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

International journal of endocrinology

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

ZASLAVSKY Publishing house

www.mif-ua.com

Том 17, № 2, 2021

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2

Том 17, № 2, 2021
МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- ***Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії*** [1-3]
- ***Берлітіон® 600 капсули не містять лактозу у складі*** [3]
- ***Вироблено в Німеччині*** [1-3]

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 КАПСУЛИ[1-3]. **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 Берлітіон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01. **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 Берлітіон® 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 Берлітіон®. **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 Берлітіон® 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

UA_BeL_01-2020_V1_Press.
Затверджено 21.01.2020

Йодомарин®

калію йодид

ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЙОДУ №1 в Україні**

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності [1, 2]
- у період годування груддю [1, 2]
- у дорослих та дітей [1, 2]

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та у спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату
ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

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

** Згідно з даними роздрібного аудиту системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код З10З3С за період січень – листопад 2020 р. UA_Jod_04-2021_V1_Press. Матеріал затверджено 12.02.2021.

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

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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, № 2, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Українка 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

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

journals.uran.ua

Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 17, № 2, 2021

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

Передплатний індекс: 94553

ZASLAVSKY Publishing house

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 22.04.2021 р., протокол № 8

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 14,42
Тираж 3 000 прим. Зам. 2021-iej-114.

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

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

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

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

Головний редактор
***Паньків Володимир Іванович** (Київ)*

Науковий редактор
***Бойчук Тарас Миколайович** (Чернівці)*

Заступники головного редактора
***Тронько Микола Дмитрович** (Київ)*
***Маньковський Борис Микитович** (Київ)*
***Prof. Zimmet Paul** (Мельбурн, Австралія)*

Мовний редактор
***Зелінська Наталія Борисівна** (Київ)*

Редактор статистичних даних
***Сергієнко Вікторія Олександрівна** (Львів)*

Редактор з наукової етики
***Пашковська Наталія Вікторівна** (Чернівці)*

Менеджер-редактор
***Ончул Лариса** (Реклінгаузен, Німеччина)*

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)
Большова О.В. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)
Вернигородський В.С. (Вінниця)
Власенко М.В. (Вінниця)
Генделека Г.Ф. (Одеса)
Гончарова О.А. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)
Іващук О.І. (Чернівці)
Караченцев Ю.І. (Харків)
Кирилюк М.Л. (Київ)
Козаков О.В. (Харків)
Комісаренко Ю.І. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)
Кравченко В.І. (Київ)
Кравчун Н.О. (Харків)
Лучицький Є.В. (Київ)
Мітченко О.І. (Київ)
Пасєчко Н.В. (Тернопіль)
Перцева Н.О. (Дніпро)
Поворознюк В.В. (Київ)
Полторак В.В. (Харків)
Резніков О.Г. (Київ)
Сергієнко О.О. (Львів)
Сіренко Ю.М. (Київ)
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Соколова Л.К. (Київ)
Товкай О.А. (Київ)
Урбанович А.М. (Львів)
Хижняк О.О. (Харків)
Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Алімов А.В. (Ташкент, Республіка Узбекистан)
Дєдов І.І. (Москва, Російська Федерація)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)
Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Prof. Holick M. (Бостон, США)
Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Prof. Papanas N. (Александруполіс, Греція)
Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)

Відповідальні секретарі
***Павлуник Іван Іванович** (Чернівці)*,
***Паньків Іван Володимирович** (Чернівці)*

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

Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal

Specialized reviewed practical-scientific journal of endocrinology

Volume 17, № 2, 2021

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

Subscription index: 94553 (in Ukraine)

ZASLAVSKY Publishing house

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» (22.04.2021, Protocol № 8)

In Ukrainian and English

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

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 14,42
Circulation 3000. Order 2021-iej-114.

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 Pankiv *(Kyiv)*

Science Editor
Taras Boychuk *(Chernivtsi)*

Deputy Editor-in-Chief
Mykola Tronko *(Kyiv)*
Boris Mankovsky *(Kyiv)*
Prof. P. Zimmet *(Melbourne, Australia)*

Language Editor
Natalia Zelinska *(Kyiv)*

Statistical Editor
Victoria Serhiyenko *(Lviv)*

Research Integrity Officer
Natalia Pashkovska *(Chernivtsi)*

Managing Editor
Larisa Onchul *(Recklinghausen, Germany)*

Editorial Board

Bobyriova L.Ye. (Poltava)
Bolshova O.V. (Kyiv)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)
Vernyhorodskyi V.S. (Vinnytsia)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)
Gendeleka H.F. (Odesa)
Goncharova O.A. (Kharkiv)
Didushko O.M (Ivano-Frankivsk)
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)
Mitchenko O.I. (Kyiv)
Pasiechko N.V. (Ternopil)
Pertseva N.O. (Dnipro)
Povorozniuk V.V. (Kyiv)
Poltorak V.V. (Kharkiv)
Reznikov O.H. (Kyiv)
Sergienko O.O. (Lviv)
Sirenko Yu.M. (Kyiv)
Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk)
Sokolova L.K. (Kyiv)
Tovkai O.A. (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)

Executive secretaries
Ivan Pavlunyk *(Chernivtsi)*,
Ivan Pankiv *(Chernivtsi)*

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

Звернення головного редактора 11

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 11

Оригінальні дослідження

Satilmis Bilgin, Burcin Meryem Atak Tel, Tuba Taslamacioglu Duman, Ozge Kurtkulagi, Gizem Bakir Kahveci, Tugrul Sagdic, Gulali Aktas
Комплаєнс до лікування левотироксином хворих на гіпотиреоз під час пандемічної ери SARS-CoV-2 13

Фурманова О.В., Куликовська А.В., Попова В.В., Зак К.П., Тронько М.Д.
Імунофенотип лімфоцитів крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням 18

Царик І.О., Пашковська Н.В.
Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих 26

Джунь Я.Ю., Маньковський Г.Б., Руденко Н.М.
Аналіз віддалених результатів комплексного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із прediабетом та явним цукровим діабетом 31

Original Researches

Satilmis Bilgin, Burcin Meryem Atak Tel, Tuba Taslamacioglu Duman, Ozge Kurtkulagi, Gizem Bakir Kahveci, Tugrul Sagdic, Gulali Aktas
Compliance to levothyroxine treatment of the patients with hypothyroidism during SARS-CoV-2 pandemic era 13

O.V. Furmanova, A.V. Kulikovska, V.V. Popova, K.P. Zak, M.D. Tronko
Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes and normal body weight and obesity 18

I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska
Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults 26

Ya.Yu. Dzhun, G.B. Mankovsky, N.M. Rudenko
Analysis of long-term outcomes of comprehensive treatment for coronary heart disease in patients with prediabetes and overt diabetes mellitus 31

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

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 смертності[5]
- Низький ризик розвитку диспепсії[4, 6]
- **Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%[7]**

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

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

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

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

MERCK acino

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

VIVERE
Клініка нейроімунології

Від мрії до надії

Перша в Україні клініка сучасної діагностики та лікування нейроімунологічних захворювань

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

www.viverecliniс.com

м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б

Дутка Р.Я., Чмир Н.В., Леонт'єва З.Р., Федечко Й.М.
Діагностична та прогностична цінність гормональних показників, ліпідного спектра та ультрасонографічних параметрів міокарда при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу 37

R.Ya. Dutka, N.V. Chmyr, Z.R. Leontieva, Y.M. Fedechko
Diagnostic value of hormonal, lipid and ultrasonographic myocardial parameters in metabolic syndrome complicated by chronic coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus 37

Практикуючому ендокринологу

Цубанова Н.А., Чернявські Е.С.
Ефективне й безпечне вирішення проблем грудного вигодовування натуропатичним засобом Мамолакт 46

Бобрик М.І., Резніченко В.М., Сідорова І.В.
Чи покращує стандартизація імуноаналізів ведення й безпеку пацієнта із цукровим діабетом? 57

To Practicing Endocrinologists

N.A. Tsubanova, E.S. Cherniavski
Effective and safe solution to breastfeeding problems using naturopathic agent Mamolact 46

M.I. Bobryk, V.M. Reznichenko, I.V. Sidorova
Does immunoassay standardization improve the management and safety of a patient with diabetes mellitus? 57

Огляд літератури

Кравченко В.І., Товкай О.А., Раков О.В., Тронько М.Д.
Епідеміологія автоімунного тиреоїдиту 61

Шідловський В.О., Шідловський О.В., Кравців В.В.
Вплив автоімунного тиреоїдиту на органи й системи організму (огляд літератури) 70

Корсак Ю., Никитюк Л.А.
Діагностика, клінічне значення та лікування вузлів щитоподібної залози 80

Рыбаков С.И.
Инсиденталома надпочечника: что это такое? Часть 1 85

Яргин С.В.
Раннее назначение инсулина при сахарном диабете 2-го типа: плюсы и минусы 94

Literature Review

V.I. Kravchenko, O.A. Tovkay, O.V. Rakov, M.D. Tronko
Epidemiology of autoimmune thyroiditis 61

V.O. Shidlovskyi, O.V. Shidlovskyi, V.V. Kravtsiv
The effect of autoimmune thyroiditis on the organs and systems of the body (a literature review) 70

Yu. Korsak, L. Nykytiuk
Diagnosis, clinical importance and management of thyroid nodules 80

S.I. Rybakov
Adrenal incidentaloma: what is it? Review 1 85

S.V. Jargin
Timely insulin administration in type 2 diabetes mellitus: pros and cons 94

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.
Цукровий діабет
і артеріальна гіпертензія 100

V.O. Serhiyenko, O.O. Serhiyenko
Diabetes mellitus
and arterial hypertension 100

Клінічний випадок

Черенько С.М., Боднар М.Р.,
Глаголєва А.Ю.
Неповоротний гортанний нерв,
обумовлений аномальним ходом
правої підключичної артерії
(arteria lusoria), у пацієнтки
з рецидивуючим папілярним
тиреоїдним раком:
перший в Україні документований
клінічний випадок 114

Clinical Case

S.M. Cherenko, M.R. Bodnar,
A.Yu. Glagoleva
Non-recurrent laryngeal nerve,
caused by aberrant
right subclavian artery
(arteria lusoria), in a female patient
with recurrent papillary
thyroid carcinoma:
the first well-illustrated
clinical case in Ukraine 114

Лист в редакцію

Прудиус П.Г., Поляк Р.О.,
Дідук О.О., Прудиус В.Є.
Досвід застосування апарату
вакуумної терапії V-02
та вакуумного масажу
в лікуванні ліподистрофій 121

Letter to the Editor

P.H. Prudius, R.O. Poliak,
O.O. Diduk, V.Ye. Prudius
The experience of using
the vacuum therapy machine V-02
and vacuum massage
in the treatment of lipodystrophy 121

Ювілеї

До 50-річчя професора
Ольги Аркадіївни Гончарової 123

Jubilee

To the 50th anniversary of the professor
Olha Arkadiivna Honcharova 123

International Journal of Endocrinology

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230562

Шановні читачі!

Вторгнення нового коронавірусу SARS-CoV-2 і розвиток вірусного захворювання під назвою COVID-19 — безпрецедентний виклик людству, що постав перед глобалізованим світом.

Найбільш уразливими виявилися люди із цукровим діабетом (ЦД) внаслідок особливостей стану імунної системи та імунної відповіді на вірусну атаку, високої активності вірусу за умов гіперглікемії, наявності коморбідності й ожиріння, які часто супроводжують перебіг ЦД.

Пацієнти із ЦД мають у 3–4 рази вищі ризики госпіталізації, ускладненого перебігу захворювання й несприятливих наслідків нової коронавірусної інфекції порівняно з людьми без діабету. Найістотнішими чинниками ризику тяжчого перебігу захворювання й летальних випадків COVID-19 у хворих на ЦД є незадовільна компенсація діабету (глікований гемоглобін понад 9 %), вік понад 65 років, наявність ожиріння. Тому постають питання стосовно доцільності проведення вакцинації від COVID-19 хворим із ЦД 1-го і 2-го типів та більш рідкісними варіантами діабету (крім гестаційного діабету). Вакцинацію проти COVID-19 слід проводити людям, які не мають медичних протипоказань, за їх добровільною згодою. Показання до проведення вакцинації — профілактика нової коронавірусної інфекції (COVID-19)

у дорослих віком від 18 років. До пріоритетних груп хворих щодо проведення вакцинації належать пацієнти з множинними судинними ускладненнями, коморбідними серцево-судинними захворюваннями. Протипоказання — це стан реципієнта, який підвищує ризик серйозної небажаної реакції. Обережність при проведенні вакцинації означає, що хворому показана вакцинація, але потрібне додаткове спостереження після її проведення для запобігання небажаній реакції.

