency; pregnancy; maternal outcomes; review

Introduction

Vitamin D is a secosteroid, which is also considered an important prohormone [1]. Since vitamin D receptors (VDR) are present in many cells and tissues throughout the body, many studies support the role of vitamin D in several physiological functions beyond bone and muscle health [2]. During pregnancy, vitamin D plays a vital role in embryogenesis, especially fetal skeletal development and calcium homeostasis [3]. Vitamin D deficiency is a growing health concern worldwide in both adults and children [4]. Indeed, the findings from several studies suggest the increasing prevalence of vitamin D deficiency in pregnancy and

the associated adverse maternal and fetal outcomes, such as gestational diabetes mellitus (GDM), preeclampsia, small for gestational age (SGA), preterm births among others [5].

To further investigate the role of vitamin D in pregnancy and the improvement of outcomes on its supplementation, many interventional and observational studies have been undertaken but the results have not been consistent. Heterogeneity in the findings could be attributed, but not limited, to the differences in ethnicity, geographical locations, amount of vitamin D supplementation, and duration of supplementation. The methodology of the studies is not consistent and cannot be compared since the studies were

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

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

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

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

conducted at different stages of gestation. It is still not well defined as to how vitamin D supplementation modifies the risk of the outcomes and whether vitamin D contributes to the etiopathogenesis of these diseases or it is just a marker [6]. Given the low cost of vitamin D supplementation, if proven effective in pregnancy, it could bring about some major improvements in public health worldwide [7].

The impact of vitamin D deficiency during pregnancy has been discussed in a few recent reviews and meta-analyses [8, 9]; however, more randomized clinical trials (RCT) and observational studies have been conducted after the publication of the last review. Hence, this review article summarizes the recent studies on the influence of vitamin D deficiency during pregnancy.

Literature search was performed using PubMed Database of the National Library of Medicine, with date limits from January 2015 to November 2020. We used the keywords: Vitamin D, pregnancy, vitamin D supplementation, hypovitaminosis D, preeclampsia, gestational diabetes, preterm birth, and other related terms. The studies of interest included original papers and review articles on the influence of vitamin D deficiency in pregnancy and the impact of vitamin D supplementation on the maternal outcomes. References in these articles were searched for any other related articles. Duplicate articles were excluded.

Vitamin D deficiency and pregnancy

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with two major physiological forms: ergocalciferol — vitamin D₂ and cholecalciferol — vitamin D₃ [10]. These two forms basically differ in their side chain structure. Both forms of vitamin D are also available as dietary supplements. All the forms of vitamin D are activated only on enzyme-mediated hydroxylation. The hydroxylation reactions and the availability of active vitamin D are regulated by serum calcium and phosphorus and parathyroid hormone (PTH) [11].

Based on the recommendations by the Institute of Medicine (IOM), the recommended daily intake of vitamin D during pregnancy and lactation is 600 IU, taking into account the fetal demands as well [12]. The serum 25(OH)D is regarded as the best stable and circulating biomarker for vitamin D status. The cut-off value for vitamin D deficiency is set at 20 ng/ml while for vitamin D insufficiency it ranges from 20–30 ng/ml [13].

During pregnancy, mobilization of maternal calcium increases to meet the demands of adequate fetal bone mineralization. As a consequence, a number of physiological adaptations take place, including increased maternal serum calcitriol, vitamin D binding protein (DBP), placental VDR and renal and placental CYP27B1 activity to maintain normal serum levels of 25OHD and calcium [14]. Maternal 25(OH)D crosses the placenta and is the main form of vitamin D for the fetus [15]. Calcitriol rises during pregnancy, almost doubled by the end of third trimester and then returns to normal levels after delivery. During pregnancy, even placenta and fetal kidney express 1 α -hydroxylase stimulated by prolactin and placental lactogen, though the major function is still performed by the maternal renal hydroxylase [16]. Fetal serum calcium levels are higher than maternal serum calcium levels, thereby re-

quiring specific transplacental carriers to transfer calcium against the concentration gradient. This is mediated by the expression of calcium binding proteins in placenta, including calbindin D-9k and D-28k [17].

The most important contribution of vitamin D during pregnancy is to escalate calcium absorption and placental calcium transport. Additionally, vitamin D also regulates immune system and inhibits inflammation by restraining inflammatory cytokines. Calcitriol also plays an important role in placental physiology. It stimulates endometrial decidualization, synthesis of estradiol and progesterone and regulation of the expression of human chorionic gonadotropin (hCG) and human placental lactogen (hPL) in the placenta [18]. All these effects indicate the vital importance of vitamin D during gestation and the potential role of its deficiency on adverse maternal-fetal outcomes.

Vitamin D deficiency and adverse maternal outcomes

Preeclampsia is defined as newly diagnosed hypertension (systolic blood pressure > 140 mmHg, diastolic blood pressure > 90 mmHg) after 20 weeks of gestation along with proteinuria (> 300 mg/day), and other organ dysfunction, including liver involvement, hematological disturbance, neurological or renal complications [19]. The protective role of vitamin D in preeclampsia can be explained by multiple mechanisms. One of them is the immunomodulatory role of calcitriol in regulating immune response. Defective control of effector T cells by regulatory T cells can lead to poor placental invasion, thereby leading to the release of placenta-derived vasoconstrictive factors, and consequently maternal hypertension and proteinuria [20]. Vitamin D helps in maintaining the immune homeostasis and thus prevents placental vasoconstriction and ultimately, preeclampsia. Calcitriol also helps to prevent cholesterol uptake by the macrophages and vascular smooth muscle cells of the arterial walls, which is the observed pathology in utero placental vessels of patients with preeclampsia [21].

Several observational studies were recently performed to investigate an association between vitamin D deficiency and preeclampsia but the findings have been inconsistent. M. Achkar et al. [21] carried out a nested case control study in Canada and concluded that vitamin D deficiency (< 30 ng/ml) was associated with increased risk of preeclampsia (adjusted Odds Ratio (OR), 2.23; 95% Confidence Interval (CI) 1.29–3.83). Similar results were also reported by other recent studies [22–24]. On the contrary, D.A. Bomba-Opon et al. [25] measured the 25(OH)D levels in 280 pregnant women in Poland and found no association between vitamin D levels and markers of preeclampsia, including Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), Placenta Growth Factor (PlGF), uterine artery pulsatility index and mean arterial pressure. Similarly, F.J. Schueuer et al. [26] reported no increased risk of preeclampsia in vitamin D deficient pregnant women in a nested case control study conducted in 5109 pregnant women.

The published Cochrane review on vitamin D supplementation studies reported that women who receive vitamin D supplementation had lower risk of preeclampsia but with only borderline significance (RR 0.52, CI 0.25–1.05),

whereas combined vitamin D and calcium supplementation significantly reduces the risk of preeclampsia (Risk Ratio (RR): 0.51, CI 0.32–0.80) [27].

Gestational diabetes mellitus is defined as hyperglycemia from glucose intolerance that develops or is first diagnosed during pregnancy. Vitamin D plays a role in glucose homeostasis by multiple mechanisms [28]. It regulates the calcium levels, which in turn regulates insulin production and secretion by the endocrine pancreas. It also improves the sensitivity of the target cells like adipose tissue, liver and skeletal muscles to insulin. Vitamin D deficiency or the dysfunction of vitamin D receptors relates to the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus, but its role in GDM remains inconclusive [29].

Observational studies have been recently conducted to study the association of vitamin D with GDM. D.L. Arnold et al. [30] conducted a case control study in the United States among pregnant women and reported an inverse relationship between vitamin D status in early pregnancy and risk of GDM. A 5 ng/ml increase in vitamin D₃ levels was associated with reduction in GDM risk by 14 %. Similar effects were reported by other authors in a prospective observational study in Canada [31]. On the contrary, some studies failed to establish a role of vitamin D in the prevention of GDM [32].

To compare and contrast the efficacy of different dosing patterns of vitamin D on GDM, two clinical trials were undertaken. C. Yap et al. [32] conducted the study in women with 25(OH)D levels less than 32 ng/ml before 20 weeks and randomized them to receive oral vitamin D at 5,000 IU daily or 400 IU daily from 14 weeks until delivery, and found no difference in the outcomes. D. Mojibain et al. [33] randomized pregnant women with 25(OH)D less than 30 ng/ml to receive 400 IU daily or 50,000 IU every 2 weeks until delivery, and found improved outcomes with high dose vitamin D supplementation. The difference in the outcomes could be attributed to different dosages of vitamin D used for intervention, as well as the varying dosing schedules in the two studies. The overall level of evidence is high for vitamin D supplementation playing no role in the prevention of GDM.

Vitamin D receptors are present on smooth muscle cells, including uterine muscles, and skeletal muscle cells. Vitamin D regulates the contractile proteins of uterine myometrial cells [34]. Vitamin D deficiency, therefore, may decrease the strength of the contractile muscles, causing prolonged labor or obstructed labor, indicating the need for **C-section** [35]. Vitamin D deficiency has also been postulated to cause malformation of pelvis, which is yet another indication for C-section. Few studies have analyzed the association between vitamin D levels and cesarean sections. In a prospective cohort study conducted in Spain in 2,382 mother child pairs, A. Rodrigues et al. [36] reported that adequate vitamin D level (25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml) decreased the risk of C-section by obstructed labor (RR = 0.60, 95% CI 0.37–0.97). In a multiethnic Asian cohort study conducted by GUSTO study group it was found that low vitamin D levels were associated with increased risk of emergency C-sections in Chinese and Indian women, and not in Malay women and overall there was no significant association. No association between vitamin D deficiency and risk

of C-section was reported in other recent studies [37]. The inconsistency in the findings might be due to the difference in defining C-section in terms of indication, primary or secondary, emergency or elective [31].

Although analysis of the recent observational studies suggests that vitamin D deficiency can increase the risk of C section, there is a need for investigators to conduct RCT to study the impact of vitamin D supplementation on C-section rates.

One of the most common causes for **preterm delivery** is infection [38]. Vitamin D, through its role in anti-inflammatory pathways via nuclear factor- κ B inhibition, could play a role in decreasing the incidence of infections thereby, preterm births [39]. But the exact role of vitamin D in the pathogenesis of preterm birth has not yet been clearly defined. Observational and interventional studies have investigated their association with lack of consistency in the results. L.M. Bodnar et al. [39] conducted a case control study with 1,126 cases and 2,327 controls in Pittsburgh, PA, USA. Serum 25(OH)D was measured using liquid chromatography-tandem mass spectroscopy and a protective association of vitamin D sufficiency and preterm birth was found after adjusting confounding factors. Other studies did not support the above findings [40].

Few recent interventional studies on vitamin D supplementation examined its role in the prevention of preterm births. N. Hossain et al. [41] carried out a RCT of routine care (200 mg ferrous sulfate and 600 mg calcium) vs vitamin D₃ supplementation (4,000 IU daily) from 20 weeks of gestation till delivery in 207 pregnant women and reported comparable outcomes in both the groups ($p > 0.05$). On the contrary, A. Sablok et al. [42] found decreased incidence of preterm delivery in the group with vitamin D supplementation (8.3 %) compared to no intervention (21.1%) though it was not statistically significant. C.L. Wagner et al. [43] carried out a post hoc analysis to measure the strength of association between serum 25(OH)D levels at 3 times, one in each trimester and preterm birth. They found that maternal vitamin D status closest to the delivery was most significantly associated with preterm birth, thereby proposing that later intervention could be used as a rescue treatment to decrease the risk of preterm deliveries. Meta-analysis [8] showed no significant impact of vitamin D supplementation on the prevention of preterm deliveries. Though the level of evidence is moderate, our analysis shows no significant association between vitamin D and preterm deliveries.

One of the non-classical functions of vitamin D is the regulation of immune system. To maintain maternal fetal interaction for a successful pregnancy, a dominant Th2 cell response is required [44]. Therefore, dysregulated immune function and autoimmunity could alter the immune response leading to **pregnancy loss**. Vitamin D reportedly inhibits Th1 cells-mediated immune response and also the production of their cytokines, including IFN- γ , IL-2 and TNF- α , while promoting the proliferation of Th2 cells and their cytokines, including IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 [45]. Such an effect of vitamin D supports its role in the immunoregulation during implantation. This hypothesis was examined by T. Ganchimeg et al. [46] who conducted a retrospective study of 133 pregnant women with a history

of three or more pregnancy loss before 20 weeks of gestation. Serum vitamin D levels and the markers of immunity were measured. The 47.4 % of these women had low vitamin D levels (< 30 ng/ml). The levels of autoantibodies were significantly higher in vitamin D-deficient group. These include anti-phospholipid antibody (APA) ($p < 0.005$, adjusted OR 2.22, CI 1.0–4.7), antinuclear antigen antibody, anti-ssDNA and thyroperoxidase antibody. This was also followed by *in vitro* experiments and significantly decreased ratio of TNF- α /IL-10 expressing CD3⁺/CD4⁺ cells with 100 nM of vitamin D₃ (31.3 ± 9.4 ng/ml, $p < 0.05$) was found in cases compared to controls (40.4 ± 11.3 ng/ml). Although no conclusion can be drawn based on the findings of a single study, but this calls for more observational and interventional studies to establish this association.

Postpartum depression is the most common psychiatric condition occurring in the postpartum period. Vitamin D is believed to be a neurosteroid and has been linked to the occurrence of depression [47]. There are various plausible mechanisms relating postpartum depression with vitamin D deficiency. VDR are located throughout the body including brain, so, in case of vitamin D-deficiency, the VDR in the brain may affect the hormones that are involved in the occurrence of mood disorders [48]. Vitamin D also plays a role in brain processes like neurotransmission, neuro-immunomodulation and neuroprotection. Vitamin D is involved in the synthesis of norepinephrine and dopamine, which gets imbalanced in mood disorders. Vitamin D maintains the antioxidant glutathione in brain, thereby protecting brain from oxidative damage. Lastly, VDRs are present in the areas of brain involved in planning, processing and formation of new memories [49].

Many studies have been designed to investigate an association between postpartum depression and vitamin D. C. Fu et al. [48] conducted a prospective cohort study in 248 pregnant women in China to examine an association between serum vitamin D levels 24 hours after delivery and postpartum depression. The investigators reported that serum 25(OH)D levels were significantly higher in women with no postpartum depression ($p < 0.001$). After adjusting for confounders and using multivariate analysis, they found increased risk of postpartum depression with 25(OH)D levels ≤ 10.2 ng/ml (OR 7.17, CI 3.81–12.94, $p < 0.001$). E.B. Gur et al. [50] reported a significant association between mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. They conducted this study in 678 Turkish pregnant women, measured serum 25(OH)D level between 24–28 weeks of gestation and then assessed these women for postpartum depression using Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) at 1 week, 6 weeks and 6 months postpartum. The investigators also found significant negative correlation between vitamin D levels and EPDS at all the three follow-up periods ($r = -0.2$, -0.2 , -0.3 , respectively). On the contrary, J.F. Gould et al. [51] performed a similar study on a large cohort of 1,040 women in Australia. They measured cord blood 25(OH)D and then evaluated these women for postpartum depression symptoms using EPDS at six weeks and six months postpartum. They reported no association between cord blood vitamin D levels and postpartum depression. Although the results from various studies are conflicting, postpartum de-

pression might be associated with vitamin D deficiency but the studies have been inconsistent in their results and warrant more extensive studies in this regard [52].

Conclusions

Vitamin D deficiency is increasing worldwide, both in general population and in pregnant women. In pregnancy, it has been found to be associated with increased incidence of adverse maternal and fetal outcomes, primarily preeclampsia, GDM, low birth weight and preterm births. Other outcomes are still under study. The critical evaluation of the published findings on the maternal and fetal outcomes in a large number of observational studies and critical trials in a large cohort provide high level of evidence for an association between vitamin D and preeclampsia, GDM in maternal outcomes and, small for gestational age and anthropometry in fetal outcomes. Other maternal-fetal outcomes have moderate level of evidence of association with vitamin D, as reported in other reports and meta-analyses. In our review of the findings, we also found association between vitamin D and recurrent pregnancy loss, although the level of evidence remains low, thereby requiring additional studies to confirm the association. To determine the benefits of vitamin D supplementation in pregnancy would require further evaluation through large, multicenter double-blind randomized controlled clinical trials, with a focus on specific adverse pregnancy outcomes.

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. Weinert S., Silveiro P. Maternal — fetal impact of Vitamin D deficiency: A critical review. *Matern. Child Health J.* 2015. 19(1). 94–101. doi: 10.1007/s10995-014-1499-7.
2. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases [Internet]*. 22 Dec. 2018 [cited 4 Nov. 2020]. 25(4). 377–381. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>
3. Gallo S., McDermid J.M., Al-Nimr R.I., Hakeem R., Moreschi J.M., Pari-Keener M., Stahnke B. et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020. 120(5). 898–924. e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002.
4. Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H., Leduc L., Santamaria C., Wei S.Q. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018. 172(7). 635–645. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
5. Palaniswamy S., Williams D., Järvelin M.R., Sebert S. Vitamin D and the Promotion of Long-Term Metabolic Health from a Programming Perspective. *Nutr. Metab. Insights.* 2016. 8(Suppl 1). 11–21. doi: 10.4137/NMI.S29526.
6. Kara A.V., Soyly Y.E. The relationship between vitamin D and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2019. 51(9). 1659–1665. doi: 10.1007/s11255-019-02250-x.

7. Palacios C., Kostiuk L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. 7(7). CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
8. Pérez-López F.R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril. [Internet]* 2015. 103(5). 1278-1288. e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813278>.
9. Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javaid K., Cooper P., Moon R., Cole Z. et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol. Assess.* 2014. 18(45). 1-190. doi: 10.3310/hta18450.
10. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Keppel M.H., Grübler M.R. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr. Connect.* 2019. 8(2). 27-43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
11. Goltzman D., Mannstadt M., Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front. Horm. Res.* 2018. 50. 1-13. doi: 10.1159/000486060. Epub 2018, Mar 29. PMID: 29597231.
12. Grant A.C.C., Alistair W. Vitamin D During Pregnancy and Infancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics.* 2014. 133(1). 143-153. doi: 10.1542/peds.2013-2602.
13. Aoun A., Maalouf J., Fahed M., El Jabbour F. When and How to Diagnose and Treat Vitamin D Deficiency in Adults: A Practical and Clinical Update. *J. Diet Suppl.* 2020. 17(3). 336-354. doi: 10.1080/19390211.2019.1577935.
14. Olmos-Ortiz A., Avila E., Durand-Carbajal M., Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients.* 2015. 7(1). 443-480. doi: 10.3390/nu7010443.
15. Hart P.H., Lucas R.M., Walsh J.P., Zosky G.R., Whitehouse A.J., Zhu K., Allen K.L. et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics.* 2015. 135(1). 167-173. doi: 10.1542/peds.2014-1860.
16. Fernando M., Ellery S.J., Marquina C., Lim S., Naderpoor N., Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients.* 2020. 12(5). 1489. doi: 10.3390/nu12051489.
17. Kramer C.K., Ye C., Swaminathan B., Hanley A.J., Connelly P.W., Sermer M., Zinman B., Retnakaran R. The persistence of maternal vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy and lactation irrespective of season and supplementation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2016. 84(5). 680-686. doi: 10.1111/cen.12989.
18. Shin J.S., Choi M.Y., Longtine M.S., Nelson D.M. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 2010. 31(12). 1027-1034. doi: 10.1016/j.placenta.2010.08.015.
19. Arain N., Mirza W.A., Aslam M. Review-Vitamin D and the prevention of preeclampsia: A systematic review. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2015. 28(3). 1015-1021. PMID: 26004709.
20. Ali A.M., Alobaid A., Malhis T.N., Khattab A.F. Effect of vitamin D₃ supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia — Randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2019. 38(2). 557-563. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.023.
21. Achkar M., Dodds L., Giguère Y., Forest J.C., Armson B.A., Woolcott C., Agellon S. et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. 212(4). 511. e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.009.
22. Singla R., Gurung P., Aggarwal N. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. 291. 1247-1251. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3550-8>.
23. Mohaghegh Z., Abedi P., Dilgouni T., Namvar F., Ruzafza S. The relation of preeclampsia and serum level of 25-hydroxyvitamin D in mothers and their neonates: a case control study in Iran. *Horm. Metab. Res.* 2015. 47(4). 284-288. doi: 10.1055/s-0034-1395607.
24. Sadin B., Pourghassem Gargari B., Pourteymour Fard Tabrizi F. Vitamin D Status in Preeclamptic and Non-preeclamptic Pregnant Women: A Case-Control Study in the North West of Iran. *Health Promot. Perspect.* 2015. 5(3). 183-190. doi: 10.15171/hpp.2015.022.
25. Bomba-Opon D.A., Brawura-Biskupski-Samaha R. et al. First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014. 27(10). 1078-1079. doi: 10.3109/14767058.2013.846318.
26. Schneuer F.J., Roberts C.L., Guilbert C., Simpson J.M., Algert C.S., Khambalia A.Z. et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. 99(2). 287-295. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.065672>.
27. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database Syst. Rev.* 2016. 1(1). CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>
28. Alzaim M., Wood R.J. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Nutr. Rev.* 2013. 71(3). 158-1567. doi: 10.1111/nure.12018.
29. Arnold D.L., Enquobahrie D.A., Qiu C., Huang J., Grote N., VanderStoep A., Williams M.A. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2015. 29(3). 200-210. doi: 10.1111/ppe.12182.
30. Lacroix M., Myriam M.B. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014. 51(4). 609-616. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0564-4>.
31. Loy S.L., Lek N., Yap F., Soh S.E., Padmapriya N., Tan H. et al. Association of Maternal Vitamin D Status with Glucose Tolerance and Caesarean Section in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes Study. *PLoS One.* 2015. 10(11). e0142239. doi: 10.1371/journal.pone.0142239.
32. Yap C., Cheung N.W., Gunton J.E., Athayde N., Munns C.F., Duke A., McLean M. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014. 37(7). 1837-1844. doi: 10.2337/dc14-0155.
33. Mojibian M., Soheilykhah S., Fallah Zadeh M.A., Jannati Moghadam M. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. *Iran J. Reprod. Med.* 2015. 13(11). 687-696. PMID: 26730243; PMCID: PMC4695683.
34. Yuan Y., Liu H., Ji C., Guo X., Hu L., Wen J., Cai M. Association of Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Second Trimester with Delivery Mode in A Chinese Population. *Int. J. Med. Sci.* 2017. 14(10). 1008-1014. doi: 10.7150/ijms.20337.
35. Sebastian A., Vijayaselvi R., Nandeibam Y., Natarajan M., Paul T.V., Antonisamy B., Mathews J.E. A Case Control Study to Evaluate the Association between Primary Cesarean Section for Dystocia and Vitamin D Deficiency. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. 9(9). QC05-8. doi: 10.7860/JCDR/2015/14029.6502.
36. Rodriguez A., García-Esteban R., Basterretxea M., Lertxundi A., Rodríguez-Bernal C., Iñiguez C. et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D₃ concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG.* 2015. 122(12). 1695-1704. doi: 10.1111/1471-0528.13074

37. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N., Bodnar L.M. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *J. Perinatol.* 2015. 35(1). 23-28. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.139>.
38. Burris H.H., Van Marter L.J., McElrath T.F., Tabatabai P., Litonjua A.A., Weiss S.T., Christou H. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr. Res.* 2014. 75(1-1). 75-80. doi: 10.1038/pr.2013.174.
39. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-Pregnancy Vitamin D Deficiency and Risk of Preterm Birth Subtypes. *Obstet. Gynecol.* 2015. 125(2). 439-447. doi: 10.1097/AOG.0000000000000621.
40. Wetta L.A., Biggio J.R., Cliver S., Abramovici A., Barnes S., Tita A.T. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am. J. Perinatol.* 2014. 31(6). 541-546. doi: 10.1055/s-0033-1356483.
41. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S., Khanani R., Pal L. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(7). 2448-2455. doi: 10.1210/jc.2013-3491.
42. Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Agarwal A.R., Kabi B.C., Chellani H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2015. 83(4). 536-541. doi: 10.1111/cen.12751.
43. Wagner C.L., Baggerly C., McDonnell S.L., Baggerly L., Hamilton S.A., Winkler J. et al. Post-hoc comparison of vitamin D status at three timepoints during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015. 148. 256-260. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.013.
44. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med. J.* 2015. 91(1073). 151-162. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672.
45. Wei R., Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*. 2015. 7(10). 8251-8260. doi: 10.3390/nu7105392.
46. Ganchimeg T., Ota E., Morisaki N., Laopaiboon M., Lumbiganon P., Zhang J., Yamdamsuren B. et al. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG*. 2014. 121, Suppl 1. 40-48. doi: 10.1111/1471-0528.12630.
47. Anglin R.E., Samaan Z., Walter S.D., McDonald S.D. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2013. 202. 100-107. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
48. Fu C.W., Liu J.T., Tu W.J., Yang J.Q., Cao Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels measured 24 hours after delivery and postpartum depression. *BJOG*. 2015. 122(12). 1688-1694. doi: 10.1111/1471-0528.13111.
49. Eyles D.W., Burne T.H.J., McGrath J.J. Frontiers in Neuroendocrinology Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front. Neuroendocrinol.* 2013. 34(1). 47-64. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001.
50. Gur E.B., Genc M., Eskicioglu F. The effect of vitamin D level in pregnancy on postpartum depression. *Arch. Womens Ment. Health*. 2015. 18(2). 263-264. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0509-0>.
51. Gould J.F., Anderson A.J., Yelland L.N., Smithers L.G., Skeaff C.M., Gibson R.A., Makrides M. Association of cord blood vitamin D at delivery with postpartum depression in Australian women. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015. 55(5). 446-452. doi: 10.1111/ajo.12344.
52. Agarwal S., Kovilam O., Agrawal D.K. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018. 58(5). 755-769. doi: 10.1080/10408398.2016.1220915.