Загальними протипоказаннями до вакцинації залишаються: гіперчутливість до будь-якого компонента вакцини або вакцини, що містить аналогічні компоненти; тяжкі алергічні реакції в анамнезі; тяжкі поствакцинальні ускладнення (анафілактичний шок, генералізовані алергічні реакції, судомний синдром, температура понад 40 °С тощо) після введення першого компонента вакцини є протипоказанням для введення другого компонента вакцини; гострі інфекційні й неінфекційні захворювання, загострення хронічних захворювань (у цих випадках вакцинацію проводять через 2–4 тижні після одужання або ремісії); вагітність і період грудного вигодовування; вік до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних про ефективність і безпеку). Додаткові протипоказання щодо вакцинації хворих на ЦД: гострі ускладнення ЦД (діабетичний кетоацидоз, гіперосмолярний гіперглікемічний стан, молочнокислий ацидоз, тяжка гіпоглікемія).

З обережністю при проведенні вакцинації слід підходити до пацієнтів з вираженою декомпенсацією ЦД. Вакцинацію не проводять пацієнтам, які мають дані про підтверджене перенесене захворювання COVID-19 або про наявність антитіл класів M і/або G. Рішення про проведення вакцинації приймається лікарем після загального огляду пацієнта з вимірюванням температури тіла (у разі, якщо температура перевищує 37 °С, вакцинацію не проводять), після підписання інформованої згоди пацієнта.

Безумовно, проведення вакцинації не звільняє хворого на ЦД від необхідності дотримання всіх заходів індивідуального захисту в громадських місцях (носіння масок, рукавичок, дезінфекції рук, дотримання рекомендованої соціальної дистанції).

Очевидно, необхідні клінічні дослідження з оцінки результатів вакцинації на когорті пацієнтів із ЦД.

Коронавірусна інфекція впливає на реальну клінічну практику. Практично всі органи й системи страждають від COVID-19. На віртуальному конгресі ENDO-2021 за участю понад 7300 зареєстрованих учасників обговорювалися й різні аспекти негативного впливу COVID-19 на щитоподібну залозу (ЩЗ), зокрема зміни функціональних тиреоїдних тестів у пацієнтів, госпіталізованих з приводу коронавірусної пневмонії. У дослідженні, проведеному M.C. Granda (Мілан) під час пандемії (березень — квітень 2020 р.) на півночі Італії, було встановлено, що в 15,2 % пацієнтів, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, спостерігалися супресивні концентрації тиреотропного гормону на тлі підвищеного вмісту вільного T_4 (і без нього) порівняно з 1,3 % пацієнтів цього ж відділення у 2019 році. Більшість хворих були чоловічої статі (64,3 %). На тлі лікування COVID-19 симптоми тиреотоксикозу зникли, однак автоантитіла до щитоподібної залози залишалися негативними. Хоча жоден пацієнт не повідомляв про біль у ділянці шиї, у всіх відзначалися дифузні або фокально виражені гіпоехогенні ділянки при ультразвуковому дослідженні, що свідчить про атипову, безболісну форму підгострого тиреоїдиту. У таких пацієнтів спостерігався нормальний рівень лейкоцитів і знижений вміст лімфоцитів, що відповідає інфекції COVID-19, на відміну від лейкоцитозу, який зазвичай спостерігається при класичному підгострому тиреоїдиті. Гіпотеза про те, що SARS-CoV-2 може інфікувати й пошкоджувати клітини ЩЗ, викликаючи апоптоз, підтверджується повідомленнями про ураження ЩЗ під час епідемії SARS 2002–2003 року. Недавнє дослідження показало високий рівень експресії ангіотензинперетворювального ферменту 2 у ЩЗ.

Традиційне вітання читачам з одного з найзагадковіших і найдивніших місць Буковини — колишньої радіолокаційної станції «Памір», розташованої на вершині гори Томнатик неподалік від румунського кордону. Радянські військові в 1959 році облюбували висоту 1565 м для сканування повітряного простору. Для цього звели 5 великих бетонних куполів, які здалеку нагадують гриби-дощовики, а в них розмістили антени сантиметрового діапазону й висотоміри. Секретний військовий об'єкт розміщувався у горах не просто так. Поблизу проходить кордон з Румунією. У розпал холодної війни із західним світом СРСР збудував військову станцію, що повинна була забезпечувати радіолокацію величезної території — від турецького узбережжя до Балтійського моря. Для свого часу конструкція станції була новаторською, але й досі «Памір» вражає своєю масштабністю і занедбаністю одночасно. Усе військове начиння з куполів забрали ще 30 років тому, залишилося лише велетенське параболічне дзеркало в найбільшій з бетонних куль — радіолокаційна антена, що колись визначала азимут і дальність повітряних засобів. Сьогодні територією покинутого військового об'єкта прогулюються хіба поодинокі туристи, ну, і тварини також тут часті гості.

Бажаю нашим авторам і шановним читачам втілювати в життя найсміливіші задуми. Бережімо себе, своїх близьких, друзів і колег! Сьогодні ми особливо маємо стати підтримкою 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

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
/Original Researches/

UDK 616.441-008.64;616.98-036-07-08:578.834.11 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230563

Satilmis Bilgin, Burcin Meryem Atak Tel, Tuba Taslamacioglu Duman, Ozge Kurtkulagi, Gizem Bakir Kahveci, Tugrul Sagdic, Gulali Aktas
Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

Compliance to levothyroxine treatment of the patients with hypothyroidism during SARS-CoV-2 pandemic era

Abstract. ***Background.*** *Hypothyroidism requires treatment with levothyroxine (L-T4) to keep patients euthyroid. The rate of hospital admissions for chronic conditions decreased during COVID-19 era. We aimed to observe whether hospital admissions of the patients with hypothyroidism decreased during COVID-19 compared to the same time period in 2019. We also aimed to find out the rate of treatment compliance in subjects with hypothyroidism during pandemic era.* ***Materials and methods.*** *This cross-sectional study was performed on patients who applied to Internal Medicine Department of Abant Izzet Baysal University Hospital, and who received L-T4 replacement therapy due to hypothyroidism. 108 hypothyroidism patients were included in the study with their consent forms. The patients were divided into 2 groups according to the treatment compliance; either as compliant or incompliant patients.* ***Results.*** *The last TSH level of compliant group was significantly lower than incompliant group ($p < 0.001$). The last fT4 level of the compliant group was significantly higher than that of the incompliant group ($p = 0.04$). The median of the LT-4 treatment used irregularly was 35 (10–90) days in incompliant group and was 0 (0–0) days in compliant group ($p < 0.001$). The number of irregularly L-T4 used days was significantly positively correlated with last TSH value ($r = 0.564$, $p < 0.001$), and negatively correlated with last FT4 value ($r = –0.492$, $p < 0.001$). Mean corpuscular volume (MCV) of the compliant and incompliant groups were 85 (69.1–97.5) fL and 89 (66–96.6) fL, respectively ($p = 0.03$). Retrospective nature and relatively small study population are two main limitations of our study.* ***Conclusions.*** *Compliance to treatment is very important to achieve euthyroid hormone levels in patients with hypothyroidism during COVID-19 pandemic. Elevated MCV levels could predict incompliance to treatment in hypothyroidism.*

Keywords: *hypothyroidism; levothyroxine; compliance; thyroid stimulation hormone*

Introduction

Hypothyroidism is characterized with elevated thyroid stimulation hormone (TSH) and decreased free thyroxine (FT4) levels [1]. Subclinical and overt hypothyroidism is defined with a TSH level of 4.5–9.9 mU/L and higher than 10 mU/L, respectively [2, 3]. The incidence of the disease increases with age and is more common in women [4]. Causes of primary hypothyroidism include autoimmunity, drug use which impairs thyroid functions, radioiodine therapy, and elderly individuals who do not have a history of thyroid surgery [5, 6].

Thyroid stimulating hormone (TSH) is secreted from the pituitary gland and the TSH level and FT4 level are inversely proportional to the logarithm [7]. The slightest change in serum FT4 level can result in significant changes in the TSH level [8]. The laboratory reference range is generally defined as within the 95% confidence limits of a population with normal thyroid hormone tests. In some sources, the lower limit of TSH is stated as 0.2–0.4 mU/L and the upper limit as 2.4–4.2 mU/L [7, 8].

When the diagnosis of hypothyroidism is confirmed, levothyroxine (L-T4) treatment is initiated and should be continued for lifelong [9, 10]. Abnormal TSH levels are associated with an increased risk of cardiovascular disease [2, 3, 11, 12]. L-T4 is one of the most used drugs in the world [13]. Treatment with L-T4 should be individualized to keep patients euthyroid. Reference ranges may differ in different societies [14]. After the patients became euthyroid with

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

For correspondence: Gulali Aktas, M.D., Prof., Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Golkoy, 14200, Bolu, Turkey; e-mail: draliaktas@yahoo.com; contact phone: +903742534656

L-T4 replacement therapy, TSH and FT4 levels should be checked every 6–12 months and hormone levels should be kept in the reference range [2, 3]. The treatment is individualized by dose adjustment with L-T4 replacement therapy. It is well tolerated by patients and compliance is generally very good [2, 3, 15].

The rate of hospital admissions for chronic conditions decreased during COVID-19 era [16, 17]. Therefore, we aimed to observe whether hospital admissions of the patients with hypothyroidism decreased during COVID-19 compared to the same time period in 2019. We also aimed to find out the rate of treatment compliance in subjects with hypothyroidism during pandemic era. Finally, we studied possible laboratory indicators of treatment incompliance in this population.

Methods

Study population

This cross-sectional study was performed on patients who applied to Internal Medicine Department of Abant Izzet Baysal University Hospital, and who received L-T4 replacement therapy due to hypothyroidism. Ethics committee approval of the institution was obtained (Decision No: 2020/205). 108 hypothyroidism patients were included in the study with their consent forms. Patients who applied to internal medicine clinics with medication, hypothyroidism control and/or other complaints, who were known to have a diagnosis of hypothyroidism before and who received L-T4 replacement therapy for at least 1 year were included in the study. Patients using L-T4 for less than 1 year, patients with a diagnosis Hashimoto's thyroiditis but not using L-T4, patients using L-T4 incompliantly before pandemic period, patients with hyperthyroidism, acute thyroiditis, subacute thyroiditis, Riedel thyroiditis, patients with thyroid malignancy, pregnant women, who take L-T4 after a meal were excluded from the study (14 patients).

In our country, starting from March 2020 of SARS-CoV-2 to occur, due to the fear of being infected with the coronavirus patients in 2020 March, April and May were asked if they compliantly use the L-T4 replacement therapy. The patients were divided into 2 groups according to the treatment compliance; either as compliant or incompliant patients.

Laboratory analyses

General characteristics (age, sex, height, weight), chronic diseases and medications and laboratory data of the participants, including TSH, FT4, white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LYM), eosinophil count (EOS), hemoglobin (Hb), hematocrit (HTC), mean corpuscular volume (MCV), red cell distribution width (RDW), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), blood urea, serum creatinine and glomerular filtration rate were recorded. Height and weight of the patients were measured, and BMI was calculated by weight (kg)/height (m^2) formula.

Statistical analyses

All data were analyzed by SPSS software (SPSS 16.0 for Windows, IBM Co., Chicago, IL, USA). Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the distribution of study parameters between the groups. Comparison of homogeneous parameters was performed by independent samples t test and expressed as Mean ± SD while non-homogeneous parameters were compared by Mann-Whitney U test and expressed as Median (Min-max). The Chi-Square Test was used to compare categorical variables between the groups and these variables were expressed as percentage. The correlation between study variables were evaluated by Pearson's correlation analysis test. Statistical significance was set on a *p* value lower than 0.05.

Results

The number of admissions with a diagnosis of hypothyroidism between March to May in 2020 was 159 and was significantly reduced compared to the same time period in 2019, which was 504 means that nearly 69 % reduced. After exclusion criteria applied, a total of 94 subjects; 65 (69.14 %) in compliant and 29 (30.86 %) in incompliant group were included to the study. 82 of subjects were women and 12 were men. 57 (88 %) of the compliant subjects were women and 8 (12 %) of them were men, while 25 (86 %) of the incompliant subjects were women and 4 (14 %) were men (p = 0.84). The ages of compliant and incompliant groups were 54 (19–87) and 46.5 (19–68), respectively (p = 0.049).

Daily L-T4 doses in compliant and incompliant groups were 100 (25–300) mcg and 100 (25–150) mcg (p = 0.52). The initial TSH level of the compliant group was 1.17 (0.01–100) mIU/L and was significantly lower than that of the incompliant group (3.9 (0.05–40) mIU/L) (p < 0.001). The initial fT4 level of the compliant group (1.03 (0.7–1.45) ng/dl) was significantly higher than that of the incompliant group (0.93 (0.62–1.32) ng/dl) (p = 0.024). The last TSH level of compliant group was 1.19 (0.01–10.4) mIU/L and significantly lower than incompliant group (6.56 (0.76–100) mIU/L) (p < 0.001). The last fT4 level of the compliant group was 1.12 (0.68–1.65) ng/dl and was significantly higher than that of the incompliant group (0.89 (0.55–1.27) ng/dl) (p = 0.04). The median of the LT-4 treatment used irregularly was 35 (10–90) days in incompliant group and was 0 (0–0) days in compliant group (p < 0.001).

Neutrophil count of the compliant and incompliant groups was 4.07 (1.76–9.73) k/mm^3 and 4.17 (2.82–6.44) k/mm^3, respectively (p = 0.049). Lymphocyte count of the compliant and incompliant groups were 2 (0.86–4.08) k/mm^3 and 2.36 (0.9–3.29) k/mm^3, respectively (p = 0.02). Mean corpuscular volume (MCV) of the compliant and incompliant groups were 85 (69.1–97.5) fL and 89 (66–96.6) fL, respectively (p = 0.03). Hb, Hct, PLT, WBC, EOS, RDW, PDW, MPV, blood urea, creatinine and glomerular filtration rate of the compliant and incompliant groups were not statistically different (p > 0.05 for all).

The number of irregularly L-T4 used days was significantly positively correlated with last TSH value ($r = 0.564$, $p < 0.001$), and negatively correlated with last FT4 value ($r = -0.492$, $p < 0.001$). The last TSH level higher than 1.84 mIU/L has 90 % sensitivity and 71 % specificity in detecting treatment incompliance (Fig. 1). Moreover, the last FT4 level higher than 0.96 ng/dl has 81 % sensitivity and 69 % specificity in detecting treatment compliance (Fig. 2).

Sixty of 65 (92.3 %) subjects in compliant group were reached euthyroid level and 5 (7.7 %) remained hypothyroid, while 9 of 29 (31 %) subjects in incompliant group reached euthyroid level and 20 (69 %) remained hypothyroid ($p < 0.001$).

Discussion

Striking results of present study are: a) the number of the hospital admissions of the patients with hypothyroidism was significantly reduced in 2020 compared to the same time period in 2019; b) both the initial and the last TSH levels were lower in compliant group compared to the incompliant group; c) both the initial and the last FT4 levels were higher in compliant group compared to the incompliant group; d) MCV, neutrophil and lymphocyte counts were significantly lower in compliant group compared to the incompliant group; e) significantly more subjects reached euthyroid hormone levels in compliant group compared to the incompliant group.

The fear of being infected with novel coronavirus, SARS-CoV-2, is the main obstacle for the mediocre admissions of the patients with chronic conditions. Authors observed the admissions to dermatology clinic during April and May in 2019 and compared to the admissions in the same time period in 2020 in a novel study from China and reported that admissions in 2020 were nearly 61 % reduced compared to the admissions in 2019 [18]. Moreover, A.B. Silva et al. studied the subjects with obstructive pyelonephritis before and during COVID-19 pandemic and reported that subjects during COVID-19 era presented to the healthcare facilities later, have higher rates of perirenal abscess and other complications and stayed in hospital longer than the subjects before pandemic [19]. Authors studied the effects of COVID-19 on cardiovascular mortality and cardiac catheterization activity in Germany and concluded that catheterization activities were decreased and cardiovascular mortality was incremented during lockdown of the country [20]. In another study, it has been reported that hospital admissions due to cardiovascular events were significantly reduced during COVID-19 outbreak [21]. Emergency admissions to the trauma services were also reduced by 26–37 % as reported in a study from United Kingdom [22]. The rate of the admissions due to trauma during March-April 2019 and compared to the rates in same time period in 2020 in Ireland and a 40 % reduction in 2020 has been found [23]. In 2020, hospital admissions in March and April were reduced down to the 23 % of the admissions observed in January and February in Malta [24]. In present study, we found that hospital admissions due to hypothyroidism were 69 % decreased in 2020 compared to the same time period in 2019.

Medicare seek is not negligible for all causes of hospital admissions. For instance, hospital admission is inevitable for patients with severe cardiovascular or neurovascular conditions. Hospital admissions due to myocardial infarction and stroke was remained unchanged while admissions due to unstable angina pectoris and heart failure were reduced

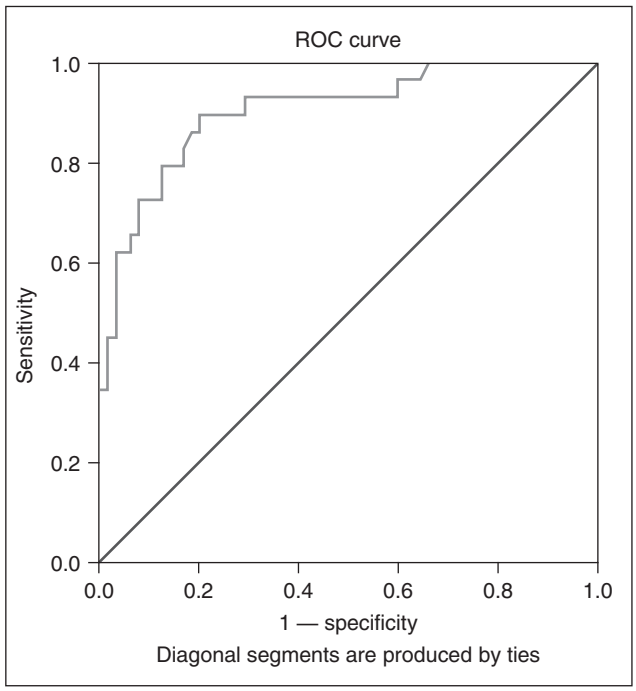


Figure 1. The ROC curve of last TSH value in predicting incompliant users

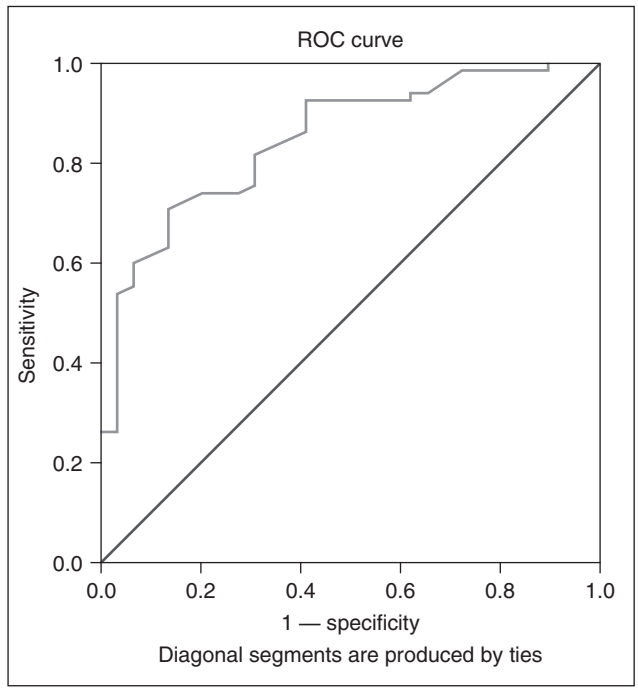


Figure 2. The ROC curve of last fT4 value in predicting compliant users

during COVID-19 pandemic as reported in a recent study from Germany [21]. Since severe clinical picture related to the hypothyroidism is rare, admissions of the patients with hypothyroidism were reduced sharply in pandemic era in our study.

Adherence to the treatment has pivotal role in the success of the management of the chronic diseases. Therefore, these conditions are well controlled in patients with treatment compliance. More patients were compliant to the treatment in well controlled hypertension group compared to the poorly controlled hypertension group in a recent analysis [25]. Indeed, in present study, less subjects reached euthyroid hormone levels in incompliant group compared to the compliant group. Moreover, TSH levels were lower and FT4 levels were higher in compliant group compared to the incompliant subjects in present report. These laboratory results could be the reflection of inadequate adherence to the LT4 treatment.

The MCV levels were lower in compliant group than those in incompliant group. Hypothyroidism is associated with macrocytosis [26]. Incompliant group were tender to remain hypothyroid than compliant group in present study. Therefore, MVC levels could be detected higher in this group compared to compliant subjects. Neutrophil and lymphocyte counts were also lower in compliant group than incompliant patients. However, it is unclear whether these laboratory results were coincidental or caused by an underlying hematopoiesis mechanism, which should be elucidated.

Retrospective nature and relatively small study population are two main limitations of our study. However, to the best of our knowledge, this is the first study in literature analyzed admissions of the hypothyroid patients during COVID-19 pandemic and association between treatment compliance and reaching euthyroid hormone levels.

In conclusion, we think that compliance with treatment is very important to achieve euthyroid hormone levels in patients with hypothyroidism during COVID-19 pandemic. Moreover, elevated MCV levels could predict incompliance with treatment in hypothyroid subjects.

References

1. McDermott M.T. Hypothyroidism. Ann. Intern. Med. 2020. 173(1). ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202007070.

2. 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.

3. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012. 379. 1142-1154. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60276-6.

4. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res. 2019. 12. 2. doi: 10.1186/s13044-019-0063-3.

5. Ingoe L., Phipps N., Armstrong G., Rajagopal A., Kamali F., Razvi S. Prevalence of treated hypothyroidism in the community: analysis from general practices in north-East England with implications for the United Kingdom. Clin. Endocrinol. 2017. 87. 860-864. doi: 10.1111/cen.13440.

6. Brown S.J., Bremner A.P., Hadlow N.C., Feddema P., Leedman P.J., O'Leary P.C. et al. The log TSH-free T4 relationship in a community-based cohort is nonlinear and is influenced by age, smoking and thyroid peroxidase antibody status. Clin. Endocrinol. 2016. 85. 789-796. doi: 10.1111/cen.13107.

7. Razvi S., Bhana S., Mrabeti S. Challenges in Interpreting Thyroid Stimulating Hormone Results in the Diagnosis of Thyroid Dysfunction. J. Thyroid. Res. 2019. 2019. 4106816. doi: 10.1155/2019/4106816.

8. Fitzgerald S.P., Bean N.G. Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. Temperature (Austin). 2018. 5(4). 380-389. doi: 10.1080/23328940.2018.1513110.

9. Hennessey J.V., Espaillat R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. Int. J. Clin. Pract. 2018. 72(2). e13062. doi: 10.1111/ijcp.13062.

10. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., Cooper D.S. et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014. 24(12). 1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.

11. Taylor P.N., Razvi S., Pearce S.H., Dayan C.M. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. 98(9). 3562-71. doi: 10.1210/jc.2013-1315.

12. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. 98. 3584-3587. doi: 10.1210/jc.2013-2760.

13. Cerqueira C., Knudsen N., Ovesen L., Laurberg P., Perrild H., Rasmussen L.B., Jørgensen T. Doubling in the use of thyroid hormone replacement therapy in Denmark: association to iodization of salt? Eur. J. Epidemiol. 2011. 26(8). 629-35. doi: 10.1007/s10654-011-9590-5.

14. Hoermann R., Midgley J.E. TSH Measurement and Its Implications for Personalised Clinical Decision-Making. J. Thyroid Res. 2012. 2012. 438037. doi: 10.1155/2012/438037.

15. Chen Y., Tai H.Y. Levothyroxine in the treatment of overt or subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. Endocr. J. 2020. 67(7). 719-732. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0583.

16. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F. et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. N. Engl. J. Med. 2020. 383. 88-89. doi: 10.1056/NEJMc2009166.

17. Mafham M.M., Spata E., Goldacre R. et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. Lancet. 2020. 396. 381-389. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31356-8.