Received 16.12.2020

Revised 29.01.2021

Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

Konwiser A., MD, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, Hannover, Germany; e-mail: Alex.konw@gmail.com

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

Konwiser A.¹, Коритко О.О.²

¹ KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, м. Ганновер, Німеччина

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг вагітності

Резюме. Установлено, що адекватне забезпечення вітаміном D під час вагітності сприяє нормальному її перебігу як для матері, так і для плода. **Метою** було вивчити вплив дефіциту вітаміну D на перебіг вагітності. Пошук літератури здійснювали за допомогою бази даних PubMed за період від січня 2015 року по листопад 2020 року. Використовували ключові слова: «вітамін D», «вагітність», «дефіцит вітаміну D», «гестоз», «гестаційний діабет», «передчасні пологи» та інші суміжні терміни. Проведений аналіз оригінальних та оглядових статей стосовно впливу дефіциту вітаміну D під час вагітності та ефективності додаткового призначення препаратів вітаміну D на результати завершення вагітності. Кокра-

нівський огляд щодо цих досліджень зазначає, що жінки, які додатково отримували вітамін D, мали менший ризик гестозу (BP 0,52, ДІ 0,25–1,05). Водночас призначення вітаміну D та кальцію значно зменшувало ризик гестозу. Не встановлено доказової бази щодо впливу додаткового призначення вітаміну D на профілактику гестаційного діабету. Можливими ускладненнями вагітності при дефіциті вітаміну D є преєклампсія, гестаційний діабет, передчасні пологи тощо. Хоча ці стани досить добре відомі, зв'язок із вітаміном D є новим напрямком вивчення їх патогенетичних ланок. Доведено, що призначення вітаміну D у період вагітності знижує вірогідність цих ускладнень, що, зі свого боку, знижує частку

розроджень шляхом кесаревого розтину. Преєклампсія — загрозовий стан не лише для матері, але й для плода, що може призвести до передчасних пологів, як спонтанних, так і за ургентними показаннями. До того ж у матерів із преєклампсією підвищується ризик народження дитини з гіпотрофією, що має наслідки в різному віці. Преєклампсію частіше виявляють у вагітних із дефіцитом вітаміну D. Зазначена роль вітаміну D як універсального модулятора імунної системи обґрунтовує зниження його рівня в контексті імунної відпо-

віді вагітних. Рівень вітаміну D у вагітної та плода відіграє важливу роль у виникненні запалення плаценти. Необхідна подальша оцінка за допомогою великих багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з акцентом на конкретні несприятливі результати вагітності для встановлення переваг додаткового призначення вітаміну D під час вагітності.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D; вагітність; ускладнення; огляд

Konwiser A.¹, Корытко А.А.²

¹ KRH Klinikum Grosburgwel, Frauenklinik, г. Ганновер, Германия

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Влияние дефицита витамина D на течение беременности

Резюме. Установлено, что адекватное обеспечение витамином D во время беременности способствует нормальному ее течению как для матери, так и для плода. **Целью** было изучить влияние дефицита витамина D на течение беременности. Поиск литературы осуществляли с помощью базы данных PubMed за период с января 2015 года по ноябрь 2020 года. Использовали ключевые слова: «витамин D», «беременность», «дефицит витамина D», «гестоз», «гестационный диабет», «преждевременные роды» и другие смежные термины. Проведен анализ оригинальных и обзорных статей относительно влияния дефицита витамина D во время беременности и эффективности дополнительного назначения препаратов витамина D на результаты завершения беременности. Кокрановский обзор по этим исследованиям отмечает, что женщины, которые дополнительно получали витамин D, имели меньший риск гестоза (ОР 0,52, ДИ 0,25–1,05). В то же время назначение витамина D и кальция значительно уменьшало риск гестоза. Не установлена доказательная база о влиянии дополнительного назначения витамина D на профилактику гестационного диабета. Возможными осложнениями беременности при дефиците витамина D являются преэклампсия, гестационный диабет, преждевременные роды и т.д. Хотя эти состояния достаточно хорошо известны, связь с витамином

D является новым направлением изучения их патогенетических звеньев. Доказано, что назначение витамина D во время беременности снижает вероятность этих осложнений, что, в свою очередь, снижает долю родоразрешений путем кесарева сечения. Преэклампсия — угрожающее состояние не только для матери, но и для плода, что может привести к преждевременным родам, как спонтанным, так и по ургентным показаниям. К тому же у матерей с преэклампсией повышается риск рождения ребенка с гипотрофией, что имеет последствия в разном возрасте. Преэклампсию чаще обнаруживают у беременных с дефицитом витамина D. Указанная роль витамина D в качестве универсального модулятора иммунной системы обосновывает снижение его уровня в контексте иммунного ответа беременных. Уровень витамина D у беременной и плода играет важную роль в возникновении воспаления плаценты. Необходима дальнейшая оценка с помощью крупных многоцентровых двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с акцентом на конкретные неблагоприятные исходы беременности для установления преимуществ дополнительного назначения витамина D во время беременности.

Ключевые слова: дефицит витамина D; беременность; осложнения; обзор

УДК 618.19-007.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226434>

Зайцев М.А.

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

Гінекомастія — сучасні уявлення й підходи до лікування

Резюме. Огляд літератури присвячений доброякісному розростанню залозистої тканини грудної залози у чоловіків. Поширеність гінекомастії досягає 32–65 % залежно від віку та критеріїв, що використовуються для визначення. Гінекомастія у дитячому віці та впродовж періоду статевого дозрівання розглядається як доброякісний стан, який у більшості випадків минає спонтанно. Гінекомастія в дорослому віці частіше трапляється серед людей похилого віку, і при цільовому обстеженні можна виявити основну патологію в 45–50 % випадків. На сьогодні більшість причин гінекомастії залишаються не з'ясованими й обговорюються на рівні гіпотез. Тканина молочних залоз закладається однаково незалежно від статі дитини. Розвиток молочних залоз залежить від андроген-естрогенного співвідношення (АЕС). При переважанні в пубертатному періоді естрогенів і низькій активності андрогенів розвиток і диференціювання тканини молочних залоз здійснюється за жіночим типом. При зворотному АЕС тканина грудних залоз не розвивається. Необхідно враховувати можливість ендокринного або системного захворювання. Зазвичай достатньо визначити базальні рівні тестостерону, естрадіолу, лютеїнізуючого й фолікулоstimулюючого гормонів. При простій підліткової гінекомастії будь-які постійні гормональні зрушення відсутні. Важливо оцінити ступінь загальної андрогенізації пацієнта. Лабораторні дослідження (клініко-біохімічні, гормональні) повинні відповідати конкретно-клінічному стану кожного пацієнта. Ефективність терапевтичного лікування гінекомастії у пацієнтів без явних ендокринних розладів із застосуванням гормональних засобів (тестостерон, дигідротестостерон), а також тамоксифену, даназолу, кломіфену слід вважати недоведеною. Хірургічне лікування рекомендується лише для пацієнтів з тривалою гінекомастією, яка не регресує спонтанно або після медикаментозної терапії. Обсяг і тип операції залежать від розміру збільшення грудей та кількості жирової тканини.

Ключові слова: гінекомастія; діагностика; лікування

Гінекомастія — доброякісне розростання залозистої тканини грудної залози у чоловіків [1]. Поширеність гінекомастії досягає 32–65 % залежно від віку та критеріїв, що використовуються для визначення [2]. Гінекомастія у дитячому віці та впродовж періоду статевого дозрівання розглядається як доброякісний стан, який у більшості випадків минає спонтанно. Гінекомастія в дорослому віці частіше трапляється серед людей похилого віку, і при цільовому обстеженні можна виявити основну патологію в 45–50 % випадків [3, 4].

Гінекомастія — поліетіологічний синдром, який виявляється збільшенням (одно- або двобічним) в розмірах грудних залоз у чоловіків. Причини зміни балансу чоловічих і жіночих статевих гормонів вкрай

різноманітні, тому розглядають фізіологічну гінекомастію (новонароджених; підлітків; людей похилого віку), істинну гінекомастію (ідіопатичну; персистуючу підліткову; сімейну), а також симптоматичну гінекомастію — при гормонально-активних пухлинах (пухлини яєчок, легень, печінки, кишечника), андростеромах та естромах надниркових залоз), при ендокринних захворюваннях, у тому числі генетично обумовлених (істинний гермафродитизм, синдром Клайнфельтера, чоловіки з каріотипом XX, ідіопатичний гіпогонадо-тропний гіпогонадизм, вроджена гіперплазія надниркових залоз, недостатність 17-кетостероїдредуктази, недостатність 3 β -гідроксистероїддегідрогенази, тиреотоксикоз та ін.).

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Зайцев Марко Анатолійович, студент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com; контактний тел.: +38 (073) 483-21-04

For correspondence: Marko Zaitsev, student, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com; contact phone: +38 (073) 483-21-04

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

Симптоматичну гінекомастію також виділяють при первинній гіпоандрогенії (інфекційний орхіт, гранулематозний орхіт, вроджена анорхія, кастрація), при нирковій та печінковій недостатності.

Крім того, розрізняють медикаментозну гінекомастію (використання естрогенів, хоріонічного гонадотропіну (ХГ), спіронолактону, флутаміду серцевих глікозидів, ізоніазиду, кетоконазолу, метронідазолу, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів, амфетаміну, цитостатиків, циметидину, діазепаму, метилдопи, прийом маріхуани та ін.).

До випадків несправжньої (хибної) гінекомастії відносять жирову гіперплазію грудних залоз, доброякісні (аденома, ліпома, фіброма) і злоякісні (рак, саркома) пухлини грудних залоз [5].

Етіологія та патогенез гінекомастії. На сьогодні більшість причин гінекомастії залишаються не з'ясованими і обговорюються на рівні гіпотез. Тканина молочних залоз закладається однаково незалежно від статі дитини. Розвиток молочних залоз залежить від андроген-естрогенного співвідношення (АЕС). При переважанні в пубертатному періоді естрогенів і низькій активності андрогенів розвиток і диференціювання тканини молочних залоз здійснюється за жіночим типом. При зворотному АЕС тканина грудних залоз не розвивається. Однак навіть незначне зменшення АЕС може стимулювати проліферацію неактивної до того часу залозистої тканини в будь-якому віковому періоді й призводити до розвитку гінекомастії [6, 7].

Патогенетичні механізми, внаслідок яких відбувається зменшення АЕС або зміна чутливості до статевих гормонів, украй різноманітні. Нижче наводимо найтипівші стани і захворювання, що призводять до проліферативних змін у грудних залозах [8].

Фізіологічна гінекомастія. Незначне збільшення молочних залоз у немовлят, підлітків і чоловіків похилого віку зазвичай не вважають патологічним явищем.

У немовлят чоловічої статі гінекомастія пов'язана з проникненням через плаценту материнських естрогенів. У підлітковому віці надмірна тканина грудних залоз пов'язана, як правило, з різкими коливаннями АЕС внаслідок нестабільності гіпоталамо-гіпофізарної системи. Через певний час ця тканина спонтанно зазнає регресії [9].

Гінекомастія нерідко розвивається і в чоловіків зрілого віку. У цих випадках часто трапляються системні захворювання, і тоді пацієнти отримують лікарські засоби, що впливають на ендокринну систему. До того ж спостерігається певне зниження АЕС постклімактеричного характеру [10].

Істинна гінекомастія. Розвиток надмірної залозистої тканини у чоловіків може відбуватися і при незмінному АЕС. У цьому випадку однією із імовірних причин гінекомастії є зниження чутливості тканинних рецепторів до впливу андрогенів. Ця форма гінекомастії може розвиватися навіть при нормальній чи надмірній кількості андрогенів в крові. Припускають, що саме цей патогенетичний варіант лежить в основі гіперплазії залозистої тканини при найпоширенішій (понад 50 % хворих) так званій ідіопатичній гінекомастії [11].

З іншого боку, чутливість залозистої тканини до впливу естрогенів у чоловіків доволі відрізняється, а в осіб з гінекомастією вона підвищена. Цей феномен належить до найбільш імовірних причин сімейної гінекомастії.

Причини персистуючої підліткової гінекомастії вивчені недостатньо. Деякі фахівці вважають цю форму варіантом ідіопатичної гінекомастії, з тією відмінністю, що гінекомастія виникла в підлітковому віці і з того часу не прогресувала [12].

Симптоматична гінекомастія. Гінекомастія може бути найлегшим симптомом важкого ендокринного або, що вагомніше, онкологічного захворювання. Гінекомастія спостерігається при всіх станах, які супроводжуються недостатністю андрогенів або порушенням їх дії. Патологічне збільшення молочних залоз часто, хоча і не завжди, трапляється у чоловіків із синдромом Клайнфельтера [13]. Для синдрому Калманна та ідіопатичного гіпогонадотропного гіпогонадізму притаманна незначна гінекомастія, а виражена проліферація залозистої тканини трапляється нечасто.

Питання про гінекомастію при тестиккулярній фемінізації розглядається як винятково термінологічне, оскільки за зовнішнім виглядом пацієнти не відрізняються від здорових жінок. Гінекомастія спостерігається при синдромі Рейфенштейна, Х-зчепленій спінальній і бульбарній м'язовій атрофії [14].

Гінекомастія може бути пов'язана з надмірним рівнем естрогенів, зумовленим пухлинною продукцією цих гормонів в тестикулах або надниркових залозах, конверсією в естрогени надлишку андрогенів на периферії [15]. Джерелом секреції естрогенів є також пухлини яєчок з клітин Лейдіга або Сертолі та естроми надниркових залоз. Джерелом гіперандрогенії є андростероми, адренокортикальний рак. Гіперестрогенія може бути опосередкованою внаслідок стимуляції гонад підвищеною кількістю ХГ, який продукується злоякісними пухлинами бронхів, печінки, тестикул [16].

Спадкове захворювання з проявами підвищеної активності ароматази, що передається за автосомно-домінантним типом, завжди супроводжується симптоматичною гінекомастією. При цьому захворюванні рівень чоловічих статевих гормонів у межах норми, але при підвищеній ароматазній активності значно збільшується швидкість утворення з них естрогенів [17, 18]. Точний генетичний субстрат цього захворювання невідомий.

Якщо в сироватці визначається надлишок андростендіону, то кількість естрогенів значно зростає. Під впливом ферменту ароматази андростендіон і тестостерон перетворюються відповідно в естрон та естрадіол. Надлишок андростендіону є типовим наслідком недостатності 21-гідроксилази при вродженій гіперплазії надниркових залоз і андрогенсекретуючих пухлинах надниркових залоз [19].

У 30 % чоловіків з тиреотоксикозом відзначається зменшення АЕС, що призводить до розвитку гінекомастії. Причиною цього є підвищення рівня секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну (ССЗГ) при тиреотоксикозі [20]. Внаслідок цього вміст вільного, біологічно активного тестостерону знижується.

Роль ізольованої гіперпролактинемії в розвитку гінекомастії часто перебільшується. Пролактин стимулює лактацію, іноді може спричинювати галакторею у чоловіків, але в розвитку гіперплазії залозистої тканини має другорядне значення [21]. Гінекомастія при гіперпролактинемії виникає опосередковано внаслідок розвитку гіперпролактинемічного гіпогонадізму.

Патологічні стани (наприклад, ниркова, печінкова недостатність) та вплив деяких медикаментів можуть призводити до розвитку гінекомастії навіть на тлі незміненого АЕС [22]. Причина проліферації тканини молочних залоз у цих випадках залишається не з'ясованою.

У пацієнтів з різними захворюваннями і симптоматичною гінекомастією іноді тяжко розмежувати вплив самої хвороби від дії лікарських засобів. До виникнення гінекомастії може призвести велика кількість медикаментів, частина з яких порушує синтез тестостерону. Інгібіторний ефект протигрибкового препарату кетоконазолу високоспецифічний стосовно тканини яєчок [23]. Навпаки, при використанні цитостатичних препаратів порушення синтезу тестостерону є неспецифічним проявом їх загальної токсичності. Опіати й опіоїди призводять до вторинного гіпогонадізму внаслідок порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. У той же час маріхуана має прямий токсичний вплив на тестикули [24, 25].

Несправжня гінекомастія. Жирові відкладення часто відзначаються у чоловіків з ожирінням. Нерідко гінекомастія буває однобічною або більш вираженою на одній із сторін. Описані цікаві випадки, коли загальний рівень ожиріння менш виражений, ніж розміри жирового відкладання в грудних залозах [26]. Патогенетичні аспекти несправжньої гінекомастії не з'ясовані.

Стосовно пухлинного ураження залоз описано низку спостережень раку грудної залози у чоловіків на тлі мутацій генів, відповідальних за синтез андрогенних рецепторів. Рак грудної залози у чоловіків з гінекомастією при синдромі Клайнфельтера трапляється не частіше, ніж у загальній чоловічій популяції [27].

Клінічні прояви. Клінічний діагноз гінекомастії часто буває суб'єктивним, оскільки чітко визначити на основі фізикального обстеження співвідношення залозистої і жирової тканини важко.

Одним із важливих етапів клінічного обстеження є визначення загального ступеня вірилізації і встановлення симптомів, що вказують на гіпоандрогенію або естрогенізацію (послаблення лібідо, зниження потенції, зміна характеру оволосіння) [28]. Пацієнтів слід спеціально розпитувати про застосування ними фармацевтичних і наркотичних засобів, а також вживання алкоголю.

Необхідною частиною фізикального обстеження при гінекомастії є пальпація яєчок, також звертають увагу на ознаки системних захворювань печінки, нирок та ін. [29].

Підліткова гінекомастія розглядається як варіант норми, що не потребує спеціального лікування. У частини хлопчиків-підлітків проліферація залозистої тканини може бути більш вираженою і створювати у пацієнтів косметичні та психологічні проблеми [30, 31].

Підліткова гінекомастія розвивається після початку статевого дозрівання. Тому при гінекомастії у дитини або у підлітка без інших ознак пубертату слід запідозрити ендокринне захворювання, здебільшого гормонопродукуючу пухлину.

У більшості випадків підліткова гінекомастія спонтанно регресує, але до певної міри може зберігатися. Тоді її йменують персистуючою підлітковою гінекомастією. Насправді це один із найчастіших станів у дорослих чоловіків, які звертаються до лікаря з приводу гінекомастії. Такий діагноз можна з упевненістю виставити в тому випадку, якщо гінекомастія виникла в підлітковому віці, з тих пір не прогресувала і у пацієнта відсутні ендокринні або будь-які загальні захворювання [32].

Пухлини молочної залози у чоловіків трапляються нечасто, але для уникнення тяжких клінічних наслідків пізньої діагностики про них слід постійно пам'ятати при диференційній діагностиці гінекомастії. Однобічне збільшення молочної залози може бути етапом на шляху розвитку двобічної гінекомастії, але й може виявитися раком грудної залози [33]. Онкологічну захворюваність повинна викликати будь-яка асиметрична безболісна і щільна припухлість в ділянці ареоли.

Лабораторні й інструментальні дослідження. Попри відомі причини гінекомастії більш ніж у половини пацієнтів не вдається виявити конкретного гормонального дисбалансу. Саме тому найчастішим діагнозом є «ідіопатична гінекомастія», що не виключає необхідності ретельного діагностичного пошуку [34].

Необхідно враховувати можливість ендокринного або системного захворювання. Зазвичай достатньо визначити базальні рівні тестостерону, естрадіолу, лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ). При простій підліткової гінекомастії будь-які постійні гормональні зрушення відсутні [35]. Важливо оцінити ступінь загальної андрогенізації пацієнта. Лабораторні дослідження (клініко-біохімічні, гормональні) повинні відповідати конкретному клінічному стану кожного пацієнта.

Якщо гінекомастія слабо виражена і не прогресує або якщо ймовірний діагноз підліткової гінекомастії, то немає необхідності в ретельних ендокринних дослідженнях. У сумнівних випадках основні лабораторні дослідження повинні включати визначення рівнів тестостерону, естрадіолу, ССЗГ, ЛГ, ФСГ, пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), β -ХГ, альфа-фетопротейну, а також тести на функцію нирок і печінки [36]. Іноді корисні й інші дослідження, наприклад визначення гормонів у динаміці, каріотипування або аналіз ДНК.

При виконанні мамографії та ультразвукового дослідження (УЗД) можливе більш чітке кількісне визначення співвідношення залозистої і жирової тканини. Обидва методи можуть допомогти запідозрити пухлину, при мамографії іноді виявляють зірчасті ущільнення з нечіткими контурами, при УЗД виявляють гіпоехогенні утворення з неправильними контурами, з гіперехогенними включеннями, гіперваскуляризацією при кольоровому картуванні кровотоку. При будь-якому сумніві в доброякісному характері утворення слід виконувати пункційну біопсію, а при її сумнівних або неінформативних результатах — ексцизійну біопсію [37].

При клінічній або лабораторній підозрі на зміну АЕС слід виконувати УЗД мошонки, враховуючи можливість існування гормонально активної пухлини яєчок.

Лікування гінекомастії. Ефективність терапевтичного лікування гінекомастії у пацієнтів без явних ендокринних розладів із застосуванням гормональних засобів (тестостерон, дигідротестостерон), а також тамоксифену, даназолу, кломіфену слід вважати недоведеною [38]. З огляду на низьку частоту побічних ефектів антиестрогенного препарату тамоксифену, його застосовують в добовій дозі 20 мг (на два прийоми) у пацієнтів з ідіопатичною гінекомастією. При своєчасно розпочатому лікуванні (до розвитку фіброзних змін) існує ймовірність зменшення гінекомастії. Зазвичай за відсутності ефекту впродовж двох місяців лікування припиняють [39].

Не слід забувати, що психологічний дискомфорт у цих пацієнтів може стати причиною тяжких психосоматичних порушень і сексуальної дезадаптації. У випадках незначно вираженої гінекомастії доцільно провести бесіду про відсутність патологічного впливу на організм [40].

Якщо гінекомастія є симптомом серйозного захворювання, то лікування слід спрямувати насамперед на основну причину. Так, якщо гінекомастія пов'язана з підвищенням рівня естрогенів або дефіцитом тестостерону, то корекція цих станів цілком може призвести до її зникнення. Однак необхідно враховувати, що навіть після лікування основного захворювання і проліферативні процеси, і вторинний фіброз залозистої тканини можуть мати необоротний (або частково необоротний) характер. У цих випадках на перший план виходять косметичні показання до хірургічного лікування [41].

Особливо виважено слід підходити до обґрунтування мастектомії у хворих похилого віку. Крім необхідності діагностики причин гінекомастії потрібно враховувати загальний стан здоров'я і ризик оперативного втручання [42].

При несправжній гінекомастії, пов'язаній з ліпоматозом грудних залоз, як хірург, так і хворий повинні усвідомлювати, що косметичний ефект операції може виявитися більш невтішним, ніж доопераційний вигляд хворого [43].