18. Zhang Y., Wen J., Alamgir M., Xie J., Jing H., Fang M., Wang J. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on inpatient dermatology: a multicentre study from Hubei, China. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2021. 35(3). e179-e181. doi: 10.1111/jdv.17041.

19. Silva A.B., Freschi G., Carrera R.V., Astolfi R.H., Berti F.F., Gattas N., Meller A. COVID-19 pandemic impact on clinical outcomes of patients with obstructive pyelonephritis. Int. Urol. Nephrol. 2020 Nov 21. 1-7. doi: 10.1007/s11255-020-02708-3.

20. Nef H.M., Elsässer A., Möllmann H., Abdel-Hadi M., Bauer T., Brück M., Eggebrecht H. et al.; CoVCAD — Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular mortality and catherization activity during the lockdown in central Germany: an observational study. Clin. Res. Cardiol. 2021. 110(2). 292-301. doi: 10.1007/s00392-020-01780-0.

21. Stöhr E., Aksoy A., Campbell M., Al Zaidi M., Öztürk C., Vorloeper J. et al. Hospital admissions during Covid-19 lock-down in Germany: Differences in discretionary and unavoidable cardiovascular events. PLoS ONE. 2020. 15(11). e0242653. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242653

22. Karia M., Gupta V., Zahra W. et al. The effect of COVID-19 on the trauma burden, theatre efficiency and training opportunities in a district general hospital: planning for a future outbreak. Bone & Joint Open. 2020. 1. 494-499. doi: 10.1302/2633-1462.18.bjo-2020-0074.r1.

23. Fahy S., Moore J., Kelly M. et al. Analysing the variation in volume and nature of trauma presentations during COVID-19 lockdown in Ireland. Bone & Joint Open. 2020. 1. 261-266. doi: 10.1302/2046-3758.16.bjo-2020-0040.r1.

24. Grech V., Borg D., Agius S., Scherb H. Sharp decline in acute and elective hospital attendances and admissions due to COVID-19 in Malta (Q1 2020) — A population-based study. Early Hum. Dev. 2020. 105250. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105250.

25. Atik F., Aktas G., Kocak M.Z., Erkus E., Savli H. Analysis of the Factors Related to the Blood Pressure Control in Hypertension. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2018. 28(6). 423-426. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.423.

26. Erdogan M., Kösenli A., Ganidagli S., Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. Endocr. J. 2012. 59(3). 213-20. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0096.

Received 16.01.2021
Revised 25.02.2021
Accepted 02.03.2021

Information about authors

Satilmis Bilgin, MD, Assistant Professor, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0003-2811-0052
Burcin Meryem Atak Tel, MD, Assistant Professor, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0003-4201-9757
Tuba Taslamacioglu Duman, MD, Assistant Professor, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0002-3836-2125
Ozge Kurtkulagi, MD, Assistant Professor, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0002-4162-5563
Gizem Bakir Kahveci, MD, Assistant Professor, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0003-4520-4085
Tugrul Sagdic, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0003-3174-3606
Gulali Aktas, MD, Professor, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; https://orcid.org/0000-0001-7306-5233

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.
Author contributions: *Burcin Meryem Atak Tel*, *Satilmis Bilgin* and *Gulali Aktas* — designed the study; *Gizem Bakir Kahveci*, *Tugrul Sagdic* and *Ozge Kurtkulagi* — performed obtaining literature knowledge; *Tuba Taslamacioglu Duman*, *Burcin Meryem Atak Tel* and *Gulali Aktas* — performed statistical analyses; *Gulali Aktas*, *Tugrul Sagdic* and *Satilmis Bilgin* — wrote the manuscript; *Gizem Bakir Kahveci*, *Ozge Kurtkulagi* and *Tuba Taslamacioglu Duman* — performed critical review of the first draft.
Funding: none received.

Satilmis Bilgin, Burcin Meryem Atak Tel, Tuba Taslamacioglu Duman,
Ozge Kurtkulagi, Gizem Bakir Kahveci, Tugrul Sagdic, Gulali Aktas
Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

Комплаєнс до лікування левотироксином хворих на гіпотиреоз під час пандемічної ери SARS-CoV-2

Резюме. ***Актуальність.*** Гіпотиреоз потребує замісної терапії левотироксином (L-T4), щоб підтримувати в пацієнтів стан еутиреозу. Кількість госпіталізацій з приводу хронічних захворювань зменшилась протягом ери COVID-19. ***Мета дослідження*** — встановити частоту госпіталізацій пацієнтів з гіпотиреозом під час пандемії COVID-19 порівняно з аналогічним періодом часу в 2019 році. ***Матеріали та методи.*** Дослідження було проведене серед пацієнтів, які звернулись у відділення внутрішньої медицини університетської лікарні Abant Izzet Baysal та отримували замісну терапію L-T4 внаслідок гіпотиреозу. 108 пацієнтів з гіпотиреозом були включені в дослідження, підписавши інформаційну згоду. Пацієнти були розділені на дві групи відповідно до прихильності до лікування: хворі, які відповідали вимогам лікування, і хворі, які не дотримувались режиму лікування. ***Результати.*** Рівень тиреотропного гормона (ТТГ) перед включенням у дослідження у групі осіб, які відповідали вимогам лікування, був вірогідно нижчим, ніж у групі хворих, які не дотримувались режиму лікування ($p < 0,001$). При цьому рівень вільного тироксину (вТ4) серед пацієнтів першої групи був вірогідно вищим, ніж в осіб другої групи ($p = 0,04$). Медіана нерегулярного прийому левотироксину становила 35 (10–90) днів у групі осіб, які не відповідали вимогам лікування, і 0 (0–0) днів у групі осіб, які відповідали вимогам лікування ($p < 0,001$). Кількість днів, коли левотироксин використовувався нерегулярно, вірогідно позитивно корелювала з останнім значенням ТТГ ($r = 0,564$, $p < 0,001$) та негативно — з останнім значенням вТ4 ($r = –0,492$, $p < 0,001$). Середній об'єм еритроцитів (MCV) у хворих першої та другої груп становив 85 (69,1–97,5) та 89 (66–96,6) фл відповідно ($p = 0,03$). Ретроспективний характер та порівняно невелика кількість досліджуваних були двома основними обмеженнями проведеного дослідження. ***Висновки.*** Дотримання режиму лікування є дуже важливим для досягнення стану еутиреозу в пацієнтів з гіпотиреозом під час пандемії COVID-19. Підвищений рівень MCV може передбачати невідповідність лікування у хворих на гіпотиреоз.

Ключові слова: гіпотиреоз; левотироксин; комплаєнс; тиреотропний гормон

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
/Original Researches/

УДК 616.379-008.64+613.2:613.25+616.921.5:615.371 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230564*

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

Імунофенотип лімфоцитів крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням

Резюме. ***Актуальність.*** *Визначення імунофенотипу лімфоцитів крові є одним із ключових показників функції імунітету у хворої людини. Однак дослідження імунофенотипу лімфоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із найчастішим ускладненням при цьому захворюванні — надмірною масою тіла/ожирінням рідкісні та неоднозначні.* ***Мета дослідження:*** *визначення імунофенотипу лімфоцитів (CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-, CD20+- і CD56+-клітин) крові у хворих з уперше виявленим ЦД2 із різним індексом маси тіла (ІМТ).* ***Матеріали та методи.*** *Обстежені 78 хворих з уперше виявленим ЦД2 і 40 нормоглікемічних осіб, які залежно від ІМТ були розділені на 4 підгрупи. Визначення імунофенотипу лімфоцитів крові було виконане проточно-цитометричним методом із використанням лазерного цитофлюориметра FACStar plus і панелі моноклональних антитіл до мембранних антигенів лімфоцитів.* ***Результати****. Для всієї групи хворих на ЦД2 характерне невелике, але вірогідне ($p < 0,05$) підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин порівняно з групою нормоглікемічних людей. При поділі обстежуваних хворих залежно від ІМТ на 4 підгрупи: 1) ≤ 25,5 кг/м²; 2) 25,9–29,9 кг/м²; 3) 30,0–34,9 кг/м²; 4) > 35,0 кг/м² — виявлено, що у хворих першої підгрупи абсолютна кількість CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-, CD20+- і CD56+-клітин була близькою до такої в нормоглікемічних осіб. У хворих другої підгрупи відзначалося вірогідне підвищення абсолютного числа CD4+ Т-клітин на 12,5 % ($p < 0,05$). У хворих третьої підгрупи спостерігали підвищення абсолютного числа CD4+ Т-клітин на 29,2 % ($p < 0,001$). У хворих четвертої підгрупи з морбідним ожирінням, особливо в жінок, було підвищення абсолютних чисел CD3+ Т- на 12,4 % ($p < 0,01$), CD4+ Т- — на 47,7 % ($p < 0,001$) і CD8+ Т-клітин — на 26,2 % ($p < 0,001$). Подібне підвищення абсолютного числа CD4+ Т-клітин залежно від ІМТ відзначалося також і в нормоглікемічних осіб, але було менш вираженим.* ***Висновки.*** *Для хворих з уперше виявленим ЦД2 характерне підвищення вмісту в периферичній крові субпопуляцій Т-лімфоцитів, особливо CD3+ Т- та CD4+ Т-клітин, найбільш виражене при супутньому ожирінні.*

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; імунітет; імунофенотип лімфоцитів*

Вступ

Згідно із сучасними уявленнями, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) належить до системних низькоградієнтних хронічних запальних імунозалежних захворювань [1–3], що підтверджується наявністю характерних для хворих на ЦД2 біомаркерів запалення (лейкоцитозу, моноцитозу, нейтрофільозу, підвищеного індексу запалення ВНЛ (відношення абсолютного числа нейтрофілів до абсолютного числа лімфоцитів у периферичній крові), збільшення рівнів С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів) [1, 4–7].

Однак роль імунної системи в патогенезі ЦД2 в людини залишається ще не зовсім зрозумілою. Як відомо, імунна система розглядається як сукупність лімфоцитів і меншою мірою макрофагів, нейтрофілів, дендритних та інших подібних імунних клітин [8]. Одним із невід'ємних методів оцінки функції імунної системи є визначення вмісту численних видів імунологічних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів [9].

Значним досягненням останніх десятиліть у вивченні різних популяцій лімфоцитів у периферичній крові (ПК) хворих став метод високоспецифічного визначен-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Зак Костянтин Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії гормональної регуляції кровотворення, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kpzak2017@gmail.com
For correspondence: Kostiantyn Zak, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kpzak2017@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

ня їх кількості за кластером диференціації (CD) маркованими моноклональними антитілами за допомогою проточної цитометрії на автоматичному аналізаторі з високою роздільною здатністю (FACS-методом).

Лімфоцити за специфічністю своїх рецепторів і функцією поділяються на два основні класи: Т-лімфоцити та В-лімфоцити.

Т-лімфоцити, тобто тимусзалежні, походять із тимуса та за своєю функцією різноманітні, мають імунорегуляторні властивості, також беруть участь у прямій цитотоксичності. За кластером диференціації розрізняють два субкласи Т-клітин: CD4+ Т- і CD8+ Т-клітини.

CD4+ Т-клітини (хелпери/індуктори) займають центральне місце в регуляції імунітету, зумовлюючи експансію й потенціювання цитотоксичності CD8+ Т-клітин, а також сприяють продукції антитіл В-клітинами. CD4+ Т-клітини мають численні субпопуляції, які через трансформацію під впливом транскрипційних чинників STAT-1-6 походять із наївних CD4+ Т-клітин, із них утворюються численні субпопуляції регуляторних Th1-, Th2-, Th9-, Th17-клітин, серед яких найбільш вивчені: CD4+ CD25+ FOXp3-клітини, фолікулярні хелперні клітини (Tfh) та ін. [10, 11].

CD8+ Т-клітини (кілери/супресори) виконують в імунній відповіді важливі ефекторні функції, розпізнаючи та елімінуючі генетично трансформовані вірусінфіковані пухлинні та інші види клітин, які вважаються чужими для організму [8, 9, 12, 13]. Вони також беруть участь у деструкції бета-клітин, виділяючи ферменти перфорин і гранзим, що відіграють роль у деструкції бета-клітин [13]. Описана також субпопуляція CD8+-, CD57+-клітин, що відіграє певну роль у розвитку ЦД2 [13, 14].