Найдоцільнішим обсягом оперативного лікування при гінекомастії, не пов'язаній з пухлинним процесом, є підшкірна мастектомія. Для отримання найбільш природного косметичного ефекту й комфортного післяопераційного періоду бажано зберегти грудну фасцію та підшкірну клітковину. Дискутабельним є вибір розрізу, розглядаються варіанти параареоларних і субмамарних доступів.

Успіх операції залежить від відсутності резидуальної тканини грудних залоз і, найбільшою мірою, від досвіду хірурга.

Висновки

Гінекомастія — доброякісне розростання залозистої тканини грудної залози у чоловіків. Рак молочної залози у чоловіків трапляється нечасто, тому гінеко-

мастію не слід розглядати як злоякісний стан. Наявність основної патології слід враховувати за наявності гінекомастії в дорослих чоловіків. Для виявлення причини гінекомастії у зрілому віці слід виключити вживання ліків, прийом яких асоційований з гінекомастією. Первинний скринінг для виключення раку молочної залози або раку яєчок має проводити лікар загальної практики із скеруванням за необхідності на наступний етап спеціалізованої медичної допомоги. Фізикальний огляд повинен виявити ознаки недостатньої вірилізації або системного захворювання. Для діагностики рекомендується визначення тестостерону, естрадіолу, ССЗГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактину, ХГ, альфа-фетопротейну, а також проведення тестів функціонального стану печінки та нирок. Біопсія рекомендується при підозрі на злоякісне ураження. Лікування тестостероном рекомендується лише чоловікам з доведеною андрогенною недостатністю. Не використовуються в лікуванні гінекомастії селективні модулятори естрогенних рецепторів, інгібітори ароматази або неароматизовані андрогени. Хірургічне лікування рекомендується лише для пацієнтів з тривалою гінекомастією, яка не регресує спонтанно або після медикаментозної терапії. Обсяг і тип операції залежать від розміру збільшення грудей та кількості жирової тканини.

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

Список літератури

1. Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K., Calogero A.E., Bártfai G., Corona G., Forti G., Toppa J., Goulis D.G., Jørgensen N. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019. 7(6). 778–793. doi: 10.1111/andr.12636.
2. Akgül S., Kanbur N., Derman O. Pubertal gynecomastia: what about the remaining 10 %? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2014. 27(9–10). 1027–8. doi: 10.1515/jpem-2014-0017.
3. Alesini D., Iacovelli R., Palazzo A., Altavilla A., Risi E., Urbano F., Manai C. et al. Multimodality treatment of gynecomastia in patients receiving antiandrogen therapy for prostate cancer in the era of abiraterone acetate and new antiandrogen molecules. *Oncology*. 2013. 84(2). 92–9. doi: 10.1159/000343821.
4. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M.; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. 95(6). 2536–59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
5. Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Vanushko V.E., Kalinchenko S.Yu. Gynecomastia. *Endocrine Surgery*. 2008. 1(2). 25–27 (in Russian).
6. Fagerlund A., Lewin R., Rufolo G., Elander A., Santanelli di Pompeo F., Selvaggi G. Gynecomastia: A systematic review. *J. Plast. Surg. Hand Surg*. 2015. 49(6). 311–8. doi: 10.3109/2000656X.2015.1053398.
7. Narula H.S., Carlson H.E. Gynaecomastia — pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014. 10(11). 684–98. doi: 10.1038/nrendo.2014.139.

8. Chau A., Jafarian N., Rosa M. Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation. *Am. J. Med.* 2016. 129(8). 776-91. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.009.
9. De Barros A.C.S.D., Sampaio M.D.C.M. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med. J.* 2012. 130. 187-197. doi: 10.1590/S1516-31802012000300009.
10. Gottlieb B., Beitel L.K., Nadarajah A., Paliouras M., Tri-firo M. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum. Mutat.* 2012. 33(5). 887-94. doi: 10.1002/humu.22046.
11. Grigg J., Worsley R., Thew C., Gurchich C., Thomas N., Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2017. 234(22). 3279-3297. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6.
12. Gudín J.A., Laitman A., Nalamachu S. Opioid Related Endocrinopathy. *Pain Med.* 2015. 16(Suppl. 1). S9-15. doi: 10.1111/pme.12926.
13. Handelsman D.J., Newman J.D., Jimenez M., McLachlan R., Sartorius G., Jones G.R. Performance of direct estradiol immunoassays with human male serum samples. *Clin. Chem.* 2014. 60(3). 510-7. doi: 10.1373/clinchem.2013.213363.
14. Hellmann P., Christiansen P., Johannsen T.H., Main K.M., Duno M., Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynecomastia. *Arch. Dis. Child.* 2012. 97(5). 403-9. doi: 10.1136/archdischild-2011-300584.
15. Huhtaniemi I.T., Tajar A., Lee D.M., O'Neill T.W., Finn J.D., Bartfai G., Boonen S. et al.; EMAS Group. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 166(6). 983-91. doi: 10.1530/EJE-11-1051.
16. Iglesias P., Carrero J.J., Díez J.J. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J. Nephrol.* 2012. 25(1). 31-42. doi: 10.5301/JN.2011.8481.
17. James R., Ahmed F., Cunnick G. The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone. *Breast J.* 2012. 18(6). 620-1. doi: 10.1111/tbj.12033.
18. Jayasinghe Y., Cha R., Horn-Ommen J., O'Brien P., Simmons P.S. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2010. 23(5). 305-11. doi: 10.1016/j.jpag.2010.03.002.
19. Kasielska A., Antoszewski B. Effect of operative treatment on psychosocial problems of men with gynecomastia. *Pol. Przegl. Chir.* 2011. 83(11). 614-21. doi: 10.2478/v10035-011-0097-2.
20. Kilic M., Kanbur N., Derman O., Akgül S., Kutluk T. The relationship between pubertal gynecomastia, prostate specific antigen, free androgen index, SHBG and sex steroids. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2011. 24(1-2). 61-7. doi: 10.1515/jpem.2011.112.
21. Kinsella C., Landfair A., Rottgers S.A., Cray J.J., Weidman C., Deleyiannis F.W.-B., Grunwaldt L., Losee J.E. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. 129. 1-7. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182361efd.
22. Krause W. Drug-inducing gynecomastia — a critical review. *Andrologia.* 2012. 44(Suppl. 1). 621-6. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01240.x.
23. Nuttall F.Q., Warriar R.S., Gannon M.C. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015. 71. 569-578. Doi: 10.1007/s00228-015-1835-x.
24. Ahmed M., Kanji A., Begum T. Gynaecomastia: an unusual presenting symptom of bladder cancer. *BMJ Case Reports.* 2015. Doi: 10.1136/bcr-2015-210649.
25. Mieritz M.G., Rakét L.L., Hagen C.P., Nielsen J.E., Talman M.-L.M., Petersen J.H., Sommer S.H. et al. A longitudinal study of growth, sex steroids, and IGF-1 in boys with physiological gynecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100. 3752-3759. Doi: 10.1210/jc.2015-2836.
26. Hatton C.K., Green G.A., Ambrose P.J. Performance-enhancing drugs: understanding the risks. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America.* 2014. 25. 897-913. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.06.013.
27. Bowers S.P., Pearlman N.W., McIntyre R.C., Finlayson C.A., Huerd S. Cost-effective management of gynecomastia. *Am. J. Surg.* 1998. 176. 638-641. Doi: 10.1016/S0002-9610(98)00281-5.
28. Søeborg T., Frederiksen H., Fruekilde P., Johannsen T.H., Juul A., Andersson A.M. Serum concentrations of DHEA, DHEAS, 17 α -hydroxyprogesterone, Δ 4-androstenedione and testosterone in children determined by TurboFlow-LC-MS/MS. *Clinica Chimica Acta.* 2013. 419. 95-101. Doi: 10.1016/j.cca.2013.01.019.
29. Kaptanis S., Parvanta L., Beltran L. Testicular seminoma presenting as unilateral gynecomastia. *Breast Journal.* 2014. 20. 424-426. Doi: 10.1111/tbj.12287.
30. Nieschlag E., Vorona E. Mechanisms in endocrinology: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *European Journal of Endocrinology.* 2015. 173. 47-58. Doi: 10.1530/EJE-15-0080.
31. Deepinder F., Braunstein G.D. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2012. 11. 779-795. doi: 10.1517/14740338.2012.712109.
32. Bowman J.D., Kim H., Bustamante J.J. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 2012. 32. 1123-1140. doi: 10.1002/phar.1138.
33. Brinton L.A., Cook M.B., McCormack V., Johnson K.C., Olsson H., Casagrande J.T., Cooke R. et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014. 106. 465. doi: 10.1093/jnci/djt465.
34. Nuttall F.Q. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014. 48. 338-340. doi: 10.1210/jcem-48-2-338.
35. Laitman Y., Keinan Boker L., Liphitz I., Weissglas-Volkov D., Litz-Philipsborn S., Schayek H., Friedman E. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015. 150. 631-635. DOI: 10.1007/s10549-015-3340-4.
36. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum. Reprod. Update.* 2015. 21(1). 56-83. doi: 10.1093/humupd/dmu042.
37. Mieritz M.G., Christiansen P., Jensen M.B., Joensen U.N., Nordkap L., Olesen I.A., Bang A.K. et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(5). 555-566. doi: 10.1530/EJE-16-0643.
38. Narula H.S., Carlson H.E. Gynaecomastia — pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. 10(11). 684-98. doi: 10.1038/nrendo.2014.139.
39. Nieschlag E., Vorona E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects

on reproductive functions. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173(2). R47-58. doi: 10.1530/EJE-15-0080.

40. Ordaz D.L., Thompson J.K. Gynecomastia and psychological functioning: a review of the literature. *Body Image.* 2015. 15. 141-148. doi.org/10.1016/j.bodyim.2015.08.004.

41. Paris F., Gaspari L., Mbou F., Philibert P., Audran F., Morel Y., Bignon-Laubert A., Sultan C. Endocrine and molecular investigations in a cohort of 25 adolescent males with prominent/persistent pubertal gynecomastia. *Andrology.* 2016. 4(2). 263-9. doi: 10.1111/andr.12145.

42. Rew L., Young C., Harrison T., Caridi R. A systematic review of literature on psychosocial aspects of gynecomastia in adolescents

and young men. *J. Adolesc.* 2015. 43. 206-12. doi: 10.1016/j.adolescence.2015.06.007.

43. Sarkar A., Bain J., Bhattacharya D., Sawarappa R., Munnian K., Dutta G., Naiyer G.J., Ahmad S. Role of Combined Circumareolar Skin Excision and Liposuction in Management of High grade Gynaecomastia. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2014. 7(2). 112-6. doi: 10.4103/0974-2077.138354.

Отримано/Received 21.12.2020

Рецензовано/Revised 28.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.02.2021 ■

Information about author

Marko Zaitsev, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Zaitsev.marky@gmail.com; contact phone: +38 (073) 483-21-04

M.A. Zaitsev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Gynecomastia: modern ideas and approaches to treatment

Abstract. A literature review is devoted to the benign growth of glandular tissue of the breast in men. The prevalence of gynecomastia reaches 32–65 % depending on age and the criteria used to determine. Gynecomastia in childhood and during puberty is considered a benign condition, which in most cases passes spontaneously. Gynecomastia in adulthood is more common in the elderly, and targeted examination can reveal the underlying pathology in 45–50 % of cases. Today, most causes of gynecomastia remain unclear and are discussed at the hypothesis level. The tissue of the mammary glands is laid equally regardless of the sex of a child. The development of the mammary glands depends on the androgen-estrogen ratio (AER). With the predominance of estrogens during puberty and low androgen activity, the breast tissue develops and differentiates by the female type. At the return AER, breast tissue does not develop. The possibility of endocrine or systemic disease should be considered. It is usually

sufficient to determine basal levels of testosterone, estradiol, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone. With simple adolescent gynecomastia, there are no permanent hormonal changes. It is important to assess the degree of overall androgenization of the patient. Laboratory tests (clinical, biochemical, hormonal) should correspond to the specific clinical condition of each patient. The effectiveness of therapeutic treatment of gynecomastia in patients without obvious endocrine disorders with the use of hormonal drugs (testosterone, dihydrotestosterone) as well as tamoxifen, danazol, clomiphene should be considered unproven. Surgical treatment is recommended only for patients with prolonged gynecomastia, which does not regress spontaneously or after drug therapy. The extent and type of surgery depend on the size of the breast augmentation and the amount of adipose tissue.

Keywords: gynecomastia; diagnosis; treatment

Зайцев М.А.

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

Гинекомастия — современные представления и подходы к лечению

Резюме. Обзор литературы посвящен доброкачественному разрастанию железистой ткани молочной железы у мужчин. Распространенность гинекомастии достигает 32–65 % в зависимости от возраста и критериев, используемых для определения. Гинекомастия в детском возрасте и в течение периода полового созревания рассматривается как доброкачественное состояние, которое в большинстве случаев проходит спонтанно. Гинекомастия во взрослом возрасте чаще встречается среди пожилых людей, и при целевом обследовании можно выявить основную патологию в 45–50 % случаев. На сегодняшний день большинство причин гинекомастии остаются не выясненными и обсуждаются на уровне гипотез. Ткань молочных желез закладывается одинаково независимо от пола ребенка. Развитие молочных желез зависит от андроген-эстрогенного соотношения (АЭС). При преобладании в пубертатном периоде эстрогенов и низкой активности андрогенов развитие и дифференцировка ткани молочных желез осуществляется по женскому типу. При обратном АЭС ткань молочных желез не развивается. Необ-

ходимо учитывать возможность эндокринного или системного заболевания. Обычно достаточно определить базальные уровни тестостерона, эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. При подростковой гинекомастии любые постоянные гормональные сдвиги отсутствуют. Важно оценить степень общей андрогенизации пациента. Лабораторные исследования (клинико-биохимические, гормональные) должны соответствовать конкретному клиническому состоянию каждого пациента. Эффективность терапевтического лечения гинекомастии у пациентов без явных эндокринных расстройств с применением гормональных средств (тестостерон, дигидротестостерон), а также тамоксифена, даназола, кломифена следует считать недоказанной. Хирургическое лечение рекомендуется только для пациентов с длительной гинекомастией, которая не регрессирует спонтанно или после медикаментозной терапии. Объем и тип операции зависят от размера увеличения груди и количества жировой ткани.

Ключевые слова: гинекомастия; диагностика; лечение

UDC 616-06:616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226435>

Ya. V. Sirman, I. V. Savvitskyi, N. I. Preys

State Institution "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine",
Odesa, Ukraine

Prediction model for severity of diabetic retinopathy derived from review of endothelial dysfunction and hypoxia markers

Abstract. Background. According to a wide range of authors, eye damage caused by diabetes mellitus accounts for 80–90 % of the total number of disorders. The development of mathematical predictive models allows for a more versatile analysis of experimental and clinical data. The purpose of the study was to develop a model for predicting the severity of diabetic retinopathy based on a review of markers of endothelial dysfunction and hypoxia.

Materials and methods. We used a streptozotocin model of type 2 diabetes mellitus. Determined von Willebrand factor, endothelin-1, 2,3-diphosphoglycerate are used as variables. Also, the transition of the non-proliferative phase of diabetic retinopathy into the proliferative on the 180th day of the experiment was confirmed histologically. **Results.** We have developed a mathematical model for predicting the studied pathological state based on biochemical blood tests at the early stages of the experiment. We have proven the informative value of endothelial dysfunction markers, von Willebrand factor and endothelin-1, for predicting the transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase. We determined the significance of a comprehensive analysis of the level of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes together with the above markers of the functional status of the endothelium on day 30 for predicting the further course of the disease. **Conclusions.** We determined the effectiveness of a comprehensive analysis of the level of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes together with the above markers of the functional status of the endothelium on day 30 for predicting the further course of the pathological process under study.

Keywords: diabetic retinopathy; prediction; mathematical model; von Willebrand factor; endothelin-1; 2,3-diphosphoglycerate

Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is a specific vascular complication of diabetes mellitus (DM) being the major cause of blindness in individuals of active working age in developed economies. According to a wide range of authors, it stands at 80–90 % of total visual disability caused by DM [1, 2].

DR pathogenesis has the following phases: progressive hypoxia that stimulates vascular proliferation and results in adipose degeneration and retinal calcification; microangio-

pathy of retinal vessels which results in luminal occlusion with hypoperfusion; steal phenomenon with further progression of ischemia that is cause for formation of infiltrates and scars; vascular degeneration with microaneurysms; microinfarctions with exudates, enlargement of proliferating vessels in the retina with shunts and aneurysms; arteriovenous shunts that cause vein dilatation and higher retinal hypoperfusion; retinal detachment due to its ischemic disintegration [3, 4]. The key role of endothelial dysfunction in DR occurrence and progression has been currently proved [5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Савицький І.В., професор, ДУ «Український науково-дослідний інститут транспортної медицини МОЗ України», вул. Канатна, 92, м. Одеса, Україна; e-mail: farmakod@ukr.net; контактний тел. +38 (050) 381 21 83.

For correspondence: Ivan Savvitskyi, Professor, Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine, Kanatna st., 92, Odesa, Ukraine; e-mail: farmakod@ukr.net; phone +38 (050) 381 21 83.

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

Late vascular complications appear to be non-fatal if the prevention and treatment are initiated in time and provided properly [6, 7]. The course of disease should be appropriately predicted to have pathogenic links effectively adjusted at the early stages. Early detection and prediction of micro-angiopathies and timely influence on modifying risk factors are extremely essential [8].

Pathogenesis of late DM complications has multifactorial nature. Its simplified model includes glycosylation of cell membranes, basal membranes, and proteins. The significant factors are higher vascular permeability, impaired caloric balance, changed metabolism of cell membranes, and induction of polypeptide growth factors. In each particular case, range and severity of certain late complications vary from their paradoxical, almost complete absence, regardless of long duration of the disease, to combination of every possible variant in a severe form [9, 10].

Considering complicated pathogenesis, individual organism specifics, enormous number of factors that differently contribute to pathological growth and closely interact with each other, medication strategy and other impacts on pathological process it seems to be a difficult choice to make. The above shows how difficult is to predict the outcome of disease and need to optimise adjustment of the pathological condition with no experimental study or mathematical method involved. The development of mathematical prediction models enables for a more versatile review of experimental and clinical findings which further contributes to higher efficacy in decision making and individual approach in adjustment of pathological conditions [11].

Considering the above, we have developed the prediction mathematical model of DR severity depending on informative biochemistry markers.

The purpose of the study was to develop a prediction model for severity of diabetic retinopathy based on review of endothelial dysfunction and hypoxia markers.

Materials and methods

Type 2 DM and DR were simulated by means of intraperitoneal administration of streptozotocin (Sigma, USA) diluted in 0.1 M citrate buffer with pH 4.5 [12]. Streptozotocin dose of 55 mg per 1 kg of animal weight was divided into two administrations. Streptozotocin use was preceded by a 28-day high-fat diet [13]. On the 30th day, the levels of von Willebrand factor, endothelin-1, and 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells were determined in the blood of this animal group.

The von Willebrand factor was determined with the ristocetin cofactor enzyme-linked immunosorbent assay [14, 15]. Content of serum endothelin-1 as a vasoconstriction marker [16] was evaluated with enzyme-linked immunosorbent assay using DRG reagent sets (Germany). 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells is a hypoxia marker [17]. Content of 2,3-diphosphoglycerate was determined with spectrofluorometric method.

A review of transition of non-proliferative phase of diabetic retinopathy into the proliferative one on the 180th day of the experiment was confirmed histologically.

A situation when an explanatory variable in the model takes only two different values tends to occur under study of impact of some subjective and objective factors on presence or absence of some feature in individuals, households, etc. If a study covers n subjects, i.e. if there are n observations, then the fact of presence or absence of such feature in the i^{th} observation may be easily indexed with figures 1 (feature is present) and 0 (feature is not present). Thereby, an indicative (dichotomic, binary) variable y is determined to obtain y_i value in the i^{th} observation. And $y_i = 1$ if a feature is present in the i^{th} subject, $y_i = 0$ means a feature is not present in the i^{th} subject [18].

The task of logistic regression is to explain presence or absence of the feature in question with the values (more precisely, combination of values) of some factors (explanation variables). Accordingly, the task includes assessment of parameters of the binary choice model which in general is as follows:

$$y_i = G(\theta_1 x_{i1} + \dots + \theta_p x_{ip}) + \varepsilon_i, i = 1, \dots, n,$$

where $x_{i1}, \dots, x_{ip}$ is p value of explanation variables in the i^{th} observation; $\theta_1, \dots, \theta_p$ are unknown parameters; $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n$ are random errors that show the impact on presence or absence of the investigational feature in the i^{th} subject of any unaccounted additional factors; $G(z)$ is S-like distribution function. We have chosen the standard logistic distribution function (logit-model) to be $G(z)$ function:

$$\frac{e^z}{1 + e^z}.$$

We will define a dependent dichotomic variable y as “transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase”, i.e. $y_i = 1$ with the fact of transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase and $y_i = 0$ with no such fact available.

The following three variable factors were used:

- 1) x_1 as 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells;
- 2) x_2 as endothelin-1;
- 3) x_3 as von Willebrand factor.

The protocol was approved by the Ethics Committee of Ukrainian Research Institute of Transport Medicine (protocol 7, 17.09.2019).

Results

Having reviewed a range of studied biochemical blood markers, we determined a relationship between severity of DR and high levels of von Willebrand factor, endothelin-1 (which are common markers for endothelial dysfunction) and 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells (hypoxia maker) in the blood of experimental animals.

Let us move to the model analysis. Calculations of the logistic regression parameters and specifications that describe the model adequacy were made in PASW Statistics 18 package. The maximum likelihood estimation was used as loss function; statistical significance of the model was assessed by Chi-square and Hosmer-Lemeshow criteria.

P-value by Hosmer-Lemeshow test is equal to 1 which stands for full consistency of the model with really existing rates in the population sample. This means

that the part of dispersion that is explained with logistic regression is equal to 100 %. Additionally, the statistical package gives findings for other criteria, more stable than traditional goodness of fit statistics used in logistic regression, especially to study such small population samples as in our case [19]. The determination unit (determination factor) according to Cox and Snell in our model is equal to 0.632 (63.2 %). This criterion shows the share of impact of all factor features on dispersion of the dependent variable.

Table 1 gives classification of cases and relevant percentage of correct predictions for presence or absence of the fact of transition of non-proliferative DR into the proliferative phase.

Consequently, we have determined that the model derived can by 100 % correctly predict presence or absence of the fact of transition of non-proliferative DR into the proliferative phase.

The following (Table 2) are parameters of the prediction model.

Thus, the logistic regression equation derived is as follows:

$$G(z) = \frac{e^{(-642.032 + 44.993 \cdot x_1 + 35.443 \cdot x_2 + 2.987 \cdot x_3)}}{1 + e^{(-642.032 + 44.993 \cdot x_1 + 35.443 \cdot x_2 + 2.987 \cdot x_3)}}$$

To get the relative likelihood for transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative one (within 0–100 %) using the derived logistic regression function, you should multiply the function value *G(z)* by 100 %.

By inserting parameter values of a certain animal that is not in the studied group in question, we can determine the risk extent for transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase.

Here are some examples of how this equation can be used based on particular clinical parameters determined in tested animals which had further confirmed the fact of transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase.

Example with high probability for the fact of transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase (laboratory animal No 16).

$$G(z) \cdot 100 \% = \frac{e^{(-642.032 + 44.993 \cdot 2.98 + 35.443 \cdot 6.21 + 2.987 \cdot 101.94)}}{1 + e^{(-642.032 + 44.993 \cdot 2.98 + 35.443 \cdot 6.21 + 2.987 \cdot 101.94)}} \cdot 100 \% = 99.99 \%$$

Example with low probability for the fact of transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase (laboratory animal No 17).

$$G(z) \cdot 100 \% = \frac{e^{(-642.032 + 44.993 \cdot 2.67 + 35.443 \cdot 5.68 + 2.987 \cdot 101.46)}}{1 + e^{(-642.032 + 44.993 \cdot 2.67 + 35.443 \cdot 5.68 + 2.987 \cdot 101.46)}} \cdot 100 \% = 0 \%$$

Discussion

DR is a multifaceted disease with a complex network of metabolic and biochemical alterations that remarkably modify the retinal microenvironment [20]. The research has recently revealed the pivotal role of endothelin in the pathogenesis of diabetic complications, particularly in the regulation of the capillary flow which is affected in retinopathy. Although there are several reviews on various approaches to the treatment of DM, including normalization of glucose and fat metabolism, no reviews in literature have focused on the endothelin system as a therapeutic target or early indicator of diabetic microangiopathy [21].

In fact, novel genetic strategies to earlier detect the upregulation of endothelin-1, or to assess the wide-ranging downstream effects resulted from the activation of the endothelin system in the course of hyperglycemia are a challenging field for new research. Vascular complications of DM can affect not only large and medium arteries resulting in coronary heart disease and peripheral artery diseases but also small vessels leading to retinopathy and nephropathy. Intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, E-selectin, and von Willebrand factor are considered as markers of endothelial dysfunction.

By inserting parameter values of a certain animal that is not in the studied group in question, we may determine the risk extent for transition of non-proliferative DR into the proliferative phase.

Conclusions

- 1. We have proved the role of endothelial dysfunction in growth of investigational diabetic retinopathy.
- 2. We have developed a mathematical model for prediction of this pathological condition based on biochemical blood tests at early experimental stages.

Table 1

Observed values		Prediction		
		“Transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase” variable		Correct predictions, %
		0	1	
“Transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase” variable	0	4	0	100
	1	0	16	100
Total percentage		–	–	100

Table 2

	Constant	<i>x</i> ₁ is 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells	<i>x</i> ₂ is endothelin-1	<i>x</i> ₃ is von Willebrand factor
Parameter assessment	–642.032	44.993	35.443	2.987

3. The logistic regression equation derived is as follows:

$$G(z) = \frac{e^{(-642.032 + 44.993 \cdot x_1 + 35.443 \cdot x_2 + 2.987 \cdot x_3)}}{1 + e^{(-642.032 + 44.993 \cdot x_1 + 35.443 \cdot x_2 + 2.987 \cdot x_3)}}$$

4. To get the relative likelihood for transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative one (within 0–100 %) using the derived logistic regression function, you should multiply the function value $G(z)$ by 100 %.

5. We have proved the informative value of the endothelial dysfunction markers, von Willebrand factor and endothelin-1, in predicting transition of non-proliferative diabetic retinopathy into the proliferative phase.

6. We have determined the effectiveness of a comprehensive analysis of the level of 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells together with the above markers of the endothelial functional status on the 30th day for predicting the further course of the pathological process under study.

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 W., Lo A.C.Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(6). 1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
2. Whitehead M., Wickremasinghe S., Osborne A., Van Wijngaarden P., Martin K.R. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018. 18(12). 1257–1270. doi: 10.1080/14712598.2018.1545836.
3. Bandello F., Lattanzio R., Zucchiatti I., Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2013. 50(1). 1–20. doi: 10.1007/s00592-012-0449-3.
4. Tarr J.M., Kaul K., Chopra M., Kohner E.M., Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013. 2013. 343560. doi: 10.1155/2013/343560.
5. Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., Chen S.J. et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012. 35(3). 556–64. doi: 10.2337/dc11-1909.
6. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A., Lopez-Galvez M., Navarro-Gil R., Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. 2156273. doi: 10.1155/2016/2156273.
7. Gonzalez V.H., Campbell J., Holekamp N.M., Kiss S., Loewenstein A., Augustin A.J., Ma J. et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am. J. Ophthalmol.* 2016. 172. 72–79. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.012.
8. Bek T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy. *Curr. Diabetes Rep.* 2017. 17. 82. doi: 10.1007/s11892-017-0909-9.
9. Nentwich M.M., Ulbig M.W. Diabetic retinopathy — ocular complications of diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2015. 6(3). 489–99. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489.
10. Karlberg C., Falk C., Green A., Sjølie A.K., Grauslund J. Proliferative retinopathy predicts nephropathy: a 25-year follow-up study of type 1 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2012. 49(4). 263–8. doi: 10.1007/s00592-011-0304-y.
11. Kramer C.K., Retnakaran R. Concordance of retinopathy and nephropathy over time in type 1 diabetes: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabet. Med.* 2013. 30(11). 1333–41. doi: 10.1111/dme.12296.
12. Pasechnikova N.V., Moroz O.A. Protective action of quercetin and lipoate on functional groups of retinal proteins under simulated diabetes. *Journal of Ophthalmology.* 2015. 3. 76–81. doi: 10.31288/oftalmolzh201537681 (in Russian).
13. Kaydash O.A., Ivanov V.V., Vengerovsky A.I., Buyko E.E., Schepetkin I.A. The experimental model of type 2 diabetes mellitus caused by a high-fat diet with low-dose streptozotocin in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020. 19(2). 41–47. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-41-47 (in Russian).
14. Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med.* 2002. 30(5, Suppl). S302–12. doi: 10.1097/00003246-200205001-00021.
15. He S., Blombäck M., Wallén H., Jeppsson A., Grass S. Global impairments in the haemostasis systems after cardiopulmonary bypass. *Thromb. Res.* 2017. 151. 63–66. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.006.
16. Marasciulo F.L., Montagnani M., Potenza M.A. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr. Med. Chem.* 2006. 13(14). 1655–65. doi: 10.2174/092986706777441968.
17. Scott A.V., Nagababu E., Johnson D.J., Kebaish K.M., Lipsitz J.A., Dwyer I.M., Zuckerberg G.S. et al. 2,3-Diphosphoglycerate Concentrations in Autologous Salvaged Versus Stored Red Blood Cells and in Surgical Patients After Transfusion. *Anesth. Analg.* 2016. 122(3). 616–23. doi: 10.1213/ANE.0000000000001071.
18. Nosko V.P. *Econometrics. Book 2. Part 3, 4. M.: Publishing House “Delo”, 2011. 576 p. (in Russian).*
19. Basilevich K.A., Mazorchuk M.S., Sukhobrus A.A. Modeling in economy, arrangement of production and project management. *Information Processing Systems.* 2016. 2(139). 149–155 (in Russian).
20. Sorrentino F.S., Matteini S., Bonifazi C., Sebastiani A., Parmeggiani F. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye (Lond.).* 2018. 32(7). 1157–1163. doi: 10.1038/s41433-018-0032-4.
21. Siemianowicz K., Francuz T., Gminski J., Telega A., Syzdół M. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *Int. J. Mol. Med.* 2005. 15(3). 459–62. PMID: 15702238.

Received 02.12.2020

Revised 04.01.2021

Accepted 11.01.2021 ■

Information about authors

Sirman Yana, MD, PhD, State Institution “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Odesa, Ukraine, e-mail: yanasirman@gmail.com; phone +38(067)219-87-22; <https://orcid.org/0000-0002-9754-2564>

Savytskyi Ivan, MD, PhD, DSc, Professor, State Institution “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Odesa, Ukraine; e-mail: farmakod@ukr.net; phone +38(050)381-21-83; <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

Preys Nataliya, MD, PhD, State Institution “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Odesa, Ukraine; e-mail: nataliye@ukr.net; phone +38(067)557-55-87; <https://orcid.org/0000-0002-2839-721X>

Сирман Я.В., Савицький І.В., Прейс Н.І.

ДУ «Український науково-дослідний інститут транспортної медицини МОЗ України», м. Одеса, Україна

Модель прогнозування тяжкості діабетичної ретинопатії, отримана на основі ендотеліальної дисфункції та маркерів гіпоксії

Резюме. Актуальність. Діабетична ретинопатія — специфічне мікросудинне ускладнення цукрового діабету. Вона залишається провідною причиною втрати зору в працездатного дорослого населення. У пацієнтів із тяжким ступенем діабетичної ретинопатії спостерігається зниження якості життя та погіршення фізичного, емоційного й соціального благополуччя. До того ж на цю когорту пацієнтів витрачається більше ресурсів системи охорони здоров'я. Розробка математичних моделей прогнозування дозволяє більш різнобічно аналізувати експериментальні та клінічні дані. **Мета дослідження:** розробка моделі прогнозування тяжкості діабетичної ретинопатії на основі маркерів ендотеліальної дисфункції та гіпоксії. **Матеріали та методи.** Використовували стрептозотоцинову модель цукрового діабету 2-го типу. Визначали рівні фактора Віллебранда, ендотеліну-1, 2,3-дифосфогліцерату, що використовували як змінні. Перехід непроліферативної фази діабетичної ретинопатії в проліферативну на 180-ту добу ек-

перименту підтверджували гістологічно. **Результати.** Розроблена математична модель для прогнозування досліджуваного патологічного стану на основі біохімічних аналізів крові на ранніх етапах експерименту. Доведена інформативність маркерів ендотеліальної дисфункції, фактора Віллебранда й ендотеліну-1, у прогнозуванні переходу непроліферативної діабетичної ретинопатії в проліферативну. Встановлено значущість визначення рівня 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах разом із зазначеними вище маркерами функціонального статусу ендотелію на 30-ту добу для прогнозування подальшого перебігу хвороби. **Висновки.** Доведено значущість показника 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах і зазначених маркерів функціонального статусу ендотелію на 30-ту добу для прогнозування подальшого перебігу досліджуваного патологічного процесу.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; прогнозування; математична модель; фактор Віллебранда; ендотелін-1; 2,3-дифосфогліцерат

Сирман Я.В., Савицкий И.В., Прейс Н.И.

ГУ «Украинский научно-исследовательский институт транспортной медицины МЗ Украины», г. Одесса, Украина

Модель прогнозирования тяжести диабетической ретинопатии, полученная на основе эндотелиальной дисфункции и маркеров гипоксии

Резюме. Актуальность. Диабетическая ретинопатия — специфическое микрососудистое осложнение сахарного диабета. Она остается ведущей причиной потери зрения у трудоспособного взрослого населения. У пациентов с тяжелой степенью диабетической ретинопатии наблюдается снижение качества жизни и ухудшение физического, эмоционального и социального благополучия. К тому же на эту когорту пациентов затрачивается больше ресурсов системы здравоохранения. Разработка математических моделей прогнозирования позволяет более разносторонне анализировать экспериментальные и клинические данные. **Цель исследования:** разработка модели прогнозирования тяжести диабетической ретинопатии на основе маркеров эндотелиальной дисфункции и гипоксии. **Материалы и методы.** Использовали стрептозотоциновую модель сахарного диабета 2-го типа. Определяли уровни фактора Виллебранда, эндотелина-1, 2,3-дифосфоглицерата, которые использовали в качестве переменных. Переход непролиферативной фазы диабетической ретинопатии в пролиферативную

на 180-е сутки эксперимента подтверждали гистологически. **Результаты.** Разработана математическая модель для прогнозирования исследуемого патологического состояния на основе биохимических анализов крови на ранних этапах эксперимента. Доказана информативность маркеров эндотелиальной дисфункции, фактора Виллебранда и эндотелина-1, в прогнозировании перехода непролиферативной диабетической ретинопатии в пролиферативную. Установлена значимость определения уровня 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах вместе с указанными выше маркерами функционального статуса эндотелия на 30-й день для прогнозирования дальнейшего течения исследуемого патологического процесса. **Выводы.** Доказана значимость показателя 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах и указанных маркеров функционального статуса эндотелия на 30-й день для прогнозирования дальнейшего течения исследуемого патологического процесса. **Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия; прогнозирование; математическая модель; фактор Виллебранда; эндотелин-1; 2,3-дифосфоглицерат

УДК 616.43-06:618.173:615.357.631

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226436>

Халимова З.Ю., Алмахматова А.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Клинико-диагностические аспекты дефицита тестостерона у женщин фертильного возраста

Резюме. Актуальность. До настоящего времени роль андрогенов в организме женщины не вполне оценена. Пока не существует четкого и общепринятого определения понятия «андрогенный дефицит у женщин» по аналогии с таковым у мужчин. **Цель исследования:** изучить клинико-диагностические аспекты дефицита тестостерона у женщин фертильного возраста. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 60 женщин с дефицитом тестостерона без сопутствующей патологии. Средний возраст пациенток составил 28,3 года. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Пациентки были разделены по показателю индекса массы тела (ИМТ) на три группы. Первую группу составили 20 женщин с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), вторую группу — 20 женщин с ожирением I степени и третью группу — 20 женщин с ожирением II степени. **Результаты.** Для пациенток из группы с ожирением I степени была характерна на 14-й день овариально-менструального цикла тенденция к снижению базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и прогестерона на фоне достоверной гипоандрогемии. У пациенток из группы с ожирением II степени отмечалось достоверное снижение базальных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона на фоне достоверной гипоандрогемии. При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая связь дефицита тестостерона со степенью ожирения. Так, наиболее низкие значения тестостерона обнаружены у пациенток третьей группы (< 0,05 нмоль/л). В то же время у пациенток первой и второй групп уровень тестостерона также был значительно снижен — от 0,02 до 0,05 нмоль/л соответственно. Достоверно сниженными оказались уровни дегидроэпиандростерона и 17-оксипрогестерона, особенно в третьей группе — 0,3 мкг/мл и 0,1 нмоль/л соответственно. **Выводы.** У большинства женщин репродуктивного возраста с дефицитом тестостерона наблюдается гипоменорея с низким содержанием свободного тестостерона. Установлена прямая корреляционная зависимость дефицита тестостерона от степени ожирения у женщин с андрогеной недостаточностью.

Ключевые слова: дефицит тестостерона; женщины; репродуктивный возраст

Введение

До настоящего времени роль андрогенов в организме женщины не вполне оценена. Андрогены необходимы не только для обеспечения своевременного адrenaрхе и становления репродуктивной функции, но и для поддержания нормального гормонального гомеостаза в различные возрастные периоды, поскольку являются непосредственными предшественниками в процессах биосинтеза эстрогенов у женщин [1]. Ан-

дрогены действуют на многие органы и ткани, связываясь со специфическими клеточными рецепторами (геномный механизм) [2, 3].

В настоящее время не существует четкого и общепринятого определения понятия «андрогенный дефицит у женщин» по аналогии с таковым у мужчин [4]. Сложности изучения этого аспекта гендерной эндокринологии связаны с рядом причин. Прежде всего, плазменный уровень тестостерона у женщин гораздо ниже,

чем у мужчин. Возможности точного и адекватного определения уровня общего тестостерона в крови даже у мужчин на основе рекомендованного для широкого клинического использования радиоиммунного анализа на практике реализуются с помощью непростого лабораторного теста, имеющего высокий уровень погрешности, особенно в нижних терциях нормального диапазона уровня общего тестостерона, свойственного женщинам. Более того, плазменный уровень тестостерона может не соответствовать у женщин его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом наличия механизмов его внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов, а также из-за связывания в крови глобулином, связывающим половые стероиды [5, 6]. Поэтому точное определение уровня общего тестостерона у женщин в настоящее время невозможно, а значит, невозможно объективно оценить взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и возможными клиническими проявлениями, в том числе на фоне физиологического старения [7].

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению менопаузы (2011), решение методологических проблем точного определения уровня андрогенов у женщин (как и у мужчин) может быть связано с широким внедрением в клиническую практику более объективных масс-спектрометрических методов определения низких уровней плазменного тестостерона (метод мультистероидного анализа) [8, 9].

Несмотря на то что в настоящее время не существует какого-либо установленного определения андрогенного дефицита у женщин, которое можно было бы использовать в клинической работе, исследования в данном направлении все-таки проводятся. Европейское эндокринологическое общество (2006) считает, что эти мероприятия необходимы, чтобы установить вполне приемлемое с клинической точки зрения определение соответствующего синдрома дефицита андрогенов у женщин, которое было бы основано на измеримых лабораторных параметрах низких уровней тестостерона и конкретных клинических эффектах женской андрогенной недостаточности [10, 11].

Цель исследования — изучить клинико-диагностические аспекты дефицита тестостерона у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 женщин с дефицитом тестостерона без сопутствующей патологии. Средний возраст пациенток составил 28,3 года. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Пациентки были разделены по показателю ин-

декса массы тела (ИМТ) на три группы. Первую группу составили 20 женщин с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), вторую — 20 женщин с ожирением I степени и третью — 20 женщин с ожирением II степени.

Контрольную группу составили 20 женщин того же возраста без нарушений менструального цикла с нормальной массой тела.

Все пациентки прошли клинические и биохимические исследования, включая определение показателей липидного и гормонального профиля, ультразвуковое исследование органов малого таза, анкетирование. Использовалась анкета, состоящая из 17 вопросов, каждый из которых имеет 5 возможных ответов: нулевой (1 балл), слабый (2 балла), умеренный (3 балла), выраженный (4 балла), очень выраженный (5 баллов) [12, 13].

Антропометрическое исследование проводилось при первичном осмотре, в динамике и включало определение ИМТ, окружности талии (ОТ), бедер (ОБ). Коэффициент ОТ/ОБ более 0,85 расценивали на основании рекомендаций ВОЗ (1997) как абдоминальное ожирение (АО), менее указанного значения — как глютеофemorальное ожирение (ГФО).

С целью коррекции андрогенного дефицита женщинам фертильного возраста назначались инъекции тестостерона (1 раз в месяц, на курс 6 инъекций).

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом Ташкентского педиатрического медицинского института (Республика Узбекистан) (протокол № 3 от 17.05.2019 г.). Все участницы получали подробную информацию о проведенном исследовании и давали письменное информированное согласие на участие.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6. Вычислялись средние значения (М), стандартные отклонения средних (m). Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведено распределение больных по возрасту. Большую часть составили пациентки в возрасте от 18 до 29 лет — 35 случаев (58,3 %).

Пациентки жаловались на чувство потери энергии (100 %), избыточный вес или даже ожирение (100 %), сильную мышечную слабость (90 %), депрессию (70 %), отсутствие полового влечения (65 %), нерегу-

Таблица 1. Распределение обследованных больных по возрасту

Возраст, лет	Первая группа, n = 20	Вторая группа, n = 20	Третья группа, n = 20
16–17	2	8	5
18–29	14	10	10
30–44	4	2	5
Всего	20	20	20

лярный менструальный цикл (60 %), выпадение волос по всему телу (60 %), сухость кожи (55 %), нарушение сна (40 %).

В табл. 2 показана частота различных репродуктивных нарушений в зависимости от ИМТ у больных в обследованных группах.

Как видно из табл. 2, большая часть нарушений цикла наблюдалась во второй и третьей группах пациенток. При этом чаще всего встречались такие нарушения, как олигоменорея — 15 случаев (25 %), дисменорея — 8 (13,2 %) и гипоменорея — 6 (10 %). Реже (по 3,3 %) наблюдались гипер- и полименорея.

В табл. 3 приведены показатели гормонального статуса по группам обследованных женщин до лечения. У пациенток первой группы с избыточной массой тела наблюдалось достоверное повышение базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на фоне достоверной гипоандрогенемии (снижение уровней свободного тестостерона (св.Т), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), 17-оксипрогестерона (17-ОКС)).

Для пациенток из группы с ожирением I степени на 14-й день овариально-менструального цикла была характерна тенденция к снижению базальных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона на фоне достоверной гипоандрогенемии.

У пациенток из группы с ожирением II степени отмечалось достоверное снижение базальных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона на фоне достоверной гипоандрогенемии.

При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая связь дефицита тестостерона со степенью ожирения. Так, наиболее низкие значения тестостерона обнаружены у пациенток третьей группы (< 0,05 нмоль/л). В то же время у пациенток первой и второй групп уровень тестостерона также был значительно снижен — от 0,02 до 0,05 нмоль/л соответственно. Достоверно сниженными оказались уровни ДГЭА и 17-ОКС, особенно в третьей группе — 0,3 мкг/мл и 0,1 нмоль/л соответственно.

Обнаружена прямая корреляция между количеством баллов по анкете в группах пациенток с дефицитом тестостерона. Наивысшие баллы по опроснику андрогенного дефицита у женщин наблюдались у пациенток третьей группы — 85 баллов, тогда как в первой и второй группах баллы по опроснику были ниже: 34 и 51.

Ограничения настоящего исследования. В будущем будет проведено исследование для оценки способности данного опросника контролировать реакцию на лечение с течением времени. Также потребуются дальнейшая работа по определению чувствительности и специфичности анкеты с использованием более широкой группы пациентов.

Таблица 2. Частота различных репродуктивных нарушений у женщин с андрогенным дефицитом в зависимости от ИМТ

Нарушения	Первая группа, N = 20; n (%)	Вторая группа, N = 20; n (%)	Третья группа, N = 20; n (%)	Всего, N = 60; n (%)
Аменорея вторичная	—	5 (25,0)	6 (30,0)	11 (18,3)
Дисменорея	—	6 (30,6)	2 (10,0)	8 (13,2)
Гиперменорея	—	2 (10,0)	—	2 (3,3)
Полименорея	—	2 (10,0)	—	2 (3,3)
Олигоменорея	2 (10,0)	3 (15,0)	10 (50,0)	15 (25,0)
Гипоменорея	2 (10,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	6 (10,0)
Снижение либидо	9 (45)	12 (60,0)	20 (100)	41 (68,3)

Таблица 3. Показатели гормонального статуса у женщин с андрогенной недостаточностью

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Контрольная группа	Референсные значения
ЛГ, МЕ/л	5,7 ± 0,6	14,3 ± 2,5*	4,9 ± 0,4*	21,7 ± 2,1	20,0–42,0
ФСГ, МЕ/л	6,6 ± 0,3*	9,8 ± 2,3*	3,4 ± 0,4*	22,2 ± 2,3	20,0–28,0
СТГ, нмоль/л	2,8 ± 0,6	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,4 ± 0,3	2–5
ИФР-1, нг/мл	34,4 ± 8,3*	146,5 ± 14,6*	434,5 ± 25,3	564,1 ± 23,1	134–836
ПРЛ, нг/мл	5,6 ± 0,3	5,3 ± 0,5	8,6 ± 0,6	5,3 ± 0,5	3–9
Св.Т, нмоль/л	0,020 ± 0,001	0,050 ± 0,003	0,080 ± 0,002	1,70 ± 0,01	0,24–2,7
Эстрадиол, нмоль/л	0,14 ± 0,02*	1,10 ± 0,03	0,70 ± 0,04	1,3 ± 0,3	0,34–1,8
Прогестерон, нмоль/л	1,50 ± 0,03*	7,6 ± 0,3	2,40 ± 0,03*	24,5 ± 3,2	11–80
ДГЭА, мкг/мл	0,70 ± 0,02*	0,60 ± 0,03*	0,300 ± 0,040*	2,5 ± 0,5	0,29–7,81
17-ОКС, нмоль/л	0,40 ± 0,05*	0,20 ± 0,08*	0,10 ± 0,04*	6,3 ± 0,7	0,9–8,7

Примечания: * — достоверность различий с контрольной группой при $p < 0,05$; СТГ — соматотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ПРЛ — пролактин.

Обсуждение

Данные литературы и наш собственный клинический опыт позволяют дополнительно включить ожирение в список потенциальных эндокринных нарушений с дефицитом андрогенов у женщин.

В настоящее время более доказательной и, соответственно, наиболее изученной и более адаптированной к эндокринологической и гинекологической практике является тема дефицита женских половых гормонов — эстрогенов и гестагенов [14, 15]. В течение всего периода публикаций Европейским обществом урологов своих рекомендаций по ведению больных с урологическими инфекциями эстрогены рассматривались у женщин данной клинической группы как терапия первой линии и определенная альтернатива антибиотикам [16]. Однако опубликованные в 2013 г. новые рекомендации по урологическим инфекциям Европейского общества урологов содержат существенные коррективы [17, 18].

Несмотря на существующую неопределенность самого понятия «андрогенный дефицит у женщин», в ряде рекомендаций европейских научных обществ приводится перечень состояний, которые у женщин могут ассоциироваться с андрогенной недостаточностью и при которых необходимо оценить уровень андрогенов, даже при существующих недостатках лабораторного определения низких уровней общего тестостерона в плазме, и выявить потенциальные позитивные моменты и риски терапии андрогенами: хирургическая менопауза независимо от возраста женщины; гипопитуитаризм, хотя точно неизвестно, использовать ли андрогены или надпочечниковые прогормоны; нервная анорексия и угнетение гипоталамо-гипофизарной системы; первичная надпочечниковая недостаточность при интактных яичниках (для ДГЭА); синдром полной андрогенной резистентности; ВИЧ-инфекция и низкая масса тела; использование глюкокортикоидов и оральных контрацептивов, вызывающих угнетение синтеза эндогенных андрогенов, дополнительная парадигма для оценки проявлений андрогенного дефицита у женщин [19, 20].