В-лімфоцити (CD19+-, CD20+-клітини) походять з *Bursi fabricius* у птахів та кісткового мозку у ссавців, будучи попередниками антитілоутворюючих клітин, які секретують широкий спектр імуноглобулінів [9].

Існує і третій головний клас лімфоцитів — природні клітини-кілери (ПК-клітини), які морфологічно мають вигляд великих грануловмісних лімфоцитів, що експресують CD16- і CD56-антигени. Ця популяція клітин-ефекторів здійснює початкову неспецифічну імунну реакцію, вбиваючи вірусінфіковані, патогенні, злоякісні та інші види трансформованих клітин, поки не вступлять у дію специфічні клітини Т-системи [4, 15].

Інформація про вміст різних популяцій лімфоцитів в ПК хворих на ЦД2, отримана за допомогою FACS-методу, дуже обмежена й неоднозначна. В основному вона отримана при дослідженні пацієнтів, які вже тривалий час хворіють на ЦД2 і знаходяться на різних стадіях компенсації із застосуванням терапії цукрознижувальними препаратами, включаючи інсулін. Так, при дослідженні відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+ Т-клітин) у хворих на ЦД2 порівняно зі здоровими більшість авторів [16, 17] не виявили суттєвих змін у кількості цих клітин у ПК, водночас інші [18] описали певне їх збільшення. Неоднозначні також дані про відносну та абсолютну кількість основних субкласів CD3+ Т-клітин (CD4+ Т-клітин і CD8+ Т-клітин) у більшості хворих на ЦД2, що цілком зрозуміло, оскільки вони складаються з численних субпопуляцій, кількість і функції яких можуть змінюватися в протилежному напрямку залежно від тривалості та тяжкості захворювання, ефективності лікування, супутніх ускладнень та інших ендогенних й екзогенних чинників. Особливо це стосується субпопуляції CD4+ Т-клітин, що включає численні їх регуляторні підвиди, які експресують різні класи диференціації (CD) і мають неоднакове функціональне призначення: CD4+ CD25+ FOXp3-клітини, Tfh-клітини та інші [10, 19–21].

Як уже зазначалося, одні автори [16, 17] не виявили суттєвих змін загальної кількості CD4+ Т-клітин у ПК хворих на ЦД2, тоді як інші [18, 22, 23] повідомляють про підвищення кількості цих клітин у ПК при цьому захворюванні. За даними K.P. Bouter та співавт. (1992), у хворих на ЦД2 із дисрегуляцією метаболізму відзначається підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин [22].

Однак є також повідомлення про підвищення кількості субпопуляції CD8+-, CD56+-клітин у хворих на ЦД2 [13, 14].

Поки немає вірогідних відомостей і чітких уявлень про кількість В-лімфоцитів (CD19+-, CD20+-клітин) [4] і NK-клітин у хворих на ЦД [24].

Водночас є декілька робіт, у яких повідомляється, що у хворих на ЦД2 із супутнім вісцеральним ожирінням спостерігається більш виражене підвищення вмісту як CD4+ Т-клітин [25, 26], так і CD8+ Т-клітин [27] у ПК, ніж у хворих на ЦД2 без ожиріння.

Ожиріння, тобто запалення жирової тканини (ЖТ), згідно з сучасними уявленнями, так само як і ЦД2, належить до хронічних низькоградієнтних запальних захворювань. ЖТ є в основному регулятором як метаболізму глюкози, так і ліпідів, і водночас потужним ендокринних органом, що продукує найважливіші цитокіни й адипокіни, відіграє центральну роль у гомеостазі організму [28–30]. Жирова тканина також є головним чинником ризику розвитку інсулінорезистентності (ІР), тобто прediабету [31]. Показано, що між підвищенням CD8+ Т-клітин в ЖТ й ІР у пацієнтів з ожирінням існує асоціація [32]. Вважають, що комплекс ЖТ — ІР один із провідних патофізіологічних компонентів ЦД2 [33]. Важливо також відзначити, що зараз кожна одинадцята людина на нашій планеті хворіє на ЦД2 [34], у 80 % із них спостерігається ожиріння [35, 36].

При цьому крива щорічного глобального збільшення кількості хворих на ЦД2 і крива щорічного збільшення людей, які страждають від вісцерального ожиріння, йдуть паралельно як у більшості країн світу [37], так і в Україні [28]. Наявність при ЦД2 супутнього ожиріння посилює тяжкість клінічного перебігу захворювання та підвищує відсоток смертності. Так, при кожному збільшенні ІМТ на 5 кг/м^2 у хворих на ЦД смертність збільшується на 30 % [38].

Однак аналогічне підвищення вмісту CD4+ Т-клітин у ПК виявлене і в здорових нормоглікемічних осіб із надлишковою масою тіла, особливо огрядних жінок [27, 32, 39–41].

Таким чином, як видно з вищевикладеного, наявна інформація про імунофенотип лімфоцитів у ПК хворих на ЦД2, особливо з уперше виявленим захворюванням до призначення терапії, незначна й неоднозначна. Одиничні також і суперечливі публікації про імунофенотип лімфоцитів у хворих на ЦД2 з надлишком маси тіла/ожирінням, яке спостерігається в більшості пацієнтів з цим захворюванням. Отже, питання щодо важливої медичної проблеми, якою мірою порушення, що спостерігаються у складі різних популяцій лімфоцитів у ПК, специфічні для ЦД2, тобто зумовлені його патогенезом, а якою мірою — супутнім захворюванням (ожирінням), залишається відкритим.

У зв'язку з цим **мета** цієї роботи полягає в проточно-цитометричному (FACS-метод) дослідженні імунофенотипу лімфоцитів (CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-, CD20+- і CD56+-клітин) у ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 залежно від супутньої величини надлишкової маси тіла/ожиріння.

Матеріали та методи

Дослідження імунофенотипу лімфоцитів ПК були виконані в тій же групі хворих обох статей з уперше виявленим ЦД2 віком 40–70 років (n = 78), які не мають в анамнезі інфаркту міокарда, інсульту, злоякісних пухлин, гострих і хронічних легеневих захворювань, деякі з яких перехворіли на COVID-19, не вживали жодних антидіабетичних гіпоглікемічних препаратів, у яких одночасно досліджували лейкоцитарний склад ПК [7]. Контрольну групу становили нормоглікемічні здорові особи (n = 40).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували шляхом обчислювання відношення маси тіла (у кілограмах) до квадрату зросту (м^2). Згідно з міжнародною класифікацією, при нормальній масі тіла ІМТ становить 18–24,9 кг/м^2, при надмірній — 25,9–29,9 кг/м^2, а 30,0–34,9 кг/м^2 є показником ожиріння. При вищих показниках ІМТ (понад 35 кг/м^2) діагностують морбідне ожиріння, а при ІМТ 40 кг/м^2 і вище — патологічне ожиріння.

Обстежувані групи хворих і нормоглікемічних осіб залежно від ІМТ спочатку були розділені на дві підгрупи: із нормальним ІМТ (< 25,5 кг/м^2) і підвищеним ІМТ (> 25,5 кг/м^2), а потім на чотири підгрупи: 1) менше від 25,5 кг/м^2, 2) 25,9–29,9 кг/м^2, 3) 30,0–34,9 кг/м^2, 4) > 35,0 кг/м^2.

ЦД2 діагностували відповідно до рекомендацій EASD та ADA [42].

Показник глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівні холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності і тригліцеридів визначали біохімічним методом за допомогою автоматичного аналізатора Chem Well (США).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ) вимірювали в пацієнтів у положенні сидячи тричі після п'ятихвилинного відпочинку, а потім другий і третій раз після 30-секундної перерви на автоматичному вимірювальному моніторі UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації [43].

Вміст лімфоцитів різних імунологічних фенотипів (CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-, CD20+- і CD56+-клітини) визначали методом проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлюориметра FACStar plus «Becton Dickenson» (США) і панелі моноклональних антитіл до мембранних антигенів лімфоцитів фірм «Becton Dickinson» (США), «Dakopat» (Данія) і «Вектор-Бест» (Росія). Для цього мононуклеари з гепаринізованої ПК виділяли методом диференціального центрифугування в градієнті щільності фікол-уростата (Швеція) з подальшим їх інкубуванням у пластикових чашках протягом 1 год в CO_2 інкубаторі для усунення моноцитів. Очище-

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники в усіх обстежених хворих із вперше діагностованим ЦД2 і здорових осіб із нормоглікемією

Клініко-лабораторні показники	Хворі на ЦД2	Здорові особи	p
Вік, років	40–70	40–65	
ІМТ, кг/м^2	30,35 ± 0,47	23,31 ± 0,37	< 0,0001
HbA1c, %	7,80 ± 0,09	5,11 ± 0,08	< 0,0001
САТ, мм рт.ст.	145,33 ± 1,31	127,54 ± 1,67	< 0,01
Холестерин, ммоль/л	5,12 (4,89–5,72)	< 5,2	–
Ліпопротеїни низької щільности, ммоль/л	3,3 (1,25–4,20)	≤ 2,59	–
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,30 (1,25–1,46)	> 1,68	–
Тригліцериди, ммоль/л	2,46 (1,62–3,18)	< 2,26	–
Лейкоцити, х 10^9/л	5,79 ± 0,22	6,70 ± 0,16	< 0,002
Нейтрофіли, х 10^9/л	3,37 ± 0,17	4,08 ± 0,12	< 0,001
Еозинофіли, х 10^9/л	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,01	> 0,05
Базофіли, х 10^9/л	0,01 ± 0,00	0,03 ± 0,01	< 0,05
Моноцити, х 10^9/л	0,41 ± 0,03	0,58 ± 0,02	< 0,001
Лімфоцити, х 10^9/л	1,86 ± 0,09	1,64 ± 0,06	< 0,05

ну фракцію лімфоцитів обробляли специфічними моноклональними антитілами, маркованими флюоресцеїн ізотіоціанатом або фікоеритрином.

Робота виконана в рамках НДР «Розробити алгоритм діагностики судинних поразок у хворих з підвищеною масою тіла та ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну». Протягом дослідження дотримувалися принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Всі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 3 від 11.04.2019).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою Libre Office Calc.

Результати

Результати традиційних клініко-лабораторних досліджень всіх обстежених хворих з уперше виявленим ЦД2 і контрольної групи здорових нормоглікемічних осіб подані в табл. 1. Як видно з табл. 1, у групі обстежених хворих на ЦД2 порівняно з групою здорових нормоглікемічних людей було вірогідне підвищення ІМТ, рівнів HbA1c і САТ, особливо у пацієнтів більш похилого віку. У деяких хворих на ЦД2 відзначалося невелике підвищення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів. Для обстежуваних хворих на ЦД2, як видно з табл. 1, було характерним також невелике, але вірогідне збільшення загальної кількості лейкоцитів, обумовлене збільшенням абсолютної кількості нейтрофілів і моноцитів [7].

Виконане нами проточно-цитометричне визначення кількості лімфоцитів ПК різного імунологічного фенотипу (CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-, CD20+- і CD56+-клітини) виявило, що в усієї обстежуваної групи хворих з уперше виявленим ЦД2 досліджувані показники були близькі, як видно з табл. 2, до аналогічних даних у нормоглікемічних здорових осіб, за винятком тільки

Таблиця 2. Відносна (%) і абсолютна кількість (10^9/л) лімфоцитів різного імунофенотипу в ПК нормоглікемічних осіб і хворих на ЦД2 з ІМТ ≤ 25,5–35,0 кг/м²

Імунофенотип лімфоцитів	Хворі на ЦД2	Нормоглікемічні особи	p
CD3+ Т-клітини (%)	57,28 ± 1,16	56,93 ± 0,45	> 0,05
CD3+ Т-клітини (10^9/л)	1,03 ± 0,06	1,08 ± 0,04	> 0,05
CD4+ Т-клітини (%)	36,45 ±0,54	36,56 ± 0,36	> 0,05
CD4+ Т-клітини (10^9/л)	0,68 ± 0,03	0,72 ± 0,02	< 0,05
CD8+ Т-клітини (%)	23,01 ± 0,53	22,05 ± 0,3	> 0,05
CD8+ Т-клітини (10^9/л)	0,43 ± 0,02	0,42 ± 0,01	> 0,05
CD20+-клітини (%)	11,2 ± 0,52	10,55 ± 0,32	> 0,05
CD20+-клітини (10^9/л)	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	> 0,05
CD56+-клітини (%)	11,27 ± 0,35	10,25 ± 0,3	> 0,05
CD56+-клітини (10^9/л)	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,01	> 0,05

Таблиця 3. Відносна (%) й абсолютна (10^9/л) кількість лімфоцитів різного імунофенотипу в ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 залежно від ІМТ

Імунофенотип лімфоцитів	ІМТ у хворих з уперше виявленим ЦД2						
	≤ 25,5 кг/м²	25,9–29,9 кг/м²	P_1	30,0–34,9 кг/м²	P_2	Понад 35,0 кг/м²	P_3
CD3+ Т-клітини (%)	56,82 ± 0,93	57,98 ± 1,02	> 0,05	58,80 ± 0,98	> 0,05	60,45 ± 0,60	< 0,001
CD3+ Т-клітини (10^9/л)	1,05 ± 0,04	1,09 ± 0,06	> 0,05	1,11 ± 0,05	< 0,05	1,28 ± 0,06	< 0,001
CD4+ Т-клітини (%)	36,45 ± 0,54	37,50 ± 0,595	> 0,05	42,53 ± 0,49	< 0,001	43,25 ± 0,46	< 0,001
CD4+ Т-клітини (10^9/л)	0,72 ± 0,02	0,81 ± 0,03	< 0,05	0,93 ± 0,02	< 0,001	1,06 ± 0,03	< 0,001
CD8+ Т-клітини (%)	23,08 ± 0,54	23,07 ± 0,30	> 0,05	24,06 ± 0,52	> 0,05	23,86 ± 0,56	< 0,05
CD8+ Т-клітини (10^9/л)	0,42 ± 0,01	0,44 ± 0,01	> 0,05	0,45 ± 0,01	< 0,05	0,53 ± 0,01	< 0,001
CD20+-клітини (%)	10,58 ± 0,31	10,57 ± 0,32	> 0,05	10,58 ± 0,31	> 0,05	10,62 ± 0,83	> 0,05
CD20+-клітини (10^9/л)	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,03	> 0,05	0,20 ± 0,02	> 0,05	0,26 ± 0,04	> 0,05
CD56+-клітини (%)	10,31 ± 0,30	10,32 ± 0,30	> 0,05	11,41 ± 0,32	> 0,05	10,64 ± 0,57	> 0,05
CD56+-клітини (10^9/л)	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,01	> 0,05	0,24 ± 0,01	< 0,05	0,32 ± 0,04	< 0,01

Примітки: P_1 – порівняння підгрупи з ІМТ 25,9–29,9 кг/м² із підгрупою з ІМТ ≤ 25,5 кг/м²; P_2 — порівняння підгрупи з ІМТ 30,0–34,9 кг/м² з підгрупою з ІМТ ≤ 25,5 кг/м²; P_3 — порівняння підгрупи з ІМТ понад 35,0 кг/м² із підгрупою з ІМТ ≤ 25,5 кг/м².

невеликого, але статистично вірогідного ($p < 0,05$) підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин.

Отримані нами дані певною мірою узгоджуються з наявними аналогічними дослідженнями інших авторів [16, 17], хоча вони були виконані у хворих з уже тривалим перебігом захворювання, які перебувають на замісній терапії.

Більш чіткі й вірогідні дані про зміну кількості субпопуляцій CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-лімфоцитів у ПК хворих на ЦД2 були виявлені при розподілі всієї обстежуваної групи хворих на чотири підгрупи залежно від ІМТ: ≤ 25,5 кг/м², 25,9–29,9 кг/м², 30–39,5 кг/м², 35 кг/м² і вище.

Виконані дослідження, як видно із табл. 3 і рис. 1, показали, що у хворих на ЦД2 із нормальною масою тіла (ІМТ ≤ 25,5 кг/м²) показники вмісту всіх досліджуваних імунофенотипів Т-лімфоцитів у ПК майже не відрізняються від таких у нормоглікемічних осіб із нормальним ІМТ (≤ 25,5 кг/м²), за винятком абсолютної кількості CD4+ Т-клітин ($p < 0,05$). З табл. 3 і рис. 1 також видно, що у підгрупі хворих із дещо підвищеним ІМТ (25,9–29,9 кг/м²) було невелике (на 3,8 %) і невірогідне збільшення абсолютної кількості CD3+ Т-клітин (зважаючи на значні коливання в межах ряду), при одночасному вірогідному підвищенні відносної (на 3,9 %, $p < 0,05$) і, особливо, абсолютної кількості (на 12,5 %, $p < 0,05$) CD4+ Т-клітин у ПК. У хворих з уже вираженим ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) спостерігалося ще більш значуще підвищення абсолютної кількості CD3+ Т-клітин (на 5,7 %, $p < 0,05$), відносної (16,7 %, $p < 0,001$) і абсолютної кількості CD4+ Т-клітин (на 29,2 %, $p < 0,001$) у ПК. При ще більш значущому морбідному ожирінні (ІМТ > 35,0 кг/м²) абсолютна кількість CD3+ Т-клітин була збільшена на 12,4 % ($p < 0,05$), кількість CD4+ Т-клітин збільшилася на 18,6 % ($p < 0,0001$) і абсолютна їх кількість — на 47,7 % ($p < 0,0001$). Найбільш значуще підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин — на 52–55 % у ПК було у декількох хворих на ЦД2 з патологічним ожирінням (ІМТ > 40 кг/м²), особливо в жінок, що узгоджується з попередніми результатами наших досліджень [26].

Обговорення

У попередніх наших електронно-мікроскопічних дослідженнях концентратів збагаченої суспензії CD4+ Т-клітин FACS-методом за допомогою проточної цитометрії у ПК хворих на ЦД2 і ожиріння були виявлені значні зміни ультраструктури цих клітин. У хворих на ЦД2, особливо з супутнім ожирінням, відзначалися виражені зміни в субмікроскопічній будові тільця Голла — морфологічного маркера CD4+ Т-клітин у вигляді появи кластера дуже дрібних їх оточуючих гранул, а також зниження кількості мітохондрій та канальців ГЕР у цитоплазмі. Особливо характерним було значуще збільшення кількості вакуолей і транспортних бульбашок, що вказують, як відомо, на підвищення секреторної активності клітини [44, 45].

Виконані дослідження показують, що при ЦД2 й ожирінні спостерігається підвищення не тільки числа CD4+ Т-клітин і CD14+-клітин (моноцитів/макрофагів), але і їх функції. На підтвердження цього є публікації, у яких показано, що у хворих на ЦД2, а саме ускладнений ожирінням, посилюється секреція CD4+ Т-клітинами і моноцитами прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α) [46], особливо ІЛ-17 [32], відбувається комплексування двох запальних процесів [47–49].

Виконані дослідження узгоджуються з попередніми нашими даними [7], які виявили підвищені показники й інші біомаркери запалення в цієї ж когорти хворих на ЦД2 (лейкоцитоз, нейтрофільоз, моноцитоз і збільшення індексу запалення ВНЛ). Це дає нам право висловити думку, що нормоглікемічних осіб із невеликим підвищенням ІМТ в межах 25,9–29,9 кг/м² і підвищеним вмістом CD4+ Т-клітин у ПК не можна вважати повністю здоровими. На нашу думку, їх слід відносити до групи особі, які знаходяться на стадії передожиріння (за аналогією з прediабетом), бо в багатьох із них у подальшому часто розвивається виражене ожиріння з ІМТ, що перевищує 30 кг/м². Причому в нормоглікемічних осіб із передожирінням нерідко одночасно діагностуються ІР, підвищення ар-

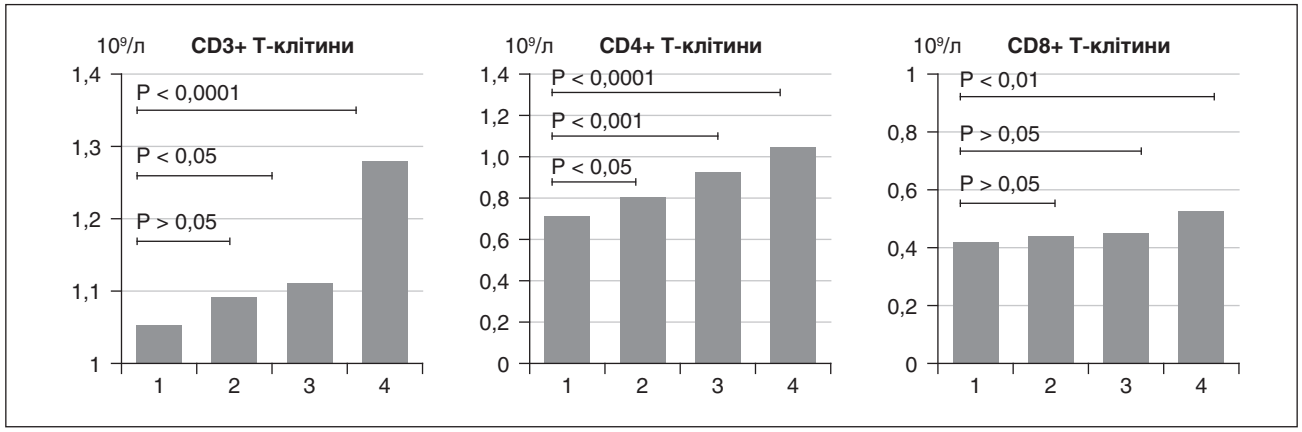


Рисунок 1. Абсолютна (10⁹/л) кількість CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-лімфоцитів у ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 залежно від ІМТ: 1) ≤ 25,5 кг/м², 2) 25,9–29,9 кг/м², 3) 30,0–34,9 кг/м², 4) > 35,0 кг/м²

теріального тиску та дисліпідемія, тобто три з п'яти важливих критеріїв метаболічного синдрому [50, 51], що узгоджується з думкою G.S. Hotamisligil (2006), що імунітет і метаболізм є двома сторонами однієї і тієї ж медалі [52].

Отримані нами результати можуть також слугувати одним із пояснень того, чому в пацієнтів, які захворіли на коронавірус SARS-CoV-2, спостерігається дуже високий рівень запалення, що супроводжується «штормом цитокінів» [53–55]. Це відбувається внаслідок того, що в таких хворих (ЦД2 + ожиріння + COVID-19) ще до захворювання на COVID-19, як показують наші дані [4, 7] та дані інших авторів [1, 2], вже мається виражене запалення та підвищення рівня цитокінів. У результаті зараження COVID-19 відбувається подальше додаткове нашарування факторів запалення, що призводить до гіперзапалення та виникнення «шторму цитокінів», що підвищує показники смертності [56–58]. Крім того, нещодавно у хворих на ЦД2 було виявлено значне зниження активності субпопуляції Tfh CD4-клітин, які регулюють вироблення антитіл В-лімфоцитами, що призводить до зменшення їх продукції. Це може бути також однією з причин ослаблення імунного захисту та більш тяжкого перебігу COVID-19 у діабетиків [59].

У популярній літературі часто зустрічається вираз, що вірус COVID-19 «боїться» худих людей. Однак правильніше було б стверджувати, що до вірусу COVID-19 чутливіші товсті люди. Отримані нами дані пояснюють механізм цього. У хворих із надмірною масою тіла, особливо з вісцеральним ожирінням, уже є виражене запалення, і при зараженні коронавірусом відбувається його резоновуання та посилення.

Усе вищевикладене підтверджує існуючу на даний час концепцію про те, що ЦД2 і ожиріння — це захворювання, в основі яких лежить низькоградієнтне запалення. При цьому у хворих на ЦД2 і ожиріння відбувається нашарування запальних процесів і збільшення дисбалансу між прозапальними та антизапальними популяціями Т-лімфоцитів, що призводить до подальшого посилення патологічно порушеного імунного статусу, особливо CD4+ Т-клітин, що обумовлює більш тяжкий клінічний перебіг захворювання й підвищує відсоток смертності.

Висновки

Узагальнюючи дані літератури і результати власних досліджень, можна дійти висновку, що виражені зміни клітинних показників Т-системи, які спостерігаються при ЦД2, зумовлені значною мірою супутнім ожирінням, отже, найефективнішими антидіабетичними препаратами для лікування ЦД2 слід вважати ті, які поряд з цукрознижуючою дією одночасно мають і нормалізуючий вплив на надлишкову масу тіла.

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

Список літератури

1. Donath M.Y. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. Diabetologia. 2016. 59(4). 679-82. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z.