Выводы

Пациентки с андрогенной недостаточностью предъявляли жалобы на чувство потери энергии (100 %), избыточный вес или даже ожирение (100 %), сильную мышечную слабость (90 %), депрессию (70 %), отсутствие полового влечения (65 %), нерегулярный менструальный цикл (60 %), выпадение волос по всему телу (60 %), сухость кожи (55 %), нарушение сна (40 %).

У большинства женщин репродуктивного возраста с дефицитом тестостерона наблюдается гипоменорея с низким содержанием свободного тестостерона.

Установлена прямая корреляционная связь дефицита тестостерона со степенью ожирения у женщин с андрогенной недостаточностью.

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

Список литературы

1. Bienenfeld A., Azarchi S., Lo Sicco K., Marchbein S., Shapiro J., Nagler A.R. *Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. 80 (6). 1497-1506. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.062.
2. Azarchi S., Bienenfeld A., Lo Sicco K., Marchbein S., Shapiro J., Nagler A.R. *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. Carbajal-García A., Reyes-García J., Montañó L.M. *Androgen Effects on the Adrenergic System of the Vascular, Airway, and Cardiac Myocytes and Their Relevance in Pathological Processes. Int. J. Endocrinol.* 2020. 2020. 8849641. doi: 10.1155/2020/8849641.
4. Burger H.G., Papalia M.A. *A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. Sex. Health.* 2006. 3 (2). 73-8. doi: 10.1071/sh05055.
5. Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R. *Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90 (7). 3847-53. doi: 10.1210/jc.2005-0212.
6. Sturdee D.W., Pines A., International Menopause Society Writing Group; Archer D.F., Baber R.J., Barlow D., Birkhäuser M.H., Brincat M., Cardozo L., de Villiers T.J. et al. *Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric.* 2011. 14 (3). 302-20. doi: 10.3109/13697137.2011.570590.
7. Wierman M.E., Basson R., Davis S.R., Khosla S., Miller K.K., Rosner W., Santoro N. *Androgen Therapy in Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006. 91 (10). 3697-3710. https://doi.org/10.1210/jc.2006-1121.
8. Vegunta S., Kling J.M., Kapoor E. *Androgen Therapy in Women. J. Womens Health (Larchmt).* 2020. 29 (1). 57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494.
9. Arlt W. *Androgen therapy in women. Eur. J. Endocrinol.* 2006. 154 (1). 1-11. doi: 10.1530/eje.1.02062.
10. Braunstein G.D. *Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. Fertil Steril.* 2002. 77. Suppl. 4. S94-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02962-x.
11. Mathur R., Braunstein G.D. *Androgen deficiency and therapy in women. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010. 17 (4). 342-9. doi: 10.1097/MED.0b013e32833ab083.
12. Mohamed O., Freundlich R.E., Dakik H.K., Grober E.D., Najari B., Lipshultz L.I., Khera M. *The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. Int. J. Impot. Res.* 2010. 22 (1). 20-4. doi: 10.1038/ijir.2009.35.
13. Chueh K.S., Huang S.P., Lee Y.C., Wang C.J., Yeh H.C., Li W.M., Wu W.J. et al. *The comparison of the aging male symptoms (AMS) scale and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaire to detect androgen deficiency in middle-aged men. J. Androl.* 2012. 33 (5). 817-23. doi: 10.2164/jandrol.111.015628.
14. Glaser R., Dimitrakakis C. *Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. Maturitas.* 2013. pii: S0378-5122. 13. 00012-1. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.003.
15. Rivera-Woll L.M., Papalia M., Davis S.R., Burger H.G. *Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. Hum. Reprod. Update.* 2004. 10 (5). 421-32. doi: 10.1093/humupd/dmh037.

16. Tyagi V., Scordo M., Yoon R.S., Liporace F.A., Greene L.W. Revisiting the role of testosterone: Are we missing something? *Rev. Urol.* 2017. 19 (1). 16–24. doi: 10.3909/riu0716.

17. Pavičić Baldani D., Škratić L., Bukvić Mokos Z., Trgovčić I. Hyperandrogenemia association with acne and hirsutism severity in Croatian women with polycystic ovary syndrome. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2013. 21. 105–112. PMID: 24001418.

18. Morales A., Collier C.P., Clark A.F. A critical appraisal of accuracy and cost of laboratory methodologies for the diagnosis of hypogonadism: the role of free testosterone assays. *Can. J. Urol.* 2012. 19. 6314–6318. PMID: 22704323.

19. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95. 2536–2559. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2847>

20. Bassil N., Alkaade S., Morley J.E. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009. 5. 427–448. doi: 10.2147/tcrm.s3025

Получено/Received 04.11.2020

Рецензовано/Revised 05.01.2021

Прийнято в печать/Accepted 11.01.2021 ■

Information about authors

Khalimova Zamira, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology with pediatric endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>.

Almakhmatova Aliya, PhD student at the Department of endocrinology with pediatric endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Z.Yu. Khalimova, A.A. Almakhmatova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Clinical and diagnostic aspects of testosterone deficiency in women of fertile age

Abstract. Background. The role of androgens in a woman has not been fully appreciated. Currently, there is no clear and generally accepted definition of the concept of androgen deficiency in women by analogy with that in men. The purpose of the study was to investigate the clinical and diagnostic aspects of testosterone deficiency in women of fertile age. **Materials and methods.** The study included 60 women with testosterone deficiency without other concomitant pathology. The average age of the patients was 28.3 years. The control group consisted of 20 healthy women. The patients were divided into three groups based on their body mass index (BMI). The first group consisted of 20 overweight women (BMI 25–29.9 kg/m²), the second group — 20 women with first-degree obesity, and the third group — 20 women with second-degree obesity. **Results.** On the 14th day of the ovarian-menstrual cycle, the patients from the first group showed a tendency towards a decrease in the basal levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, and progesterone against

the background of significant hypoandrogenaemia. Patients with obesity (II degree) showed a significant decrease in basal levels of LH, FSH, estradiol, progesterone against the background of significant hypoandrogenaemia. The correlation analysis revealed a direct relationship between testosterone deficiency and obesity. Thus, the lowest testosterone values were found in patients of the third group (< 0.05 nmol/l). At the same time, the testosterone level in the patients of the first and second groups was also significantly reduced — from 0.02 to 0.05 nmol/l, respectively. The levels of dehydroepiandrosterone and 17-hydroxycorticosteroids were significantly reduced, especially in the third group — 0.3 µg/ml and 0.1 nmol/l, respectively. **Conclusions.** Most women of reproductive age with testosterone deficiency have hypomenorrhea with low free testosterone. A direct correlation was established between testosterone deficiency and the degree of obesity in women with androgen deficiency.

Keywords: testosterone deficiency; women; reproductive age

Халімова З.Ю., Алмакхматова А.А.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Клініко-діагностичні аспекти дефіциту тестостерону в жінок фертильного віку

Резюме. Актуальність. До сьогодні роль андрогенів в організмі жінки не отримала належної оцінки. Поки не існує чіткого і загальноприйнятого визначення поняття «андрогенний дефіцит у жінок» за аналогією з таким у чоловіків. **Мета дослідження:** вивчити клініко-діагностичні аспекти дефіциту тестостерону в жінок репродуктивного віку. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 60 жінок із дефіцитом тестостерону без супутньої патології. Середній вік пацієнток становив 28,3 року. Контрольну групу становили 20 здорових жінок. Пацієнтки були розподілені за показником індексу маси тіла (ІМТ) на три групи. Першу групу становили 20 жінок із надмірною масою тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м²), другу групу — 20 жінок з ожирінням I ступеня і третю групу — 20 жінок з ожирінням II ступеня. **Результати.** Для пацієнток із групи з ожирінням I ступеня була характерна на 14-й день оваріально-менструального циклу тенденція до зниження базальних рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу і прогестерону на тлі вірогідної

гіпоандрогенемії. У пацієнток із групи з ожирінням II ступеня відзначалося вірогідне зниження базальних рівнів ЛГ, ФСГ, естрадіолу, прогестерону на тлі вірогідної гіпоандрогенемії. При проведенні кореляційного аналізу виявлений прямий зв'язок дефіциту тестостерону зі ступенем ожиріння. Так, найнижчі значення тестостерону виявлені в пацієнток третьої групи (< 0,05 нмоль/л). Водночас у пацієнток першої і другої груп рівень тестостерону також був значно знижений — від 0,02 до 0,05 нмоль/л відповідно. Вірогідно зниженими виявилися рівні дегідроепіандростерону і 17-оксипрогестерону, особливо в третій групі — 0,3 мкг/мл і 0,1 нмоль/л відповідно. **Висновки.** У більшості жінок репродуктивного віку з дефіцитом тестостерону спостерігається гіпоменорея з низьким вмістом вільного тестостерону. Встановлено пряму кореляційну залежність дефіциту тестостерону від ступеня ожиріння в жінок з андрогенною недостатністю.

Ключові слова: дефіцит тестостерону; жінки; репродуктивний вік

Вацеба Т.С.¹, Соколова Л.К.², Кошель Н.М.³

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

³ ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Проведений епідеміологічний аналіз довів підвищений ризик онкологічних захворювань (ОЗ) молочної залози (МЗ), тіла матки та підшлункової залози (ПШЗ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Виявлені відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу та цукрознижуючої терапії хворих із вказаними ОЗ. **Метою роботи** було створення моделі математичного розрахунку та оцінки прогнозованого ризику ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ та колоректального раку (КРР) у хворих на ЦД 2-го типу з огляду на значущість діабет-асоційованих чинників онкогенезу. **Матеріали та методи.** Дослідження включало аналіз медичних карт пацієнтів з ОЗ, діагностованими на тлі ЦД 2-го типу впродовж 2012–2016 років. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між показниками визначали за t-критерієм Стюдента та вважали вірогідними при $p < 0,05$. Для розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ застосовували метод багатофакторного аналізу та рівняння логістичної регресії. **Результати.** Встановлено, що ОЗ МЗ та тіла матки найчастіше діагностували в осіб віком 60–70 років, з ожирінням, тривалістю ЦД > 5 років та рівнем $HbA1c > 7,5\%$, на комбінованій терапії препаратами без впливу на синтез інсуліну та зі стимуляторами синтезу інсуліну. Такі ж характеристики мали хворі з КРР, без гендерних відмінностей. ОЗ ПШЗ найчастіше діагностували у хворих віком 60–70 років, без ожиріння, із тривалістю ЦД < 5 років, з рівнем $HbA1c > 7,5\%$, на монотерапії інсуліном або похідними сульфонілсечовини, без гендерних відмінностей. Створена модель розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику раку МЗ та тіла матки характеризується високою прогностичною силою (точність 76,24 %), доброю прогностичною силою для раку ПШЗ (точність 75,0 %) та КРР (точність 72,2 %). **Висновки.** Корекція дисметаболічних порушень є методом профілактики ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Розрахунок коефіцієнта прогнозованого онкоризику сприятиме профілактиці злоякісних новоутворень у хворих на ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань

Вступ

Згідно з результатами новітніх досліджень, хворі на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу мають підвищений ризик онкологічних захворювань (ОЗ) багатьох локалізацій, зокрема колоректального раку (КРР) [1], раку молочної залози (МЗ) [2], підшлункової залози (ПШЗ) [3, 4], тіла матки, печінки [5].

Однозначних даних щодо зростання онкоризику в пацієнтів із ЦД 1-го типу немає. Більшість досліджень не підтверджують вірогідного збільшення частоти раку в пацієнтів з ЦД 1-го типу [6, 7], хоча в дослідженні S.C. Larsson et al. у хворих на ЦД 1-го типу виявлений підвищений ризик раку шлунка, шийки матки й ендометрію [2].

Підвищений ризик ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу закономірно відображається на показниках загальної онкологічної захворюваності за рахунок когорти пацієнтів з ЦД. Враховуючи тенденції прогресуючого зростання поширеності ЦД, обґрунтовано очікувати збільшення кількості пацієнтів з ОЗ. Виникає необхідність обізнаності пацієнтів щодо ролі діабет-асоційованих дисметаболічних порушень в активації процесів онкогенезу.

За результатами проведеного епідеміологічного дослідження, в хворих на ЦД 2-го типу в Івано-Франківській області доведений підвищений ризик ОЗ МЗ ($P < 0,05$), тіла матки ($P < 0,05$) та ПШЗ ($P < 0,05$) [8]. Аналіз даних виявив найбільшу частоту ОЗ у віковій категорії хворих 60–70 років на тлі декомпенсованого ЦД середньої тяжкості тривалістю більше п'яти років [8].

Додатковий аналіз пацієнтів з ОЗ різних локалізацій, діагностованими на фоні ЦД 2-го типу, виявив відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу та терапії діабету у хворих з ОЗ ПШЗ порівняно з хворими з гормон-залежними формами раку та з КРР [8]. Підтверджена необхідність диференційованого підходу при аналізі значущості впливу різних факторів при вказаних локалізаціях ОЗ. Оцінка індивідуального прогнозованого онкоризику може бути одним із етапів первинної профілактики ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу.

Метою даної роботи було створення моделі математичного розрахунку та оцінки прогнозованого ризику ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ, колоректальної локалізації у хворих на ЦД 2-го типу з огляду на значущість діабет-асоційованих чинників онкогенезу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації 1975 року та її переглянутої версії 1983 року. Дослідження проведене на основі аналізу медичних карт стаціонарних та амбулаторних пацієнтів з ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ та колоректальної локалізації, діагностованими на фоні ЦД 2-го типу впродовж 2012–2016 років. Базами для проведення дослідження були: КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», медичні заклади Івано-Франківської області.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між показниками в групах порівняння визначали за t -критерієм Стьюдента і вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Дослідження схвалене комісією з етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 3 від 17.02.2020 р.).

Для математичного розрахунку прогнозованого ризику ОЗ вказаних локалізацій застосували багатофакторний аналіз і рівняння логістичної регресії. Для представлення коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ (Y) використовували формулу логістичного перетворення $Y = 1/(1 + 2,71^{-Y})$, де 2,71 — коефіцієнт логістичного перетворення.

Результати

Проведений порівняльний аналіз клінічних характеристик і компенсації ЦД у хворих з ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ, колоректальної локалізації (табл. 1).

За отриманими результатами виявлено, що порівняно з показниками хворих з ОЗ ПШЗ вірогідно вищий ІМТ та більшу тривалість ЦД до виявлення ЗН мали хворі з ОЗ МЗ ($P < 0,05$), тіла матки ($P < 0,05$) та колоректальної локалізації ($P < 0,05$). Пацієнти із злоякісними пухлинами тіла матки були молодшими за віком ($P < 0,05$). Відмінностей компенсації ЦД за рівнем HbA1c виявлено не було (табл. 1).

Проведений аналіз цукрознижуючої терапії (ЦЗТ) пацієнтів. Схеми ЦЗТ були поєднані в наступні групи (терапія 1–6): терапія 1 — цукрознижуючі препарати (ЦЗП) без впливу на синтез інсуліну (метформін, глітазони, гліфлозини); терапія 2 — стимулятори синтезу інсуліну (похідні сульфонілсечовини (СС), гліптини); терапія 3 — комбінація препаратів першої і другої груп; терапія 4 — інсулінотерапія (монотерапія або в поєднанні з похідними СС); терапія 5 — дієтотерапія; терапія 6 — комбінація інсуліну з препаратами, що не впливають на його синтез.

Вивчені особливості ЦЗТ хворих на ЦД 2-го типу залежно від локалізації ЗН (табл. 2).

Встановлено, що ОЗ МЗ та тіла матки найчастіше діагностували в жінок віком 60–70 років, з ожирінням, тривалістю ЦД > 5 років, з рівнем HbA1c $> 7,5$ % та при використанні комбінованої терапії (терапія 3), що включає поєднання ЦЗП без впливу на синтез інсуліну (метформін, глітазони, гліфлозини) із стимуляторами синтезу інсуліну (похідні СС, гліптини).

Отримані результати використані для створення моделі математичного розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ (Y) МЗ та тіла матки у жінок з ЦД 2-го типу за рівнянням логістичної регресії.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз клінічних характеристик та компенсації ЦД у хворих з онкологічними захворюваннями

Показник \ Локалізація ЗН	МЗ (n = 126)	ТМ (n = 65)	ПШЗ (n = 52)	КРР (n = 72)
Вік, років	62,50 ± 8,31	60,25 ± 7,84*	67,13 ± 7,82	65,94 ± 7,35
ІМТ, кг/м ²	32,03 ± 4,01*	30,94 ± 4,02*	27,08 ± 3,54	30,72 ± 4,02*
Тривалість ЦД	8,14 ± 5,92*	7,14 ± 3,93*	4,12 ± 3,97	9,83 ± 6,57*
HbA1c, %	8,18 ± 1,15	8,44 ± 1,15	8,11 ± 1,19	8,50 ± 1,40

Примітки: * — вірогідна відмінність показників порівняно з показниками хворих з ОЗ ПШЗ, визначена за t -критерієм Стьюдента ($P < 0,05$); ЗН — злоякісні новоутворення; МЗ — молочна залоза; ТМ — тіло матки; ПШЗ — підшлункова залоза; КРР — колоректальний рак; ІМТ — індекс маси тіла; HbA1c — глікований гемоглобін.

Розрахунок прогнозованого ризику злоякісних пухлин МЗ та тіла матки:

$$Y = 0,005 \times \text{вік} + 0,15 \times \text{HbA1c} + 0,33 \times \text{IMT} + 0,17 \times \text{тривалість ЦД} + 0,38 \times \text{терапія (1-6)} - 14,9.$$

Точність моделі становить 76,24 %. Належність до групи 0 — «немає ризику раку» — визначається моделлю з точністю 80,18 %, а до групи 1 — «ризик ОЗ високий» — з точністю 71,43 %, площа під кривою AUC = 0,853 (0,796–0,899), χ^2 -квадрат = 80,4, $P < 0,001$. Модель має високу прогностичну силу, AUC = 0,853, $P < 0,001$, порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що доводить високу вірогідність оцінки ймовірності розвитку раку залежно від рівня незалежних показників, які увійшли в модель.

Найбільшу значущість при розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ МЗ і тіла матки мали IMT ($P < 0,001$), тривалість ЦД ($P < 0,001$) і схема ЦЗТ ($P < 0,001$).

За отриманими даними, ОЗ ПШЗ найчастіше діагностували у хворих на ЦД 2-го типу віком 60–70 років, без ожиріння, з тривалістю захворювання < 5 років, з рівнем HbA1c $> 7,5$ %, на монотерапії інсуліном (терапія 4) або похідними СС (терапія 2), без гендерних відмінностей.

Розрахунок прогнозованого ризику злоякісних пухлин ПШЗ:

$$Y = 0,315 \times \text{стать} - 0,209 \times \text{IMT} - 0,035 \times \text{вік} + 0,313 \times \text{HbA1c} - 0,34 \times \text{тривалість ЦД} - 0,52 \times \text{терапія (1-6)} + 7,15.$$

Точність моделі становить 75,0 %. Належність до групи 0 — «немає ризику раку» — визначається моделлю з точністю 87,50 %, а до групи 1 — «ризик ОЗ високий» — з точністю 55,0 %, площа під кривою AUC = 0,797 (0,662–0,896), χ^2 -квадрат = 15,5, $P = 0,016$. Модель має добру прогностичну силу, AUC = 0,797, $P = 0,016$, порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що доводить вірогідну оцінку ймовірності розвитку раку залежно від рівня незалежних показників, які увійшли в модель.

Найбільшу значущість при розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ ПШЗ мали IMT ($P < 0,05$), тривалість ЦД ($P < 0,05$) і схема ЦЗТ ($P < 0,05$).

КРР найчастіше діагностували у хворих віком 60–70 років, з ожирінням, тривалістю ЦД > 5 років, з рівнем HbA1c $> 7,5$ %, при використанні комбінованої тера-

пії, що включає поєднання ЦЗП без впливу на синтез інсуліну (метформін, глітазони, гліфлозини) зі стимуляторами синтезу інсуліну (похідні СС, гліптини) (терапія 3), без гендерних відмінностей.

Розрахунок ризику КРР:

$$Y = 0,40 \times \text{IMT} + 0,02 \times \text{вік} + 0,31 \times \text{HbA1c} - 0,04 \times \text{тривалість ЦД} + 0,21 \times \text{терапія (1-6)} - 0,68 \times \text{стать} - 16,5.$$

Точність моделі становить 72,2 %. Належність до групи 0 — «немає ризику раку» — визначається моделлю з точністю 81,40 %, а до групи 1 — «ризик ОЗ високий» — з точністю 58,6 %, площа під кривою AUC = 0,834 (0,728–0,911), χ^2 -квадрат = 26,5, $P < 0,001$. Модель має добру прогностичну силу, AUC = 0,834, $P < 0,001$, порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що доводить вірогідну оцінку ймовірності розвитку раку залежно від рівня незалежних показників, які увійшли в модель.

Найбільшу значущість при розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику КРР мав показник IMT ($P < 0,05$).

Оцінка прогнозованого ризику ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу: $Y = 0,1-0,3$ — ризик низький; $0-3-0,6$ — ризик середній; $0,6-1,0$ — ризик високий.

Обговорення

Згідно з отриманими даними епідеміологічного дослідження, чинниками, що впливають на формування підвищеного ризику ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від локалізації є вік понад 60 років та декомпенсація ЦД.

Поширеність ОЗ в осіб старшого віку можливо пов'язати з клітинним старінням (сенесценцією), що тісно пов'язане з поняттям апоптозу. Доведено, що наслідком впливу ендогенних або екзогенних факторів пошкодження ДНК є активація каскадів специфічних кіназ і генів, які в кінцевому результаті, впливаючи на клітинний цикл, або спричиняють його сповільнення (для усунення пошкодження), або, якщо репарація неможлива, призводять до апоптозу змінених клітин [9]. Тобто апоптоз клітин із пошкодженим ДНК зумовлює зупинку їх клітинного циклу та старіння. З цієї точки зору старіння є механізмом захисту від раку.

Проте встановлено, що у старшому віці апоптоз пошкоджених клітин може не відбуватися або є неефективним. Поясненням служить зміна експресії генів, відповідальних за контроль апоптозу (зокрема, генів-

Таблиця 2. Схеми цукрознижуючої терапії хворих на ЦД 2-го типу при вказаних локалізаціях онкологічних захворювань

Локалізація ЗН	Терапія 1		Терапія 2		Терапія 3		Терапія 4		Терапія 5		Терапія 6	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЗ (n = 126)	20	15,87	17	13,49	57	45,24	8	6,35	16	12,7	8	6,35
ТМ (n = 65)	14	21,54	12	18,46	25	38,46	2	3,08	8	12,3	4	6,15
ПШЗ (n = 52)	5	9,62	14	26,92	10	19,23	13	25,00	9	17,31	1	1,92
КРР (n = 72)	10	13,89	9	12,50	29	40,28	5	6,94	5	6,94	14	19,44

Примітки: % — відсоток від загальної кількості хворих на ЦД 2-го типу з онкологічними захворюваннями вказаних локалізацій; МЗ — молочна залоза; ТМ — тіло матки; ПШЗ — підшлункова залоза; КРР — колоректальний рак; IMT — індекс маси тіла; HbA1c — глікований гемоглобін.

онкосупресорів). Існує думка, що експресія була посиленою в репродуктивному (молодому) віці через необхідність регуляції виживаності та апоптозу клітин в умовах надмірного впливу чинників пошкодження ДНК [10].

Важливим фактором захисту від ОЗ є імунологічний контроль. Відомо про локальну запальну реакцію навколо сенесцентних клітин, що регулюється впливом імунокомпетентних клітин. Імуносенесценція зумовлює неефективний імунологічний контроль. Прозапальні цитокини в зоні локального запалення створюють мікрооточення, в якому змінені клітини (в умовах неефективного імунологічного нагляду) набувають здатності виживати в некомфортних умовах та уникати апоптозу.

Хронічна гіперглікемія — потужний фактор онкогенезу. Доведено, що гіперглікемія прискорює клітинний цикл за рахунок регулювання активності циклін-залежної кінази 2, фактора транскрипції E2F, цикліну A та цикліну E, що сприяє проліферації [11].

Проліферативний ефект гіперглікемії обумовлений підвищеною експресією GLUT-1 і GLUT-3 на поверхні клітин у відповідь на збільшення концентрації глюкози [12]. Внутрішньоклітинне перенасичення глюкозою призводить до інтенсифікації гліколізу, циклу трикарбонових кислот, що зумовлює гіперпродукцію вільних радикалів, зокрема супероксид-аніону, який при взаємодії з іншими сполуками перетворюється на гідроксил-радикал, пероксид водню та пероксинітрит [13]. Накопичення пероксинітриту спричиняє розвиток оксидативно-нітративного стресу. Шляхом модифікації тирозинових залишків у структурі білків пероксинітрит зумовлює втрату їх біологічних функцій, змінюючи активність сигнальних молекул та ферментів [14]. При ЦД саме ОС може спричинити пошкодження ДНК і, як наслідок, хромосомні аберації у клітині [15]. Антиапоптичний ефект гіперглікемії зумовлений зниженням рівня глутатіону, антиоксидантного чинника, під впливом активації пентозофосфатного шляху метаболізму глюкози при ЦД [16].

Згідно з отриманими результатами, підтверджена роль ожиріння в розвитку ОЗ МЗ, тіла матки та колоректального раку. Наукові дослідження доводять, що ожиріння вірогідно підвищує ризик постменопаузального раку МЗ, ендометрію та яєчників [17]. Пухлини даної локалізації є гормонозалежними. Механізмами онкогенезу, асоційованими з ожирінням, є гіперестрогенія, зумовлена інтенсивним перетворенням андрогенних попередників в естрадіол у жировій тканині, а також зниженням рівня глобуліну, що пов'язує статеві гормони, внаслідок гіперінсулінемії. Тривала гіперестрогенія та дефіцит прогестерону сприяють розвитку проліферативних процесів і раку МЗ та ендометрію [18].

Вплив ожиріння на розвиток КРР зумовлений поєднанням впливом цитокінового дисбалансу (прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-8, IL-18 та ін.) [19] та дисбіозом кишечника, недостатністю грампозитивних бактерій, що мають протизапальні властивості, регулюють метаболізм білків та ферментів, а також, пригнічуючи ядерний фактор епітеліоцитів товстого кишечника (NF- κ B), впливають на експресію генів — регуляторів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу [20].

Переважає більшість випадків ОЗ МЗ, тіла матки та КРР були діагновані у хворих на ЦД 2-го типу з тривалістю захворювання більше п'яти років. Такі ж висновки отримані при аналізі поширеності ОЗ у хворих на ЦД в Тірольському дослідженні 2014 року [2] та в дослідженні P. Ballotari та співавт. у Північній Італії 2017 року [21].

За результатами аналізу ЦЗТ, переважна більшість хворих з ОЗ МЗ, тіла матки та з КРР до діагностики в них ЗН отримували комбіновану терапію, що включала метформін та похідні СС. Вказана схема терапії і на сьогодні залишається однією з найбільш поширених у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу. Доведені в численних дослідженнях онкопротекторні властивості метформіну [22] дозволяють припустити, що можливий негативний вплив зумовлений застосуванням похідних СС, зокрема для терапії хворих з ожирінням, з огляду на їх здатність збільшувати синтез інсуліну, сприяючи гіперінсулінемії, збільшенню ваги, формуючи замкнене коло інсулінорезистентності, цитокінового дисбалансу, некоригованої гіперглікемії та ОС як чинника пошкодження ДНК.

Відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу та терапії ЦД у хворих з ОЗ ПШЗ порівняно з хворими з гормон-залежними формами раку та з КРР визначили необхідність провести окремий математичний розрахунок прогнозованого ризику панкреатичного раку.

Відсутність ожиріння у хворих з ОЗ ПШЗ доводить ймовірне існування інших механізмів розвитку раку ПШЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Аналіз літературних джерел підтвердив існування двох типів ЦД у хворих з панкреатичним раком, а саме ЦД 2-го типу з притаманним для нього ожирінням, інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією та вторинного (панкреатогенного діабету типу 3с), асоційованого з панкреатичним раком [23–25], що визначає необхідність їх диференціювання при вперше діагнованому ЦД у старшому віці. Рання потреба в терапії інсуліном, малий стаж діабету до виявлення ОЗ можуть бути непрямыми доказами діабету типу 3с.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують важливий вплив дисметаболічних порушень на розвиток ОЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Підвищений ризик ОЗ, асоційований з ожирінням, має бути врахованим при виборі схеми ЦЗТ хворих на ЦД 2-го типу. Існує необхідність лабораторної ідентифікації типу діабету у хворих з вперше діагнованим ЦД віком понад 50 років, без ожиріння та гіперінсулінемії.

Висновки

Корекція дисметаболічних порушень у хворих на ЦД 2-го типу є важливим фактором профілактики не лише серцево-судинних, а й онкологічних захворювань. Застосування запропонованого методу математичного розрахунку прогнозованого ризику онкологічних захворювань сприятиме профілактиці злоякісних новоутворень в хворих на ЦД 2-го типу.

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

Фінансування. Робота включена в тематику двох комплексних НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція» (номер держреєстрації 0117U001758) та «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів» (номер держреєстрації 0120U105103), без спеціального фінансування.

Подяка. Автори статті висловлюють щиру подяку адміністрації, працівникам відділень статистичної обробки інформації та архіву, а також лікарям профільних відділень КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», медичних закладів Івано-Франківської області за допомогу у зборі даних, необхідних для епідеміологічного дослідження.

Список літератури

1. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. 97(22). 1679-87. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji375>.
2. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2007. 121(4). 856-62. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22717>.
3. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de González A., Barzi F., Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer.* 2005. 92(11). 2076-83. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602619>.
4. Ben Q., Xu M., Ning X., Liu J., Hong S., Huang W. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer.* 2011. 47(13). 1928-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>.
5. Oberaigner W., Ebenbichler C., Oberaigner K., Juchum M., Schönherr H.R., Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria. *BMC Public Health.* 2014. 14. 1058. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1058>.
6. Carstensen B., Jørgensen M.E., Friis S. The epidemiology of diabetes and cancer. *Curr. Diab. Rep.* 2014. 14(10). 535. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0535-8>.
7. Gordon-Dseagu V.L., Shelton N., Mindell J.S. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int. J. Cancer.* 2013. 132(3). 501-8. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.27703>.
8. Vateba T.S., Sokolova L.K., Kuzenko R.T. Epidemiology of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes in Ivano-Frankivsk region. *Probl. Endocr. Pathol.* 2020. 1(71). 14-23. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.02>.
9. Zinger A., Cho W.C., Ben-Yehuda A. Cancer and Aging — the Inflammatory Connection. *Aging Dis.* 2017. 8(5). 611-627. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1230>.
10. Masur K., Vetter C., Hinz A., Tomas N., Henrich H., Niggemann B. et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br. J. Cancer.* 2011. 104(2). 345-52. doi: [10.1038/sj.bjc.6606050](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606050).
11. Ryu T.Y., Park J., Scherer P.E. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab. J.* 2014. 38(5). 330-6. doi: [10.4093/dmj.2014.38.5.330](https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330).
12. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007. 87(1). 315-424. doi: [10.1152/physrev.00029.2006](https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006).
13. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011. 144(5). 646-74. doi: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013).
14. Drel V.R. Main mechanisms of the initiation and development of diabetic complications: the role of nitrate stress. *Biol. Stud.* 2010. 4(2). 141-158. doi: [10.30970/sbi.0402.085](https://doi.org/10.30970/sbi.0402.085).
15. Heuson J.C., Legros N., Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. *Cancer Res.* 1972. 32(2). 233-8. PMID: 5058184.
16. Kennedy L., Sandhu J.K., Harper M.E., Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules.* 2020. 10(10). 1429. doi: [10.3390/biom10101429](https://doi.org/10.3390/biom10101429).
17. Martin R.M., Vatten L., Gunnell D., Romundstad P., Nilssen T.I. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control.* 2009. 20(7). 1181-92. doi: [10.1007/s10552-009-9319-x](https://doi.org/10.1007/s10552-009-9319-x).
18. Vateba T.S., Sokolova L.K., Pushkarev V.M. The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes (literature review). *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2020. 16(2). 161-167. doi: <https://doi.org/10.22141/22240721.16.2.2020.201303>.
19. Wu Y., Liu Y., Dong Y., Vadgama J. Diabetes-associated dysregulated cytokines and cancer. *Integr. Cancer Sci Ther.* 2016. 3(1). 370-378. doi: [10.15761/ICST.1000173](https://doi.org/10.15761/ICST.1000173).
20. McNabney S.M., Henagan T.M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2017. 9(12). 1348. doi: [10.3390/nu9121348](https://doi.org/10.3390/nu9121348).
21. Ballotari P., Vicentini M., Manicardi V., Gallo M., Chiatamone Ranieri S., Greci M. et al. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer.* 2017. 17(1). 703. doi: [10.1186/s12885-017-3696-4](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3696-4).
22. Batandier C., Guigas B., Demaille D., El-Mir M.Y., Fontaine E., Rigoulet M. et al. The ROS production induced by a reverse-electron flux at respiratory-chain complex 1 is hampered by metformin. *Bioenerg. Biomembr.* 2006. 38(1). 33-42. doi: [10.1007/s10863-006-9003-8](https://doi.org/10.1007/s10863-006-9003-8).
23. Kalender A., Selvaraj A., Kim S.Y., Gulati P., Brûlé S., Viollet B. et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell. Metab.* 2010. 11(5). 390-401. doi: [10.1016/j.cmet.2010.03.014](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.014).
24. Cui Y., Andersen D.K. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. 19(5). F9-F26. doi: [10.1530/ERC-12-0105](https://doi.org/10.1530/ERC-12-0105).
25. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R. et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes.* 2017. 66(5). 1103-10. doi: [10.2337/db16-1477](https://doi.org/10.2337/db16-1477).

Отримано/Received 22.12.2020

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

Vatseba T.S., PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tamara.vatseba@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>

Sokolova L.K., MD, PhD, DSc, Head of the Diabetology Department, State Institution "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>

Koshel N.M., PhD, leading researcher of the laboratory of mathematical modeling of aging processes at SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: nkoshel11@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1429-2326>

T.S. Vatseba¹, L.K. Sokolova², N.M. Koshe³

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Assessment of the prognostic cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The epidemiological analysis has shown an increased risk of cancer of the mammalian gland (MG), uterine body, and pancreas in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The different clinical characteristics and features of the course of DM, and schemes of treatment of patients with these types of oncological diseases (OD) were identified. The purpose of the study was to create a model of mathematical calculation and assessment of the predicted risk of cancer of MG, uterine body, pancreatic and colorectal cancer (CRC) in patients with T2DM, given the importance of diabetes-associated factors of oncogenesis. **Materials and methods.** The study included an analysis of medical records of patients with T2DM with first diagnosed OD during 2012–2016. The statistical analysis of the results was performed in the program Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA). The differences between indicators were determined by Student's t-test, considered significant at $p < 0.05$. The method of multi-factor analysis and the logistic regression equation was used to calculate the coefficient of prognostic risk of the OD. **Results.** It was found that cancer of MG and the uterine body was most of-

ten diagnosed in people at the age of 60–70 years, with obesity, duration of DM more than 5 years, with HbA1c level $> 7.5\%$, on combination therapy with drugs without influence on the insulin synthesis with stimulators of insulin production. Patients with CRC had the same characteristics, without gender differences. Pancreatic cancer was most often diagnosed in patients aged 60–70 years, without obesity, with a duration of DM up to 5 years, with HbA1c $> 7.5\%$, on monotherapy with insulin or sulfonylureas, without gender differences. The created model for calculating the coefficient of the prognostic risk of MG and uterine body cancer is characterized by high prognostic power (accuracy 76.24 %), good prognostic power for cancer of the pancreas (accuracy 75.0 %), and CRC (accuracy 72.2 %). **Conclusions.** Correction of dysmetabolic disorders is a method of prevention of OD in patients with T2DM. The calculation of the predicted cancer risk will contribute to the prevention of malignant neoplasms in patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; assessment of the predicted risk of cancer

Вацеба Т.С.¹, Соколова Л.К.², Кошель Н.М.³

¹ Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

² ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

³ ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Оценка прогнозируемого риска онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Проведенный эпидемиологический анализ показал повышенный риск онкологических заболеваний (ОЗ) молочной железы (МЖ), тела матки и поджелудочной железы (ПЖЖ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Обнаружены отличительные клинические характеристики, особенности течения и сахароснижающей терапии больных с указанными ОЗ. **Целью работы** было создание модели математического расчета и оценки прогнозируемого риска ОЗ МЖ, тела матки, ПЖЖ и колоректального рака (КРР) у больных СД 2-го типа, учитывая значимость диабет-ассоциированных факторов онкогенеза. **Материалы и методы.** Исследование включало анализ медицинских карт больных СД с впервые диагностированными ОЗ в течение 2012–2016 годов. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия между показателями определяли по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$. Для расчета коэффициента прогнозируемого риска ОЗ использовали метод многофакторного анализа и уравнение логистической регрессии. **Результаты.** ОЗ МЖ и тела матки наиболее часто

диагностировали у лиц 60–70-летнего возраста, с ожирением, длительностью СД более 5 лет, с уровнем HbA1c $> 7,5\%$, на комбинированной терапии препаратами без влияния на синтез инсулина и со стимуляторами синтеза инсулина. Такие же характеристики имели больные с КРР, без гендерных различий. ОЗ ПЖЖ наиболее часто диагностировали у больных 60–70-летнего возраста, без ожирения, с длительностью СД менее 5 лет, с уровнем HbA1c $> 7,5\%$, на монотерапии инсулином или производными сульфонилмочевины, без гендерных различий. Созданная модель расчета коэффициента прогнозируемого риска рака МЖ и тела матки характеризуется высокой прогностической силой (точность 76,24 %), хорошей прогностической силой для рака ПЖЖ (точность 75,0 %) и КРР (точность 72,2 %). **Выводы.** Коррекция дисметаболических нарушений является методом профилактики ОЗ у больных СД 2-го типа. Расчет коэффициента прогнозируемого риска ОЗ будет способствовать профилактике злокачественных новообразований у больных СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; оценка прогнозируемого риска онкологических заболеваний

Соціально-гігієнічна характеристика дітей із йододефіцитного регіону

Резюме. Актуальність. Визначення соціально-гігієнічних закономірностей формування здоров'я дітей є важливим науково-методологічним завданням педіатрії, розв'язання якого дає можливість керувати процесами здоров'я. До природних чинників, що впливають на стан здоров'я, слід віднести дефіцит йоду в компонентах навколишнього середовища. До цього часу в 19 країнах, серед яких і Україна, питання недостатнього споживання йоду залишається актуальним. **Мета:** проаналізувати соціально-гігієнічні фактори у школярів із йододефіцитного регіону. **Матеріали та методи.** Проведене анкетування школярів (1973 особи) та батьків школярів (655 осіб), обстежені 397 дітей віком 10–12 років із семи районів Чернівецької області. Визначена концентрація неорганічного йоду в разовій порції сечі в 197 дітей, протестовані зразки солі за допомогою експрес-тесту. **Результати.** У 2017 р. про проблему йодної недостатності не знали 56,1 %, а у 2019 — 28,2 % батьків-респондентів. Із 397 відібраних проб солі з домогосподарств у 133 (33,5 %) та у 45 (41,3 %) із 109 відібраних у закладах торгівлі визначена наявність йоду. Із 509 проб, промаркованих як «йодована сіль», тільки 35 % вміщують йод, а 65 % зразків не задовольняють вимогам. При гігієнічній оцінці збалансованості харчового раціону дітей були виявлені істотні порушення, що можуть спричинити розвиток дефіциту йоду. Із 1973 респондентів натуральними продуктами харчуються 15,7 %. Домінує негармонійний стиль сімейного виховання, що змінює емоційний і психічний стан дитини. Медіана йодурії в обстеженій популяції загалом становить $58,1 \pm 3,2$ мкг/л, частота зоба серед дітей Буковини допубертатного віку — 17,2 %. У 75,5 % школярів виявлені два і більше супутніх захворювання, астеничні, невротичні та афективні розлади. **Висновки.** Низька поінформованість населення, реалізація на споживчому ринку йодованої солі, що не відповідає гігієнічним нормативам за вмістом йоду, низька мотивація до вживання йодованої солі на фоні йодного дефіциту навіть легкого ступеня є додатковим ризиком розвитку йододефіцитних станів у школярів Чернівецької області.

Ключові слова: діти; йодурія; соціально-гігієнічні фактори

Вступ

Визначення соціально-гігієнічних закономірностей формування здоров'я дітей є важливим науково-методологічним завданням педіатрії, розв'язання якого дає можливість керувати процесами здоров'я. У сучасному періоді економічної та соціальної кризи суспільства вивчення основних факторів здоров'я та механізмів їх впливу на здоров'я школярів особливо актуальне [1].

На сьогодні зафіксовано, що поліпшення санітарно-гігієнічних умов та умов життя людей, що розпочалося в XIX столітті, сприяло колосальному підвищенню рівня здоров'я і збільшенню тривалості життя [2]. Ці поліпшення дозволили успішно боротися з інфекційними захворюваннями й повністю позбавити сучасне

суспільство від деяких колись значно поширених смертельних хвороб [3]. У 2013 році Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я був прийнятий Глобальний план дій ВООЗ із профілактики неінфекційних захворювань і боротьби з ними на 2013–2020 рр. (відомий як Глобальний план дій із неінфекційних захворювань), що включає дев'ять добровільних глобальних цілей і глобальну систему моніторингу. Однак, урахувавши той стан, у якому перебуває національна система охорони здоров'я України, і тільки початковий етап її реформування, який першочергово стосується первинної ланки надання медичної допомоги та зміни системи фінансування медицини, населення не при кожній потребі звертається за медичною допомогою в заклади охорони

здоров'я, а тому можна говорити, що частка медицини в структурі факторів формування здоров'я дитячого населення в сучасній Україні є на порядок меншою [4].

Велика кількість наукових досліджень [5–7] свідчить про вплив на показники здоров'я дітей несприятливого екологічного оточення. Екологічний стан зовнішнього середовища та стан здоров'я населення є загальнодержавною проблемою, яка знаходить своє відображення в національних програмах, а стан здоров'я дітей є інтегральним динамічним показником соціально-економічного й медико-соціального стану суспільства та критерієм ефективності проведених санітарно-гігієнічних та лікувально-профілактичних заходів [8]. Екозалежній патології приділяється велика увага, що зумовило виникнення нових напрямків у клінічній медицині, зокрема екологічної педіатрії. Актуальність цієї проблеми пояснюється тим, що організм дитини найбільш чутливий до несприятливих екологічних факторів [9].

Несприятлива екологічна ситуація в Україні значною мірою позначається на рівні захворюваності та смертності населення. Соціальні фактори та фактори середовища діють не ізольовано, а в поєднанні з біологічними (у тому числі й спадковими), що зумовлює залежність захворюваності людини як від впливу середовища, у якому вона знаходиться, так і від генотипу та біологічних законів його розвитку. Аналіз стану довкілля свідчить про те, що на сьогодні Україна є однією з найбільш екологічно несприятливих країн Європи. На одного жителя нашої країни припадає сьогодні 300 кг шкідливих техногенних речовин. Серед техногенних хімічних речовин, що забруднюють різні об'єкти зовнішнього середовища (атмосферне повітря, водойми, ґрунти, харчові продукти) значну групу токсикантів становлять важкі метали та їх сполуки, що визначає антропогенний вплив на екологічну структуру довкілля та на саму людину [10].

Фактори, які впливають на здоров'я, можна умовно поділити на природні та соціальні. До природних чинників, що впливають на стан здоров'я, слід віднести дефіцит йоду в компонентах навколишнього середовища. Найчастіше дефіцит йоду трапляється як стабільний природний феномен, найбільш характерний для високогір'я та рівнинних територій, віддалених від морів та океанів.

Організм дитини є найбільш чутливим щодо дефіциту йоду [11]. Так, за даними Держкомстату, в Україні щорічно народжується 426 тисяч дітей, 8 % із яких від матерів, що страждають від йодного дефіциту. Отже, йодний дефіцит залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я людини [12].

Йодний дефіцит призводить до розвитку серйозних захворювань, більшість яких загрожують не тільки здоров'ю, а й життю людей. Йододефіцитні розлади розвиваються повільно й часом не мають яскраво виражених симптомів, тому такі пацієнти тривалий час не звертаються до лікарів. Однак всі хвороби, пов'язані з дефіцитом йоду, призводять до тяжких наслідків. Доведено, що захворювання, зумовлені дефіцитом йоду, найбільш поширені неінфекційні недуги людства.

Види хвороб, зумовлених йодною недостатністю, мають тенденцію до урізноманітнення. Унаслідок цього щороку в Україні відкривається нова школа для дітей

із відставанням у розумовому розвитку. Дефіцит йоду є причиною 90 % випадків розвитку зоба, призводить до зниження репродуктивної функції, мертвонародження, порушення розумового й фізичного розвитку дітей і підлітків, сприяє поглинанню радіоактивного йоду при екологічних катастрофах [13].

Проте історично так склалося, що система охорони здоров'я при створенні була націлена не на профілактику захворювань дорослих і дітей, а в основному на їх лікування. Обмеженість лікарняно-профілактичних та санітарно-профілактичних закладів не дозволяє охопити все населення України профілактикою захворювань, у тому числі й недуг, пов'язаних із йодним дефіцитом [14].

Заходи первинної та вторинної профілактики, а також лікування початкових змін при йододефіцитних станах є досить простими та доступними, завдяки яким (провадження профілактичних програм на державному рівні щодо обов'язкового йодування солі) до 2017 року в більшості країн проблема дефіциту йоду вирішена. Однак до сьогодні в 19 країнах, серед яких і Україна, питання недостатнього споживання йоду залишається актуальним [14].

Це поряд із високою частотою тиреоїдної патології диктує необхідність активної участі в профілактиці та лікуванні йододефіцитних станів педіатрів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів, медичних сестер. Недостатньо організована система профілактики та природні умови Чернівецької області потребують проведення постійного моніторингу цієї проблеми з огляду на всесвітні рекомендації. Безперечно, найбільшою уваги заслуговують діти, адже вони визначають здоров'я нації.

Мета дослідження — проаналізувати соціально-гігієнічні фактори у школярів із йододефіцитного регіону.

Матеріали та методи

Проведене анкетування школярів (1973 особи) та батьків школярів (655 осіб) щодо соціального стану та освіти батьків, режиму дня й харчування, оздоровлення дітей під час канікул, інформованості батьків про стан здоров'я їх дітей та їх ставлення до якості надання медичних послуг в умовах сьогодення. Визначення забезпеченості організму дітей йодом проведене відповідно до сучасних рекомендацій ВООЗ методом йодурії. Обстежені 397 дітей віком 10–12 років із семи районів області методом випадкової вибірки. Для встановлення екскреції йоду методом випадкової вибірки визначена концентрація неорганічного йоду в разовій порції сечі в 197 дітей за допомогою тест-системи («Йод-тест», виробництво 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, розрахована в мкг/л. Проведений також розподіл рівня йодурії за ступенями тяжкості.

Список класу, який був наданий викладачем, використовували для надання кожній дитині особистого ідентифікаційного номера. Форма згоди батьків на обстеження, опитувальник для сім'ї та зразки сечі були зібрані й марковані відповідно до особистого ідентифі-

Таблиця 1. Показники вживання йодованої солі населенням Чернівецької області

Метод	Абс.	%
Анкетування (n = 655)	305	46,5
Скринінговий (n = 397)	133	33,5*

Примітка: * — $p < 0,05$.

каційного номера. Ендокринолог клінічно оглядав дітей на наявність ендемічного зоба, використовуючи стандартний метод пальпації. На основі стандартного опитувальника з кожною дитиною було проведене інтерв'ю.

Кожен зразок солі, отриманий із сім'ї (397) й місцевих торговельних закладів (109), був протестований за допомогою експрес-тесту (на зразок солі наносилося декілька крапель стандартного розчину. Якщо зразок солі забарвлювався у фіолетовий колір, він вважався йодованим, а за інтенсивністю забарвлення визначався вміст йоду).