2. Netea M.G., Balkwill F., Chonchol M. et al. A guiding map for inflammation. Nat. Immunol. 2017. 18(8). 826-31. doi: 10.1038/ni.3790.

3. Pearson E.R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. Diabetologia. 2019. 62(7). 1107-12. doi: 10.1007/s00125-019-4909-y.

4. Ferlita S., Yegiazaryan A., Noori N., Lal G., Nguyen T., To K., Venketaraman V. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially Mycobacterium tuberculosis. J. Clin. Med. 2019. 8(12). 2219. doi: 10.3390/jcm8122219.

5. Shitole S.G., Biggs M.L., Reiner A.P. et al. Soluble CD14 and CD14 variants, other inflammatory markers, and glucose dysregulation in older adults: The Cardiovascular Health Study. Diabetes Care. 2019. 42(11). 2075-82. doi: 10.2337/dc19-0723.

6. Tronko M.D., Zak K.P. Current advances in clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and 2 diabetes mellitus in humans. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2019. 15(6). 422-34. Doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403 (in Russian).

7. Furmanova O.V., Zak K.P., Popova V.V., Tronko M.D. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, depending on the degree of overweight/obesity. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020. 16(7). 24-31. Doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006 (in Russian).

8. Pecora F., Persico F., Argentiero A., Neglia C., Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. Nutrients. 2020. 12(10). 3198. doi: 10.3390/nu12103198.

9. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients. 2020. 12(1). 236. doi: 10.3390/nu12010236.

10. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. Science. 2010. 327(5969). 1098-102. doi: 10.1126/science. 1178334.

11. Zak K.P., Popova V.V. The role of IL-17 in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes in humans. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2018. 14(5). 514-21. Doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690 (in Russian).

12. Abdel-Moneim A., Bakery H.H., Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Biomed. Pharmacother. 2018. 101. 287-92. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.

13. Lee Y.H., Kim S.R., Han D.H. et al. Senescent T Cells Predict the Development of Hyperglycemia in Humans. Diabetes. 2019. 68(1). 156-62. doi: 10.2337/db17-1218.

14. Gupta S.S., Wang J., Chen M. Metabolic Reprogramming in $CD8^+$ T Cells During Acute Viral Infections. Front. Immunol. 2020. 11. 1013. doi: 10.3389/fimmu.2020.01013.

15. Prochorec-Sobieszek M. Advances in diagnosis and treatment of large granular lymphocyte syndrome. Curr. Opin. Hematol. 2011. 18(1). 55-62. doi: 10.1097/MOH.0b013e328340dc12. PMID: 20975557.

16. Spooren P.F., Vermes I., Soons J.W. Similar alterations of lymphocyte subpopulations in type I and type II diabetes. Neth. J. Med. 1993. 42(5-6). 163-7. PMID: 8377873.

17. Chang F.Y., Shaio M.F. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract. 1995. 28(2). 137-46. doi: 10.1016/0168-8227(95)00168-8.

18. Dworacka M., Winiarska H., Borowska M., Abramczyk M., Bobkiewicz-Kozlowska T., Dworacki G. Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. Circ. J. 2007. 71(6). 962-7. doi: 10.1253/circj.71.962.

19. Viisanen T., Ihantola E.L., Näntö-Salonen K. et al. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ Follicular T Helper Cells Are Increased Close to the Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children With Multiple Autoantibodies. Diabetes. 2017. 66(2). 437-447. doi: 10.2337/db16-0714.

20. Heninger A.K., Eugster A., Kuehn D., Buettner F., Kuhn M., Lindner A. et al. A divergent population of autoantigen-responsive $CD4^+$ T cells in infants prior to β cell autoimmunity. Sci. Transl. Med. 2017. 9(378). eaaf8848. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf8848.

21. Endesfelder D., zu Castell W., Ardissone A. et al. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. Diabetes. 2014. 63(6). 2006-14. doi: 10.2337/db13-1676.

22. Bouter K.P., Meyling F.H., Hoekstra J.B., Masurel N., Erkelens D.W., Diepersloot R.J. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. Diabetes Res. 1992. 19(2). 77-80. PMID: 1286542.

23. Tsujimura T., Matsuo Y., Keyaki T., Sakurada K., Imanishi J. Correlations of sleep disturbance with the immune system in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. 85(3). 286-92. doi: 10.1016/j.diabres.2009.07.001.

24. Czech A., Piatkiewicz P., Nowaczyk M., Marek J. Increased levels of proinflammatory cytokines are associated with impaired immune activity of Natural Killer (NK) cells of prediabetic subjects (PS). Diabetologia. 2009. 52(Suppl. 1). A-624.

25. Che T.T., Ren Y., Liu S.F. Expression of circulating CD4+CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in obese patients. Diabetologia. 2013. 56(Suppl. 1). A-563.

26. Saienko Y., Zak K., Popova V., Semionova T. Leukocyte Composition and Immunophenotype of the Blood Lymphocytes in Women With Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2016. 5(77). 13-19. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748.

27. Womack J., Tien P.C., Feldman J. et al. Obesity and immune cell counts in women. Metabolism. 2007 Jul. 56(7). 998-1004. doi: 10.1016/j.metabol.2007.03.008. PMID: 17570264. PMCID: PMC1939725.

28. Chobot A., Górowska-Kowolik K., Sokołowska M., Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. Diabetes Metab. Res. Rev. 2018. 34(7). e3042. doi: 10.1002/dmrr.3042.

29. Harwood H.J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. Neuropharmacology. 2012 Jul. 63(1). 57-75. doi: 10.1016/j.neuropharm. 2011.12.010.

30. Scheja L., Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. Nat. Rev. Endocrinol. 2019 Sep. 15(9). 507-24. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6.

31. Boutens L., Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. Diabetologia. 2016 May. 59(5). 879-94. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9.

32. Fabbrini E., Cella M., McCartney S.A., Fuchs A., Abumrad N.A., Pietka T.A. et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. Gastroenterology. 2013 Aug. 145(2). 366-74.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro. 2013.04.010.

33. Kim J.Y., Bacha F., Tfayli H., Michaliszyn S.F., Yousuf S., Arslanian S. Adipose tissue insulin resistance in youth on the spectrum from normal weight to obese and from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019 Feb. 42(2). 265-72. doi: 10.2337/dc18-1178.

34. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jun. 5(6). 423-30. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.

35. Leitner D.R., Frühbeck G., Yumuk V., Schindler K., Micic D., Woodward E., Toplak H. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies — EASO Can Lead the Way. Obes. Facts. 2017. 10(5). 483-492. doi: 10.1159/000480525.

36. Homan E.A., Reyes M.V., Hickey K.T., Morrow J.P. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. Front. Physiol. 2019 Jan 7. 9. 1847. doi: 10.3389/fphys.2018.01847.

37. Nolan J.J., Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. Diabetologia. 2012 Nov. 55(11). 2863-7. doi: 10.1007/s00125-012-2684-0.

38. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh.N., Wormser D. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016 Aug 20. 388(10046). 776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

39. O'Rourke R.W., Kay T., Scholz M.H., Diggs B., Jobe B.A., Lewinsohn D.M., Bakke A.C. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. Obes Surg. 2005 Nov-Dec. 15(10). 1463-8. doi: 10.1381/096089205774859308.

40. Al-Sufyani A.A., Mahassni S.H. Obesity and immune cells in Saudi females. Innate Immun. 2011 Oct. 17(5). 439-50. doi: 10.1177/1753425910372536.

41. van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B. et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. Diabetes. 2012 Feb. 61(2). 401-8. doi: 10.2337/db11-1065.

42. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels, Belgium: IDF, 2017. 150 p.

43. Muntner P., Shimbo D., Carey R.M. et al. Measurement of blood pressure in: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2019. 73(5). e35-e66. https://doi.org/10.1161/HYP. 0000000000000087

44. Ehlers M.R. Immune interventions to preserve β cell function in type 1 diabetes. J. Investig. Med. 2016 Jan. 64(1). 7-13. doi: 10.1097/JIM.0000000000000227.

45. Nambam B., Bratina N., Schatz D. Immune Intervention for Type 1 Diabetes. Diabetes Technol. Ther. 2018 Feb. 20(S1). S86-S93. doi: 10.1089/dia.2018.2507.

46. Wang X., Bao W., Liu J. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2013 Jan. 36(1). 166-75. doi: 10.2337/dc12-0702.

47. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. Genes Immun. 2011 Jun. 12(4). 239-50. doi: 10.1038/gene.2011.14.

48. Berbudi A., Rahmadika N., Tjahjadi A.I., Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Curr. Diabetes Rev. 2020. 16(5). 442-449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.

49. Dalmas E., Venteclef N., Caer C. et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1β-driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2014 Jun. 63(6). 1966-77. doi: 10.2337/db13-1511.

50. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988. 37(12). 1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595. PMID: 3056758.

51. Reaven G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? Am. J. Clin. Nutr. 2006 Jun. 83(6). 1237-47. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1237.

52. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec 14. 444(7121). 860-7. doi: 10.1038/nature05485.

53. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28. 395(10229). 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

54. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun. Rev. 2020. 19(6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

55. Gianchandani R., Esfandiari N.H., Ang L., Iyengar J., Knotts S., Choksi P., Pop-Busui R. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. Diabetes. 2020 Oct. 69(10). 2048-53. doi: 10.2337/dbi20-0022.

56. Komissarenko S.V. Scientists' pursuit for SARS-COV-2 coronavirus: strategies against pandemic. Ukr. Biochem. J. 2020 Nov-Dec. 92(6). 5-52. doi: https://doi.org/10.15407/ ubj92.06.005

57. Ugwueze C.V., Ezeokpo B.C., Nnolim B.I., Agim E.A., Anikpo N.C., Onyekachi K.E. COVID-19 and Diabetes Mellitus: The link and clinical implications. Dubai Diabetes Endocrinol. J. 2020. 26. 69-77. https://doi.org/10.1159/000511354

58. Crouse A., Grimes T., Li P., Might M., Ovalle F., Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. medRxiv [Preprint]. 2020 Jul 31. 2020.07.29.20164020. doi: 10.1101/2020.07.29.20164020. Now published in Frontiers in Endocrinology. doi: 10.3389/fendo.2020.600439.

59. Xinyu X., Min S., Ruiling Z. et al. Follicular Regulatory T Cells Are Associated With b-Cell Autoimmunity and the Development of Type 1 Diabetes. Clin. Endocrinol. Metab. 2019 Sept. 104(9). 4199-4213. doi: 10.1210/jc.2019-00093.

Отримано/Received 03.02.2021
Рецензовано/Revised 24.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021

Information about authors

Olga Furmanova, Chief Physician of the Clinic, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine;

A. Kulikovskaya, MD, Researcher of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine;

Victoria Popova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Preventive Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4116-0671

Kostiantyn Zak, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kpzak2017@gmail.com

Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, Fellow of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7421-0981

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.

O.V. Furmanova, A.V. Kulikovska, V.V. Popova, K.P. Zak, M.D. Tronko
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes and normal body weight and obesity

Abstract. ***Background.*** Determination of the blood lymphocyte immunophenotype is one of the key indicators of the immune function in a diseased person. However, the studies of the lymphocyte immunophenotyping in patients with type 2 diabetes (T2D), with the most frequent complication of this disease — overweight/obesity, are rare and controversial. The purpose of study was to determine immunophenotype of blood lymphocytes (CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T, CD20+ and CD56+ cells) in patients with newly diagnosed T2D and different body mass index (BMI). ***Materials and methods.*** There were examined 78 patients with newly diagnosed T2D and 40 normoglycemic individuals, who were divided into 4 subgroups, depending on the BMI. The blood lymphocyte immunophenotyping was carried out by the flow cytometry using a FACStar Plus laser cytofluorimeter and a panel of monoclonal antibodies to membrane antigens of lymphocytes. ***Results.*** The entire group of patients with T2D is characterized by a small but significant ($p < 0.05$) increase in the absolute number of CD4+ T cells compared to the group of normoglycemic individuals. When dividing the examined patients into 4 subgroups, depending on the BMI: 1) ≤ 25.5 kg/m^2, 2) 25.9–29.9 kg/m^2, 3) 30.0–34.9 kg/m^2, 4) > 35.0 kg/m^2, it was found that in subgroup 1, the absolute number of CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T, CD20+ and CD56+ cells was close to those in normoglycemic individuals. Patients of subgroup 2 showed a significant increase in the absolute number of CD4+ T cells by 12.5 % ($p < 0.05$). In subgroup 3, there was an increase in the absolute number of CD4+ T cells by 29.2 % ($p < 0.001$). Patients of subgroup 4 with morbid obesity, especially women, had an increase in the absolute numbers of CD3+ T cells by 12.4 % ($p < 0.01$), CD4+ T cells — by 47.7 % ($p < 0.001$) and CD8+ T cells — by 26.2 % ($p < 0.001$). A similar increase in the absolute number of CD4+ T cells, depending on BMI, was also noted in normoglycemic individuals, but was less pronounced. ***Conclusions.*** Patients with newly diagnosed T2D are characterized by an increased content of T-lymphocyte subpopulations in peripheral blood, especially CD3+T and CD4+T cells, which is most pronounced with a concomitant obesity.