Проби із торговельної мережі взяті сліпим методом. При зборі звертали увагу на термін придатності, умови зберігання солі в домашніх умовах.

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 р.) та позитивний висновок локальної комісії з біомедичної етики при Чернівецькій обласній дитячій лікарні (протокол № 8 від 14.02.2020).

Отримані 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 критеріїв, що відповідають $p < 0,05$. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма «Біостат».

Результати

У наш час в Україні для збагачення солі використовується йодат калію, який є більш стійкою сполукою, ніж йодид, що застосовувався раніше (дозволяє зберігати йодовану сіль протягом року й більше, не змінює смак і запах страв, може використовуватися при консервації продуктів). Безпека йодату калію підтверджена експертами ВООЗ ще у 1996 році. Крім того, в Україні постановою Кабінету Міністрів № 143 від 11 лютого 2004 року йодат калію був внесений до переліку харчових добавок, які дозволені до використання в харчових продуктах, чим також визнана безпека цієї речовини. Технології й рівень йодування солі в Україні відповідають міжнародним нормативам, завдяки чому понад 80 % виробленої солі експортується в країни ближнього й далекого зарубіжжя. Задекларований вміст йоду в солі має становити 40 ± 15 мкг/г, при середньодобовому

споживанні в їжу дорослим 10 г, а дитиною 6–7 г солі, з урахуванням закладених втрат при зберіганні (20 %) і приготуванні їжі (20 %).

За період 2000–2002 рр. нами вивчено анамнестично, а у 2017 році було проведено анкетування 456, у 2018 — 765, у 2019 — 655 батьків-респондентів щодо інформованості з проблеми йодного дефіциту. Установлено, що в період 2000–2002 рр. 86 % батьків не знали про проблему йодної недостатності в регіоні. Відповідно виявлявся і низький рівень споживання йодованої солі та йодованих продуктів у раціонах харчування дітей і дорослого населення (від 15 до 20 %). У 2017 році про проблему йодної недостатності не знали 56,1 %, а до 2019 року — 28,2 % батьків-респондентів.

Результати нашого дослідження встановили, що згідно з маркуванням на упаковці вся сіль, взята для аналізу, задовольняла вимогам за термінами придатності. Результати аналізу свідчать, що із 397 відібраних проб із домогосподарств у 133 (33,5 %) та у 45 (41,3 %) із 109 відібраних у закладах торгівлі визначена наявність йоду (табл. 1). Із 509 проб, промаркованих як «йодована сіль», тільки 35 % уміщують йод, а 65 % не задовольняють вимогам Держспоживстандарту України від 28 травня 2004 р. № 97.

Виявлена кореляційна залежність між попитом на йодовані продукти й рівнем інформованості населення про йододефіцитні стани й методи їх профілактики ($r = 0,84$).

При гігієнічній оцінці збалансованості харчового раціону дітей були виявлені істотні порушення, які можуть спричинити дефіцит йоду: підвищений вміст білків рослинного походження (від 106 до 135 %), жирів (106–132 %), вуглеводів (113–138 %) щодо добової норми; знижена кількість білків тваринного походження (32–45 %), вітамінів: А (50–71,4 %), В₆ (77,5–96,8 %) і С (60 %) щодо добової норми; нестача йоду й селену (58–76 і 36,6–85 % відповідно).

Визначення концентрації йоду в сечі дітей із різних районів проживання показало, що в більшості дітей екскреція йоду з сечею знижена. Медіана йодурії в обстеженій популяції загалом становить $58,1 \pm 3,2$ мкг/л, що, за критеріями ВООЗ, свідчить про наявність йодного дефіциту легкого ступеня. Частотний розподіл різних рівнів йоду в сечі дітей залежно від зони проживання поданий на рис. 1.

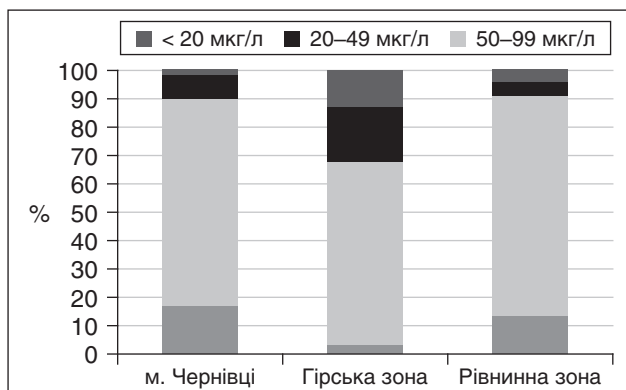


Рисунок 1. Розподіл різних рівнів йоду в сечі дітей залежно від зони проживання (%)

Обстеження мануально-пальпаторним методом показали значну частоту зоба серед дітей Буковини передпубертатного віку — 17,2 %. Тиреомегалія серед дітей референтної групи траплялася в 15,1 %. У різних клімато-географічних зонах частота зоба різна і становить у дітей, які проживають у гірській зоні, 25,3 %, значно нижча частота зоба 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. 2).

За результатами профілактичного огляду підлітків у більшості (300 із 397 обстежених, 75,5 %) були виявлені два і більше супутніх захворювання, зокрема, превалювала хронічна патологія верхніх дихальних шляхів (207, 52,21 %), у тому числі хронічний тонзиліт — 20,5 %, рецидивуючий бронхіт — 18,2 %, бронхіальна астма — 6,7 % та інші. Патологія серцево-судинної системи ідентифікована в 156 (39,3 %) обстежених дітей (пролапс мітрального клапана, вторинна кардіоміопатія, вегетосудинна дисфункція).

Результати обстеження дозволяють зробити висновок, що у школярів незалежно від статі реєстрували розвиток переважно трьох груп розладів на нозологічному рівні: астенічні органічні розлади, невротичні та афективні розлади. Серед психічних розладів переважав органічний емоційно-лабільний (астенічний) розлад — 37,3 % випадків. Розлади невротичного регістру виявлені у 27,8 % обстежених, явища соматоформно-вегетативної дисфункції — у 17,9 %. Зазначені відхилення з боку нервової системи були розцінені як наслідки раннього органічного ураження ЦНС у 19,3 % обстежених.

Обговорення

Важливе значення має також режим харчування. Згідно з директивами [16], ідеальним для дітей є п'ятиразовий прийом їжі протягом дня та дотримання піраміди харчування. Добову загальну енергетичність слід розподіляти протягом дня так: перший сніданок — приблизно 20 %, другий сніданок — приблизно 15 %, обід — близько 30 %, проміжний прийом їжі — приблизно 10 % і вечеря — приблизно 25 %. Дослідження показало, що 50 % респондентів намагаються дотримуватися триразового харчування, 4–5 разів упродовж доби харчується 25 % учнів, двічі — 20 %, один раз — 5,5 %. Відповідно, інтервал прийому їжі не менший ніж через 4–5 годин зафіксований у більшості опитуваних (75 %), тоді як у 25 % цей інтервал становить 6–7 годин і більше. Ніколи не снідають перед заняттями 15 % дітей, ще 25 % снідають дуже рідко. 31,7 % респондентів зазначили, що час їх останнього прийому їжі не пізніше 21.00, 45 % опитаних вечеряють не пізніше 23.00. Найбільшу кількість їжі учні споживають в обід (63,3 %), на вечерю — 26,7 %. Щоденно вживають перші страви лише 20 % респондентів, 80 % осіб не вживають перших страв частіше трьох разів на тиждень, із них 16,7 % — лише 1 раз на тиждень. Свіжі овочі і фрукти щодня в раціоні

33,3 % опитаних школярів, 3–4 рази на тиждень споживають овочі і фрукти 46,7 %, 1–2 рази на тиждень — 20 %. Щоденна кількість овочів та фруктів становить у 45 % випадків 100–200 г на добу, така ж кількість учнів їх споживає у кількості 200–300 г, ще 10 % — менше від 100 г, тоді як, за рекомендаціями ВООЗ, норма споживання овочів та фруктів становить не менше 400 г на добу. У перервах між уроками учні харчуються в основному печивом та здобними булочками (70 %), фастфудом — 15 %, шоколадом чи цукерками — 10 %, йогуртами чи фруктами — 5 %. Послугами шкільної їдальні для повноцінного харчування користуються не частіше 2–3 разів на тиждень 35 % респондентів, тоді як переважна більшість (65 %) не користуються їдальнею зовсім. Найчастіше з продуктів споживають освіжаючі напої (25 %), бутерброди (17 %), солодкі плиткі (16 %), картоплю фрі (15 %), готові десерти (14 %) та продукти, які можна гризти (13 %). Учні старших класів переважно харчуються малопоживними продуктами, що отримали назву «джанкфуд» («їжа-сміття»), це призводить до розвитку так званого прихованого голоду, дефіциту нутрієнтів, у першу чергу мінеральних речовин і вітамінів, спричинює розвиток хвороб обміну речовин організму. Так, опитування виявило, що з 1973 респондентів натуральними продуктами харчуються 15,7 %.

Ритм життя, розумові та психічні навантаження, дефіцит часу провокують вироблення таких форм поведінки, які більше орієнтовані на інші цінності, ніж турбота про власне здоров'я. А режим харчування є поки що невикористаним резервом поліпшення стану їх здоров'я.

Серед чинників соціального здоров'я особливе місце займає психологічний клімат у сім'ї, рівень педагогічної культури батьків. Оскільки первинним соціумом для дитини є сім'я, то саме в ній і формується соціальне здоров'я. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що на початковому етапі навчання діти можуть відчувати труднощі в адаптації, спричинені сімейними обставинами. Серед них основними є взаємини в сім'ї. Стиль сімейного виховання, характер дитини, рівень педагогічної культури батьків (медико-біологічних та здоров'язбережувальних знань) безпосередньо впливають на перебіг адаптаційного періоду навчання молодших школярів та їх подальшу соціалізацію. Наше дослідження виокремило в дітей із йододефіцитного регіону такі групи несприятливих факторів, що спричинюють розвиток йододефіцитних станів: 1) функціональні та органічні порушення стану здоров'я; 2) розвиток психосоматичних скарг (головні, абдомінальні болі, болі в ногах, у ділянці серця), що знижують якість

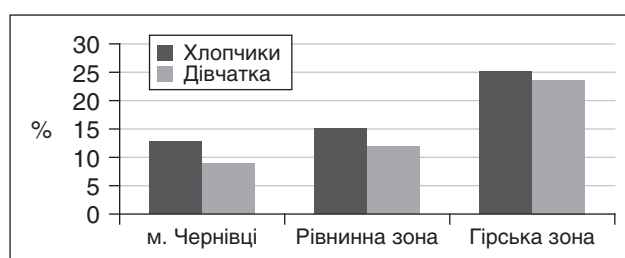


Рисунок 2. Частота зоба в дітей із різних географічних зон проживання

життя й навчання; 3) негармонійний стиль сімейного виховання, що змінює емоційний і психічний стан дитини. Ці фактори підсилюють негативний вплив дефіциту йоду на стан здоров'я школярів.

Отримані результати повною мірою узгоджуються з даними літератури про високу частоту проявів сполучнотканинної дисплазії серця в дітей із захворюваннями щитоподібної залози та роль тиреоїдної дисфункції в розвитку соматичної патології [17]. Також поширеною була й патологія травного тракту (306 осіб, 77 %), у структурі якої відзначалися функціональні розлади: дисфункція жовчовидільних шляхів (37,6 %), функціональна диспепсія (26,4 %), хронічний гастродуоденіт (24,9 %) та інші (11,4 %). Дана патологія характерна для дітей, які проживають в ендемічних зонах щодо йодного дефіциту, та зумовлена дисбалансом гіпофізарно-тиреоїдної системи, що співзвучно з результатами досліджень багатьох авторів [18–20].

Висновки

Погіршення стану здоров'я в шкільний період життя пов'язане з багатоконфакторним впливом негативних соціально-гігієнічних факторів (дефіцит йоду у навколишньому середовищі, порушення режиму і якості харчування школярів, несприятливий психологічний клімат у сім'ї). Низька поінформованість населення, реалізація на споживчому ринку йодованої солі, що не відповідає гігієнічним нормативам за вмістом йоду, низька мотивація до вживання йодованої солі на фоні йодного дефіциту навіть легкого ступеня є додатковим ризиком розвитку йододефіцитних станів у школярів Чернівецької області.

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

Список літератури

- Hirota T., Takahashi M., Adachi M., Nakamura K. *Pediatric health-related quality of life and school social capital through network perspectives*. *PLoS One*. 2020. 15(12). doi: 10.1371/journal.pone.0242670.
- Montoliu T., Hidalgo V., Salvador A. *Importance of Personality for Objective and Subjective-Physical Health in Older Men and Women*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. 17(23). 8809. doi: 10.3390/ijerph17238809.
- Birn A.E., Nervi L. *What matters in health (care) universes: delusions, dilutions, and ways towards universal health justice*. *Global Health*. 2019. 15(Suppl. 1). doi: 10.1186/s12992-019-0521-7.
- Loewenstein G., Price J., Volpp K. *Habit formation in children: Evidence from incentives for healthy eating*. *J. Health Econ*. 2016. 45. 47-54. doi: 10.1016/j.jhealeco.2015.11.004.
- Boyle M.H., Georgiades K., Duncan L., Comeau J., Wang L. 2014 Ontario Child Health Study Team. *The 2014 Ontario Child Health Study — Methodology*. *Can. J. Psychiatry*. 2019. 64(4). 237-245. doi: 10.1177/0706743719833675.
- Landrigan P.J., Miodovnik A. *Children's health and the environment: an overview*. *Mt Sinai J. Med*. 2011. 78(1). 1-10. doi: 10.1002/msj.20236.
- Sheffield P.E., Ujttewaal S.A.M., Stewart J., Galvez M.P. *Climate Change and Schools: Environmental Hazards and Resiliency*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. 14(11). 1397. doi: 10.3390/ijerph14111397.
- Nilsen F.M., Ruiz J.D.C., Tulve N.S. *A Meta-Analysis of Stressors from the Total Environment Associated with Children's General Cognitive Ability*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. 17(15). 5451. doi: 10.3390/ijerph17155451.
- Riojas-Rodríguez H., Quezada-Jiménez M.L., Zúñiga-Bello P., Hurtado-Díaz M. *Climate Change and Potential Health Effects in Mexican Children*. *Ann. Glob. Health*. 2018. 84(2). 281-284. doi: 10.29024/aogh.915.
- Prylypko V.A., Morozova M.M., Bondarenko I.V., Pelukh O.O., Ozerova Y.Y. *Ecological determinants in the formation of the population's attitude to the development of nuclear energy*. *Probl. Radiac Med. Radiobiol*. 2020. 25. 249-264. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-249-264.
- Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. *The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015*. *Problems of Endocrinology*. 2018. 64(1). 21-37. <https://doi.org/10.14341/probl9308> (in Russian).
- Mehran L., Khalili D., Yarahmadi S., Amouzegar A., Mojarad M., Ajang N., Azizi F. *Worldwide Recall Rate in Newborn Screening Programs for Congenital Hypothyroidism*. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2017. 15(3). e55451. doi: 10.5812/ijem.55451.
- Hatch M., Cardis E. *Somatic health effects of Chernobyl: 30 years on*. *Eur. J. Epidemiol*. 2017. 32(12). 1047-1054. doi: 10.1007/s10654-017-0303-6.
- Peters K.O., Tronko M., Hatch M., Oliynyk V., Terekhova G., Pfeiffer R.M., Shpak V.M. et al. *Factors associated with serum thyroglobulin in a Ukrainian cohort exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl Nuclear Plant*. *Environ. Res*. 2017. 156. 801-809. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.014.
- Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018. 14(2). 100-112. (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket9734>
- Gidding S.S., Dennison B.A., Birch L.L. et al.; American Heart Association. *Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners*. *Pediatrics*. 2006. 117(2). 544-59. doi: 10.1542/peds.2005-2374.
- Hassen H.Y., Beyene M., Ali J.H. *Dietary pattern and its association with iodine deficiency among school children in southwest Ethiopia; A cross-sectional study*. *PLoS One*. 2019 Aug 13. 14(8). e0221106. doi: 10.1371/journal.pone.0221106. PMID: 31408495. PMCID: PMC6692009.
- Knobel M. *Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters*. *J. Endocrinol. Invest*. 2016. 39. 357-373. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0391-7>
- Girma K., Nibret E., Gedefaw M. *The status of iodine nutrition and iodine deficiency disorders among school children in Metekel Zone, northwest Ethiopia*. *Ethiop. J. Health Sci*. 2014. 24(2). 109-16. doi: 10.4314/ejhs.v24i2.2.
- Kravchenko V.I., Medvedev B.K. *The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention*. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2018. 14(2). 111-118. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552 (in Ukrainian)

Отримано/Received 08.12.2020

Рецензовано/Revised 19.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

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

M. Bachu, MD, Assistant at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

T.V. Sorokman, M.I. Bachu

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Social and hygienic characteristics of children from the iodine deficiency region

Abstract. Background. Determining the social and hygienic patterns of children's health is an important scientific and methodological task of pediatrics, the solution of which makes it possible to manage health processes. Natural factors that affect health include iodine deficiency in environmental components. Nowadays in 19 countries, including Ukraine, the issue of iodine deficiency remains relevant. The purpose was to analyze social and hygienic factors in schoolchildren from the iodine deficiency region. **Materials and methods.** A survey of schoolchildren ($n = 1,973$) and their parents ($n = 655$) was conducted, we have examined 397 children aged 10–12 years from 7 districts of the Chernivtsi region. The concentration of inorganic iodine in a single urine portion was determined in 197 children, salt samples were tested using a rapid test. **Results.** In 2017, 56.1 % of parents-respondents did not know about the problem of iodine deficiency, and in 2019 — 28.2 %. Out of 397 salt samples taken from households, the presence of iodine was found in 133 (33.5 %) and 45 (41.3 %) of 109 samples taken from

trade establishments. Of 509 samples labeled as iodized salt, only 35 % contained iodine and 65 % did not meet the requirements. The hygienic assessment of the balance of children's diet revealed significant violations that may contribute to the development of iodine deficiency. Of 1,973 respondents, 15.7 % eat natural products. A disharmonious style of family upbringing dominated, which changes the emotional and mental state of a child. The median ioduria in the examined population is in general $58.1 \pm 3.2 \mu\text{g/l}$, the frequency of goiter among prepubertal children of Bukovinian region is 17.2 %. Two or more concomitant diseases, asthenic, neurotic and affective disorders were detected in 75.5 % of schoolchildren. **Conclusions.** Low public awareness, sale of iodized salt on the consumer market, which does not meet hygienic standards for iodine content, low motivation to use iodized salt on the background of iodine deficiency, even mild, are additional risk factors for iodine deficiency in schoolchildren of Chernivtsi region.

Keywords: children; ioduria; social and hygienic factors

Сорокман Т.В., Бачу М.И.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Социально-гигиеническая характеристика детей из йододефицитных регионов

Резюме. Актуальность. Определение социально-гигиенических закономерностей формирования здоровья детей является важной научно-методологической задачей педиатрии, решение которой дает возможность управлять процессами здоровья. К естественным факторам, влияющим на состояние здоровья, следует отнести дефицит йода в компонентах окружающей среды. К настоящему времени для 19 стран, среди которых и Украина, вопрос недостаточного потребления йода остается актуальным. **Цель:** проанализировать социально-гигиенические факторы у школьников из йододефицитных регионов. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование школьников (1973 человека) и родителей школьников (655 человек), обследованы 397 детей в возрасте 10–12 лет из 7 районов Черновицкой области. Определена концентрация неорганического йода в разовой порции мочи 197 детей, протестированы образцы соли с помощью экспресс-теста. **Результаты.** В 2017 году о проблеме йодной недостаточности не знали 56,1 %, а в 2019 — 28,2 % родителей-респондентов. Из 397 отобранных проб соли из домохозяйств в 133 (33,5 %) и в 45 (41,3 %) из 109 отобранных проб соли на предприятиях торговли определено наличие йода. Из 509 проб соли, промарки-

рованных как «йодированная соль», только 35 % содержат йод, а 65 % образцов не отвечают требованиям. При гигиенической оценке сбалансированности пищевого рациона детей были выявлены существенные нарушения, которые могут способствовать развитию дефицита йода. Натуральными продуктами питаются 15,7 % детей. Доминирует негармоничный стиль семейного воспитания, который меняет эмоциональное и психическое состояние ребенка. Медиана йодурии в обследованной популяции в целом составляет $58,1 \pm 3,2 \text{ мкг/л}$, частота зоба среди детей Буковины допубертатного возраста — 17,2 %. У 75,5 % школьников обнаружены два и более сопутствующих заболевания, астенические, невротические и аффективные расстройства. **Выводы.** Низкая осведомленность населения, реализация на потребительском рынке йодированной соли, не соответствующей гигиеническим нормативам по содержанию йода, низкая мотивация к употреблению йодированной соли на фоне йодного дефицита даже легкой степени является дополнительным риском развития йододефицитных состояний у школьников Черновицкой области.

Ключевые слова: дети; йодурия; социально-гигиенические факторы

До ювілею академіка Любомира Антоновича Пирого

1 березня 2021 року наукова громадськість та інтелігенція України з почуттям гордості урочисто відзначили видатну подію — 90-річний ювілей академіка Національної академії медичних наук, члена-кореспондента Національної академії наук України, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії в галузі науки і техніки, провідного ученого-нефролога України, відомого і поза її межами, Любомира Антоновича Пирого.

Народився Любомир Антонович 1 березня 1931 року в м. Рогатині (на той час — Станіславського воєводства Речі Посполитої (Польща), а сьогодні — Івано-Франківської області України), у хліборобській родині. До 1939 року закінчив 2 класи «Рідної школи». Дитиною пережив злигодні Другої світової війни в складних соціально-політичних обставинах Галичини.

У 1948 році закінчив з медаллю десятирічну середню школу в Рогатині, а в 1954 році закінчив з відзнакою Львівський медичний інститут. Свій трудовий шлях почав практичним лікарем курорту Моршин. Уже з перших років праці лікар Л.А. Пиріг виявив нахил до наукової діяльності, підготував низку публікацій у медичних журналах, у тому числі опублікував дві книжки про Моршинський курорт. Потяг до наукової діяльності привів майбутнього вченого до навчання в аспірантурі на кафедрі терапії Київського інституту вдосконалення лікарів і (згодом) відділу клінічної фармакології Українського інституту клінічної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска (1958–1961), де під керівництвом відомого клініциста професора А.Л. Міхньова у 1962 році Л.А. Пиріг успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТГ і кортизоном».

У 1962–1973 роках Л.А. Пиріг працював асистентом, доцентом кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця, з 1973 до 2002 року — керівником клініки терапевтичної нефрології Київського НДІ урології та нефрології (Інституту урології та нефрології НАМН України), у 1976–1990 роках, крім того, поєднував практичну роботу з обов'язками заступника директора з наукової роботи цього ж інституту. З 1966 р. Л.А. Пиріг розпочинає глибокі наукові дослідження в галузі нефрології під керівництвом професора А.П. Пелешука, а в 1978 році завершує та успішно захищає докторську дисертацію на тему «Еволюція гострого і хронічного гломерулонефрити-



ту». У блискучій праці він обґрунтував концепцію клінічної еволюції гломерулонефриту, опрацював клінічну класифікацію цього захворювання з виділенням гіпертензивної стадії і науково довів потребу санаторно-курортного лікування й реабілітації хворих на хронічний гломерулонефрит та осіб після перенесеної трансплантації нирок у кліматичних санаторіях Південного берега Криму, заклавши таким чином основи нефрокуртології. У 1988 р. Л.А. Пирігу присвоєно вчене звання професора, у 1991 р. він був обраний членом-кореспондентом НАН України, а в 1993 р. — академіком АМН України.

Л.А. Пиріг — високоосвічений, гуманний і талановитий клініцист із постійним прагненням до удосконалення й просування нових методів обстеження й лікування хворих. У 1995 році за його ініціативою відкрита кафедра нефрології при Київському інституті удосконалення лікарів (сьогодні — Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика), яку він очолював з 1995 до 2010 року. З 2010 р. і дотепер Л.А. Пиріг — професор кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

У творчому доробку ювіляра понад 560 наукових публікацій (з них близько 30 посібників, монографій, довідників) з питань нефрології, гастроентерології, курортології, організації медичної допомоги, історії української медицини, української медичної термінології, біоетики.

Три доктори медичних наук й 21 кандидат медичних наук з гордістю називають Л.А. Пирога своїм учителем.

Любомир Антонович Пиріг проводив значну організаційну роботу серед лікарської громадськості. Як головний нефролог Міністерства охорони здоров'я (1979–1993) він заклав основи організації й розвитку нефрологічної допомоги в Україні, став ініціатором створення й президентом Української асоціації нефрологів (1982–2007), а з 2007 року є її почесним президентом. Під його керівництвом організовано й проведено низку семінарів для терапевтів і нефрологів усіх областей України, перші два з'їзди нефрологів України, 13 всеукраїнських науково-практичних конференцій з питань нефрології.

З кінця 80-х років ХХ сторіччя Любомир Антонович Пиріг активно залучається до громадської роботи (Товариство української мови, Народний рух України). У 1990–1994 рр. — народний депутат Верховної Ради України від Рогатинського виборчого округу, у парламенті очолює підкомісію зі збереження генофонду нації і надзвичайних ситуацій, входить до складу Народної Ради — групи депутатів національно-демократичного спрямування. Будучи депутатом, ініціював створення Державної програми «Збереження генофонду населення України», уперше організував і провів дві наукові конференції з проблем демографії України, конференції «Медицина і українська культура», «Історія української медицини».

За ініціатиби професора Л.А. Пирога і завдяки його особистим гігантським організаційним зусиллям в Україні в 1990 р. було створене Всеукраїнське лікарське товариство (ВУЛТ), у 1990–2007 рр. Любомир Антонович — президент і почесний президент ВУЛТ, а з 2000 року саме завдяки діловим якостям і плідній співпраці з творчою і науковою діаспорою, зокрема Українським лікарським товариством Північної Америки, очолив Світову федерацію українських лікарських товариств (СФУЛТ). За сприяння професора Л.А. Пирога в рамках діяльності ВУЛТ і СФУЛТ в Україні було відновлено видання медичного часопису «Українські медичні вісті» (1997 р.), у регулярних випусках якого публікуються матеріали з'їздів Товариства, тези й статті практичних лікарів і науковців з України й зарубіжжя.

Заслугує на відзначення активність професора Л.А. Пирога на ниві медичної публіцистики (понад 200 публікацій). У своїх статтях він висвітлює стан охорони здоров'я, демографічну ситуацію в Україні, тернисті шляхи реформи охорони здоров'я нашої держави, питання біоетики, становище української мови в суспільстві та сфері медицини, обстоює загальнолюдську й професійну гідність українського лікаря, лікаря — громадянина та патріота. Частина його публікацій, інтерв'ю, спогадів зібрана в книзі «Медицина і українське суспільство» (Київ, 1998).

Любомир Антонович Пиріг був членом Громадської ради МОЗ України, радником президента Академії медичних наук України, членом вченої ради і спеціалізованої вченої ради НМАПО ім. П.Л. Шупика, членом

вченої ради Інституту енциклопедичних досліджень НАН України, редакцій і редакційних рад низки медичних наукових журналів і газет, редколегії «Енциклопедії сучасної України», членом президії і головою медичної секції Товариства «Україна-Світ», Комітету з біоетики НАН України, членом президії Правління Івано-Франківського земляцтва в Києві.

Професор Л.А. Пиріг — автор численних публікацій і виставкових експозицій з філателістичної україніки, близько 25 років був членом редакційно-художньої ради Державного комітету зв'язку, членом редколегії журналу «Філателія України».

Багатогранна діяльність академіка Любомира Антоновича Пирога за великі заслуги в розвитку охорони здоров'я, багаторічну плідну науково-педагогічну, громадсько-політичну діяльність вшанована численними державними та іншими суспільними нагородами: орденами «Знак пошани» (1986), князя Ярослава Мудрого V ст. (2007), Святого Рівноапостольного князя Володимира Великого III ступеня, Почесними грамотами МОЗ України, Кабінету Міністрів, Верховної ради України, президії НАН, НАМН України, Київського міського голови, Українського лікарського товариства Північної Америки (1989), численними грамотами СФУЛТ, ВУЛТ, Департаменту охорони здоров'я МОЗ України.

Академік Л.А. Пиріг нагороджений Хрестом Пантелеймона Цілителя, медалями адміністрації Івано-Франківської області «За заслуги перед Прикарпаттям», НАН України «За наукові досягнення», президії НАМН України, М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я».

Серед нагород академіка — знак «Відмінник охорони здоров'я», три дипломи Національної медичної премії, грамоти, подяки Президента України, дипломи, відзнаки численних громадських і релігійних організацій.

Крім вищезазначеного, важливими віхами життя, професійної і суспільно-громадської діяльності доктора Л.А. Пирога стали: присвоєння почесного звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (1992 р.), призначення у 2000 р. членом Комісії з розробки Концепції розвитку гуманітарної сфери в Україні при Президенті України та призначення того ж року заступником голови Українського міжнародного комітету з питань науки і культури при НАНУ.

Успішний шлях Л.А. Пирога від практичного лікаря до видатного вченого, гуманного лікаря й чудового педагога став можливим завдяки яскравому таланту, феноменальній працездатності, високій відповідальності, великій вимогливості до себе, високій принциповості, безмежній відданості справі боротьби за здоров'я людини. Пошана й шанобливість, якими оточений академік Л.А. Пиріг, — свідчення й визнання його професійних досягнень, відданості своїй справі, далекоглядності та того, що його життя й робота йдуть на благо людства.

Пишаючись тим, що істинний інтелігент, палкий поборник української національної ідеї академік Любомир Пиріг є постійним автором публікацій у «Міжнародному ендокринологічному журналі», і вітаючи його зі славним ювілеєм, бажаємо ще багато-багато років творчого життя і людського щастя.

Редакційна колегія «Міжнародного ендокринологічного журналу» ■



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.



Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



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



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

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

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

КРАЇН

25 50

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250 500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000 100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA


XII Міжнародний медичний форум
 ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

20–22 квітня 2021 року
 ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
 Київська область, с. Березівка
 вул. Амстердамська, 1


X Ювілейний міжнародний медичний конгрес
 впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України


II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини


Міжнародний форум менеджмент в охороні здоров'я


X Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Охорона здоров'я України за рік пандемії випробувала свою систему повною мірою, кожен медичний фахівець відчув особливу необхідність своєї праці, та вся медична галузь побачила свої можливості.

Наслідки коронавірусної хвороби змінюють світ, змушують адаптуватися до реалій сьогодення, корегуючи пріоритети та змінюючи вектори свого розвитку. Саме тому замість очікування невизначеної стабільності ми вирішили змінюватися. Подія, що 11 років поспіль збирає медичних фахівців з усієї України та зарубіжжя на одному майданчику, отримує нове життя!

2021 рік для Міжнародного медичного форуму — рік нового формату, рік значних оновлень та дванадцята зустріч, яка відбудеться **20–22 квітня** для розвитку медичної галузі України! Відтепер медфорум буде проходити в сучасному виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться в Київській області, с. Березівка, вул. Амстердамська, 1, та має все необхідне для безпечної та продуктивної зустрічі фахівців.

Захід проводиться за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Співорганізатор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Генеральний партнер форуму — CANON.

До підготовки заходу долучаються профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, медичні академії післядипломної освіти, вищі медичні навчальні заклади. Форум підтримують ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

Міжнародний медичний форум включає насичену наукову програму та спеціалізовані виставки, де можна обмінятися досвідом та підвищити кваліфікацію; ознайомитись із новинками медичного та лабораторного обладнання, протестувати його та ознайомитись з особливостями практичного застосування в роботі.

Відвідувачі: представники органів влади, керівники закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директори та їх заступники, завідувачі лабораторіями, учні й лікарі різних спеціальностей, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Експозиція учасників медичного форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

На **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICA-EXPO** буде представлений повний спектр медичного та лабораторного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне та діагностичне обладнання;
- обладнання, технології й витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- комплексне забезпечення медичних лабораторій;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація й дезінфекція;
- спецодяг та засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- естетична медицина, пластична хірургія: професійне обладнання, матеріали та технології;
- інформаційні та телекомунікаційні технології для медичних закладів.

На **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO** презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

У рамках науково-практичної програми медфоруму — **X ювілейного Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці. Основними напрямками конгресу є: організація й управління охороною здоров'я, приватна медицина, радіологія, сімейна медицина, терапія, кардіологія, неврологія, медицина невідкладних станів та медицина катастроф, хірургія, травматологія та ортопедія, фізична терапія та медична реабілітація, онкологія, акушерство і гінекологія, фармація та багато інших.

Традиційно під час форуму працюватимуть освітні школи й майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст.

Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, затвердженого НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я» — професійна платформа для конструктивного діалогу й обміну досвідом представників органів

влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу.

Захід проводиться з метою здобуття нових практичних знань для налагодження процесу управління та адаптації до нових реалій в умовах реформування галузі.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, де відвідувачі зможуть почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками, постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу три дні поспіль відбуватимуться науково-практичні заходи, де спеціалісти в галузі лабораторних досліджень почують актуальну інформацію від експертів, обмінюються досвідом із колегами, підвищать свою кваліфікацію. Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, і фахівці лабораторної справи отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації.

X ювілейна Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі та дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на форум!
<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnij/>

До зустрічі 20–22 квітня 2021 року за адресою:

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київська область, с. Березівка, вулиця Амстердамська, 1
(організаторами передбачений регулярний трансфер у дні форуму від станції метро «Житомирська»).

3 питань участі у виставках:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

3 питань участі у конгресах:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64
E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

N.O. Abramova¹, N.V. Pashkovska¹, N.I. Stankova², M.S. Khangarot³
¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

³ Government Hospital Harsore, Degana Nagour, India

Clinical case of gestational diabetes insipidus

Abstract. *Diabetes insipidus is a rare endocrinological disease and occurs in 2–4 per 100,000 pregnancies. Diagnosis of gestational diabetes insipidus is very difficult because it develops against the background of physiological mechanisms that accompany pregnancy: thirst threshold decreases leading to polydipsia and plasma osmolarity decreases causing hypotonic polyuria. Understanding of pathophysiology of the disorder is very important for further management of these vulnerable patients. A 32-year-old patient at 36 weeks of gestation, primigravida, was referred to an endocrinologist with complaints of polyuria (6.5 l/day), nocturia — up to 5 times, severe polydipsia. At 12 weeks of gestation, there was a risk of abortion for prevention of which the patient received progesterone 100 mg intravaginally twice a day until 34 weeks. She has a history of subacute thyroiditis, with no family history of endocrine pathology. Physical examination revealed a decrease in skin turgor, blood pressure 110/85 mm Hg. Heart rate 115 bpm, weight 71 kg (body mass index 26.9 kg/m²). The patient was at high risk of developing preeclampsia. Laboratory data: analysis of urine according to Zimnitsky: volume per day — 6.8 l, specific gravity in portions: 1.012; 1.008; 1.010; 1.005; 1.012; 1.014; 1.010. Total blood count, total urine test, serum sodium and potassium, liver function tests, level of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, thyroid peroxidase antibodies and morning free cortisol level were normal. The patient was administered desmopressin 10 µg intranasally twice daily. Six weeks after delivery, desmopressin was stopped and she had no further evidence of polyuria, polydipsia or nocturia.*

Keywords: *diabetes insipidus; pregnancy; gestational diabetes insipidus*

Introduction

Diabetes insipidus is a rare endocrinological disease and occurs in 2–4 per 100,000 pregnancies [1, 2]. It develops at the end of the second-third trimester of pregnancy and remits spontaneously 4–6 weeks after birth [3]. However, some physiological mechanisms, which accompany pregnancy, can complicate the timely diagnosis of this disease that poses a threat to the mother and foetus [4].

Therefore, a clear understanding of the mechanisms of development, knowledge of the clinical picture and proper diagnosis and treatment are extremely important.

Case presentation

A 32-year-old patient at 36 weeks of gestation, primigravida, was referred to an endocrinologist with complaints of polyuria (6.5 l/day), nocturia — up to 5 times, severe polydipsia. At 12 weeks of gestation, there was a risk of abortion for prevention of which the patient received progesterone 100 mg intravaginally twice a day until 34 weeks. The patient has a history of subacute thyroiditis, with no family history of endocrine pathology.

Physical examination revealed a decrease in skin turgor, blood pressure 110/85 mm Hg. Heart rate was 115 bpm, weight 71 kg (body mass index 26.9 kg/m²). The patient was at high

risk of developing preeclampsia. Laboratory data: analysis of urine according to Zimnitsky: volume per day — 6.8 l, specific gravity in portions: 1.012; 1.008; 1.010; 1.005; 1.012; 1.014; 1.010. Serum sodium was 141 mmol/l (135–145), potassium 3.8 mmol/l (3.5–5.0), urea 2.4 mmol/l (2.5–8.3), creatinine 42 µmol/l (44–110), serum morning cortisol 7.6 µg/dl (6.2–19.4), thyroid-stimulating hormone 2.75 mEq/l, free thyroxine 14.7 pmol/l (10.5–20.0), thyroid peroxidase antibodies 32 IU/ml, glucose 4.2 mmol/l and HbA1c 5.1 %. Bilirubin, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, albumin, uric acid, creatinine and general blood and urine tests were within normal limits. Thyroid ultrasound was without any remarkable changes.

The patient was treated with desmopressin 10 µg intranasally twice daily.

In this treatment, her daily diuresis decreased to 2.5 l, urine analysis according to Zimnitsky: specific gravity in portions: 1.016; 1.012; 1.025; 1.018; 1.020; 1.022; 1.018.

The pregnancy ended at 41 weeks by caesarean section due to the lack of progressive cervical dilatation, a boy was born with a 1-min Apgar score of 6.

The patient stopped taking vasopressin 4 weeks after delivery. Daily diuresis at 6 weeks postpartum was 2.1 l, serum potassium, serum sodium were within normal ranges.

Discussion

In pregnant women, some physiological processes make diagnosis of diabetes insipidus very difficult: thirst threshold decreases leading to polydipsia and plasma osmolarity decreases causing hypotonic polyuria [5].

Few mechanisms lead to the development of gestational diabetes insipidus but all are caused by decreased vasopressinase activity. Decreased vasopressin level leads to aggravation of hypotonic polyuria [6].

Vasopressinase is produced by trophoblasts and leads to a significant reduction of vasopressin level since the end of the second trimester and aggravates with the development of pregnancy. That's why this disorder is diagnosed at this period.

Some cases of preeclampsia that are characterised by acute fatty liver of pregnancy or other liver diseases may lead to decreased degradation of vasopressinase in liver leading to same disorder.

Hypertrophy or hyperplasia of the adenohypophysis may develop during pregnancy, which may compress the posterior pituitary with decreased release of vasopressin.

During pregnancy, there is an increase of hormones that are antagonists of vasopressin: corticosteroids, progesterone and thyroxine. Concomitant diseases, which are characterised by increased production of these hormones, have to be excluded.

Understanding of pathophysiology of the disorder is very important for further management of these vulnerable patients. Differential diagnosis with central and nephrogenic diabetes insipidus and diabetes mellitus is mandatory.

It is made by analysing clinical history, evaluating the concentrating ability of kidneys by Zimnitsky test, fasting blood sugar, HbA1c, sodium, potassium, calcium level in the blood, glomerular filtration rate, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, cortisol, thyroid-stimulating hormone and thyroxine concentrations, ultra-

sound examination of the liver and kidneys and by the response to desmopressin [6].

Patients should be administered a high amount of free water orally and in severe cases intravenously because of their inability to concentrate urine that may lead to dehydration and hyponatremia. In mild cases, diet with increased amount of water and decreased sodium chloride intake is sufficient, but more commonly the prescription of L-deamino-arginine vasopressin (desmopressin) is necessary. Desmopressin is a vasopressin analogue with changed amino-terminal that makes it resistant to vasopressinase. It has no maternal or fetal side effects, so can be used for the treatment of gestational diabetes insipidus [3].

Conclusions

Diagnosis of gestational diabetes insipidus is very difficult because develops against the background of physiological mechanisms that accompany pregnancy.

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

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

Patient consent. Informed consent was obtained from the patient.

Author contribution statement. Pashkovska N.V., Abramova N.O. and Stankova N.I. were involved in the care of this patient and in the production of the manuscript. Mahendra Singh Khangarot was involved in data collection and presentation.

References

1. Chong P.L., Pisharam J., Abdullah A., Chong V.H. Gestational diabetes insipidus. *QJM*. 2019. 112(2). 123–124. doi: 10.1093/qjmed/hcy252.
2. Diaz-Perez R. Pathophysiological mechanisms for the development of gestational diabetes insipidus. *J. Clin. Invest. Stud.* 2018. 1(2). 3–3. doi: 10.15761/JCIS.1000112.
3. Kondo T., Nakamura M., Kitano S., Kawashima J., Matsumura T., Ohba T., Yamaguchi M. et al. The clinical course and pathophysiological investigation of adolescent gestational diabetes insipidus: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2018. 18(1). 4. doi: 10.1186/s12902-018-0234-6.
4. Marques P., Gunawardana K., Grossman A. Transient diabetes insipidus in pregnancy. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2015. 2015. 150078. doi: 10.1530/EDM-15-0078. Epub 2015 Sep 23.
5. Quigley J., Shelton C., Issa B., Sripada S. Diabetes insipidus in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2018. 20. 41–48. doi: 10.1111/tog.12450.
6. Sum M., Fleischer J.B., Khandji A.G., Wardlaw S.L. Pitfall in the diagnosis of diabetes insipidus and pregnancy. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017. 2017. 7879038. doi: 10.1155/2017/7879038. Epub 2017 Jul 27.

Received 14.12.2020

Revised 05.01.2021

Accepted 12.01.2021 ■

Information about authors

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

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

Stankova N.I., MD, Endocrinologist of Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: stankova.ni@gmail.com

Mahendra Singh Khangarot, MD, Government Hospital Harsore, Degana Nagour, India; e-mail: Mahendrasingh918@gmail.com

Абрамова Н.О.¹, Пашковська Н.В.¹, Станкова Н.І.², Хангарот М.С.³

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», м. Чернівці, Україна

³ Government Hospital Harsore, Degana Nagour, India

Клінічний випадок гестаційного нецукрового діабету

Резюме. Нецукровий діабет належить до рідкісних ендокринологічних захворювань і трапляється в 2–4 пацієнток на 100 000 вагітностей. Діагностика гестаційного нецукрового діабету доволі складна, оскільки він розвивається на тлі фізіологічних процесів, які супроводжують вагітність: поріг спраги знижується, що призводить до полідипсії, зменшується й осмолярність плазми, спричиняючи гіпотонічну поліурію. Розуміння патологічної фізіології захворювання дуже важливе для подальшого ведення цих пацієнток. Наводиться опис клінічного випадку. 32-річна жінка на 36-му тижні гестації, перша вагітність, була направлена на консультацію до ендокринолога зі скаргами на поліурію (6,5 л/добу), ніктурію — до 5 разів, виражену полідипсію. На 12-му тижні існував ризик переривання вагітності, з приводу чого пацієнтка отримувала 100 мг прогестерону інтравагінально до 34 тижнів. В анамнезі підгострий тиреоїдит. Сімейний анамнез з боку ендокринної патології не об-

тяжений. Під час фізикального обстеження виявлені зниження тургору шкіри, артеріальний тиск 110/85 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 115 уд/хв, маса тіла 71 кг (індекс маси тіла 26,9 кг/м²). Пацієнтка перебувала в групі високого ризику розвитку преєклампсії. Лабораторні дані: аналіз сечі за Зимницьким: обсяг на добу — 6,8 л, питома вага в порціях: 1,012; 1,008; 1,010; 1,005; 1,012; 1,014; 1,010. Загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, вміст натрію та калію в сироватці крові, функції печінки, рівень тиреотропного гормону, вільного тироксину, антитіл до тиреоїдної пероксидази та вільного кортизолу вранці — без патологічних змін. Пацієнтці призначили десмопресин по 10 мкг інтраназально двічі на день. Через 6 тижнів після пологів прийом десмопресину було припинено, подальших ознак поліурії, полідипсії або ніктурії не відзначалося.

Ключові слова: нецукровий діабет; вагітність; гестаційний нецукровий діабет

Абрамова Н.О.¹, Пашковская Н.В.¹, Станкова Н.И.², Хангарот М.С.³

¹ Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

² ОКНП «Черновицкий областной эндокринологический центр», г. Черновцы, Украина

³ Government Hospital Harsore, Degana Nagour, India, Индия

Клинический случай гестационного несахарного диабета

Резюме. Несахарный диабет принадлежит к редким эндокринологическим заболеваниям и встречается у 2–4 пациенток на 100 000 беременностей. Диагностика несахарного диабета беременных довольно сложна, поскольку он развивается на фоне физиологических процессов, сопровождающих беременность: снижается порог жажды, что приводит к полидипсии, уменьшается и осмолярность плазмы, вызывая гипотоническую полиурию. Понимание патологической физиологии заболевания очень важно для дальнейшего лечения этих пациенток. Приводится описание клинического случая. 32-летняя женщина на 36-й неделе гестации, первая беременность, была направлена на консультацию к эндокринологу с жалобами на полиурию (6,5 л/сут), никтурию — до 5 раз, выраженную полидипсию. На 12-й неделе существовал риск прерывания беременности, по поводу чего пациентка получала 100 мг прогестерона интравагинально до 34 недель. В анамнезе подострый тиреоидит. Семейный анамнез со стороны эндокринной патологии неотягощен.

Во время физикального обследования выявлено снижение тургора кожи, артериальное давление 110/85 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 115 уд/мин, вес 71 кг (индекс массы тела 26,9 кг/м²). Пациентка была в группе высокого риска развития преэклампсии. Лабораторные данные: анализ мочи по Зимницкому: объем в сутки — 6,8 л, удельный вес в порциях: 1,012; 1,008; 1,010; 1,005; 1,012; 1,014; 1,010. Общий анализ крови, общий анализ мочи, содержание натрия и калия в сыворотке крови, функции печени, уровень тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе и утреннего свободного кортизола — без патологических изменений. Больной назначили десмопресин по 10 мкг интраназально дважды в день. Через 6 недель после родов прием десмопрессина был прекращен, дальнейших признаков полиурии, полидипсии или никтурии не отмечалось.

Ключевые слова: несахарный диабет; беременность; гестационный несахарный диабет

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

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

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

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

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

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

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

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

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

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ		
301068	Акромегалия и гигантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскина. — 152 с.	162,00
301100	Акромегалия и гигантизм: монография / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк и др. — 132 с.	100,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г.	160,00
301105	Арифметика диабетики или арифметика здоровья / С.А. Чумак. — 48 с.	50,00
301144	Аутоиммунная тиреоидная патология / Гончарова О.А. — 212 с.	120,00
301081	Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.	251,00
301143	Больовий попереково-крижовий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.	120,00
301097	Гирсутизм / Соболева Е.Л. — 52 с.	60,00
301030	Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.	105,00
301093	Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. — 440 с.	230,00
301003	Ендокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.	100,00
301094	Ендокринологія. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.	219,00
301070	Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.	439,00
301130	Заболевания щитовидной железы / Мкртумян А. — 128 с.	187,00
301019	Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — 496 с.	236,00
301124	Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2012. — 80 с.	70,00
301139	Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра / Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. — 192 с.	80,00
301058	Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
301059	Конспект эндокринолога. Часть 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
301066	Конспект эндокринолога. Часть 3: Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301077	Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301136	Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І. Нікберг. — 208 с.	66,00
301051	Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.	50,00
301111	Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом / Никберг И.И. — 544 с.	150,00

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

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

ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
T01287	Актуальні питання гінекології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Горбунова О.В.	300,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	230,00
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю.П. — 348 с.	160,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01265	Актуальні питання геронтології і гериатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	80,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	80,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В., Мечев Д.С. — 208 с.	120,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. — 128 с.	50,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01210	Атлас клинической медицины. Внешние признаки болезней: руководство / Томилов А.Ф. — 176 с.	702,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01199	Боли в животе / Ивашкин В.Т. — 112 с.	238,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М.Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова. — 879 с.	289,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А. — 672 с.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01064	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ / Т.Р. Харрисон. — 415 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00

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



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

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



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

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

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



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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**