Keywords: type 2 diabetes; obesity; immunity; lymphocyte immunophenotyping

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
/Original Researches/

UDC 616.61-036-06:616.379-008.64-053.8 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565*

I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults

Abstract. ***Background.*** *Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a heterogeneous type of diabetes mellitus (DM) that combines symptoms of type 1 (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Data about the frequency and structure of microvascular complications in LADA are small and quite contradictory, there is almost no information about the peculiarities of their course, which indicates the need for research in this area. Therefore, the purpose of the study was to determine the characteristics of diabetic kidney disease (DKD) in patients with latent autoimmune diabetes in adults compared with classical types of DM.* ***Materials and methods.*** *The study enrolled 112 patients with DM with DKD. Patients were divided into three groups: I — 54 people with LADA, II — 30 patients with T1DM, III — 28 patients with T2DM. Peculiarities of DKD course were studied based on the anamnesis data, clinical examination, glomerular filtration rate (GFR) values, albuminuria, albumin-creatinine ratio.* ***Results.*** *According to the anamnesis the diagnosis of DKD in patients with LADA was established on average 3 years after the manifestation of diabetes, which is 4.5 years earlier than in T1DM but 1.3 years later than in T2DM. The analysis of GFR stages showed that in LADA the category G3 was the most often (63 %) (G3a — in 46 %, G3b — in 17 %). The other patients had G1 stage (7 %), G2 stage (24 %), and only 6 % of patients had G4 stage. The albuminuria categories A1 and A2 predominated in patients of all groups (in LADA — 43 % of people in each category), while category A3 in LADA was registered twice as often as in T1DM. In LADA, the predominant phenotypes were non-albuminuric renal impairment (NARI) (43 %) and albuminuric phenotype (AP) (35 %), in T1DM — AP (50 %) and NARI (40 %), and in T2DM, all three phenotypes were registered with almost the same frequency (AP — in 32 %, NARI — in 29 %, progressive renal decline — in 39 %).* ***Conclusions.*** *The course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults differs from that in the classic types of diabetes, which indicates the need to develop a specific algorithm for this cohort of patients.*

Keywords: *diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; diabetic kidney disease*

Introduction

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a heterogeneous type of diabetes mellitus (DM) that combines symptoms of type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is diagnosed by detecting the antibodies to islet antigens in the blood in disease manifestations in adults aged over 35 years [1].

According to the updated classification of the American Diabetes Association (2021), LADA is classified as T1DM, which develops in adulthood and has an indolent course [2]. In 2020, an international expert panel was held to get a consensus on the management of patients with this type of diabetes, who were offered advanced diagnostic features of LADA, namely the age of patients over 30 years; family/personal history of autoimmunity; reduced frequency of metabolic syndrome compared with T2DM — lower indices of insulin resistance, body weight, blood pressure, and dyslipidemia compared with T2DM; no difference in

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Царик Ірина Олександрівна, аспірант кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; контактний тел.: +38 (099) 442 76 94.
For correspondence: Iryna Tsaryk, MD, PhD student at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; contact phone: +38 (099) 442 76 94.
Full list of author information is available at the end of the article.

cardiovascular effects for patients with LADA and patients with T2DM; slower decrease in C-peptide levels than in T1DM; the presence of antibodies to glutamic acid decarboxylase as the most sensitive marker (rarely other antibodies — islet cell antibodies, IA-2A Ab, ZnT8A and to tetraspanin 7); no need for insulin therapy at the beginning of diabetes [3].

Diabetic nephropathy is considered one of the main chronic microvascular complications of diabetes mellitus, as well as the leading cause of end-stage chronic kidney disease (CKD) [4, 5].

To cover all types of kidney disease that occur in people with diabetes mellitus, instead of the term "diabetic nephropathy", the term "diabetic kidney disease" (DKD) was proposed in connection with the identification of additional phenotypes of this pathology [6]. Thus, to date, DKD is represented by the albuminuric phenotype (AP), non-albuminuric renal impairment (NARI), and progressive renal decline (PRD). This distribution suggests that the progression of DKD to the terminal stage of CKD in both T1DM and T2DM can occur in two ways: by the mechanisms of progressive growth of albuminuria and isolated decrease in glomerular filtration rate (GFR), respectively [7].

The current results of research on chronic complications of LADA mainly relate to macrovascular lesions [8, 9]. Concerning the microvascular complications, there is evidence in the literature that diabetic retinopathy and DKD in LADA as in T2DM develop almost at the same time after the manifestation of the disease [10]. However, other studies refer to a higher frequency of microalbuminuria (MAU) in T2DM and probably a higher frequency of microvascular complications at the stage of manifestation in T1DM compared to LADA [11]. The authors reported about a relationship between MAU and the age of LADA onset as well as the development of diabetic retinopathy. At the same time, it was found that in patients with LADA and end-stage CKD, the incidence of diabetic retinopathy is lower compared to T1DM, and the incidence of cardiovascular events is lower compared to T2DM [12].

Thus, data about the frequency and structure of microvascular complications in LADA are small and quite contradictory, there is almost no information about the peculiarities of their course, which indicates the need for research in this area.

The purpose of the study was to determine the characteristics of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults compared with classical types of diabetes.

Materials and methods

One hundred and twelve patients with DM and DKD who were treated at the Chernivtsi Regional Endocrinology Center were examined (mean age of patients — 46.0 ± 1.2 years; men — 47, women — 65; diabetic history — 11.40 ± 0.86 years). Patients were divided into three groups. The first group included 54 people with LADA, the second group consisted of 30 patients with T1DM, the third — 28 patients with T2DM.

The diagnosis of LADA was established based on the recommendations [5]. All patients were tested for two types of antibodies to islet antigens. The antibodies to glutamic acid decarboxylase and tyrosine phosphatase-2A (IA-2A Ab) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using kits "DiaMetra S.l.r." (Italy).

Peculiarities of the DKD course were studied based on the anamnesis data, clinical examination, GFR values, albuminuria, etc. [13]. GFR was determined by the formula CKD-EPI according to the recommendations of KDIGO (2012) [14]. The albuminuria category was determined by the indicators of microalbuminuria and the albumin-creatinine ratio (ACR) in the urine using sets of Granum Laboratory Ltd. (Ukraine).

AP of DKD was confirmed at values of ACR > 3 mg/ml, NARI — at GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 in the absence of albuminuria, PRD — at loss of GFR ≥ 5 ml/min/1.73 m^2/year irrespective of indicators of albuminuria [15].

Proper permission was secured from the Bukovinian State Medical University Ethical Committee (protocol 3, dated 02.06.2020).

Mathematical processing of the data obtained was performed using the programs Primer of Biostatistics, version 5.0 (S. Glantz, USA).

Results

According to the anamnesis data, the diagnosis of DKD in patients with LADA was established on average 3 years after the manifestation of diabetes mellitus, which significantly differs from the results obtained for T1DM (7.5 years) and slightly differs from T2DM (1.7 years).

The analysis of GFR values by stages showed that in LADA (Fig. 1) the category G3 was the most common (in 63 %) (G3a — in 46 %, G3b — in 17 %). The other patients had the G1 stage (7 %), G2 stage (24 %), and only 6 % of patients had G4 stage. In T1DM, the vast majority of patients had G2 stage (42 %) and G3 stage (40 %). Eighteen percent of patients with T2DM had initial stages of GFR disorders (G1-G2), while 68 % of patients had GFR disorders of stage G3 (G3a — in 54 %, G3b — in 14 %), and G4 (14 %).

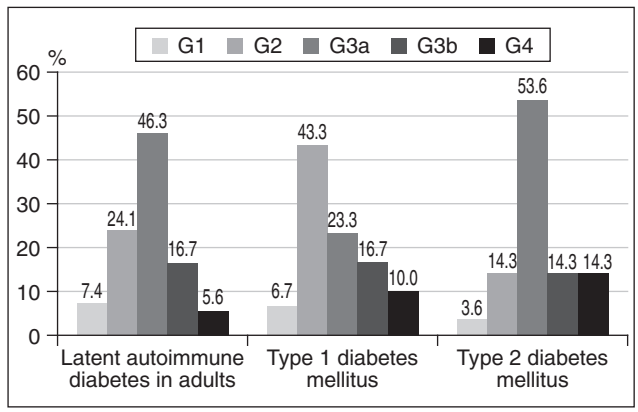


Figure 1. Distribution of patients with different types of diabetes mellitus and diabetic kidney disease by glomerular filtration rate

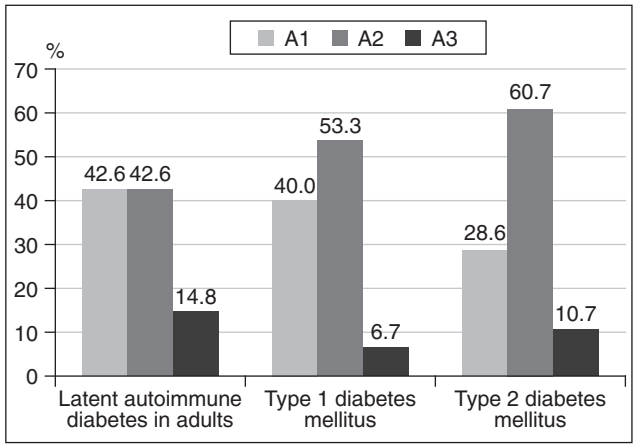


Figure 2. Distribution of patients with different types of diabetes mellitus and diabetic kidney disease by albuminuria categories

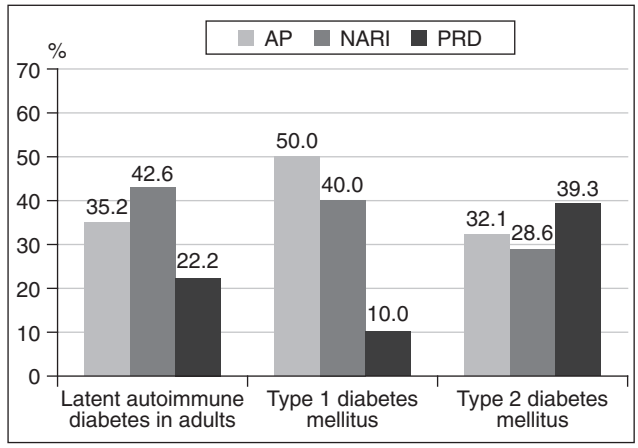


Figure 3. Distribution of patients with different types of diabetes mellitus by phenotypes of diabetic kidney disease

The greater number of patients with the initial stages of GFR disorders in T1DM is probably due to timely diagnosis of the underlying disease, and, thus, earlier control, as well as longer development of classic microvascular complications and their slower progression. In contrast, in T2DM, there is a late diagnosis and the involvement of additional pathogenetic mechanisms associated with insulin resistance. At the same time, DKD in LADA, which combines the features of both classic types of diabetes, occupies an intermediate position.

Regarding the features of albuminuria (Fig. 2), the categories A2 (43 % of patients with LADA, 53 % — with T1DM and 61 % — with T2DM) and A1 (about 40 % of patients with LADA and T1DM and almost 30 % of patients with T2DM) dominated in all groups. It should be noted that category A3 was quite rare in all types of diabetes, but it was registered twice more often in LADA (15 %) than in T1DM (7 %).

When analyzing the course of DKD in groups of patients with different types of diabetes (Fig. 3), it was found that in LADA the predominant phenotypes are NARI (43 %) and AP (35 %), in T1DM — AP (50 %) and NARI (40 %), and in T2DM, all three phenotypes were registered with almost the same frequency (AP — in 32 %, NARI — in 29 %, PRD — in 39 % patients).

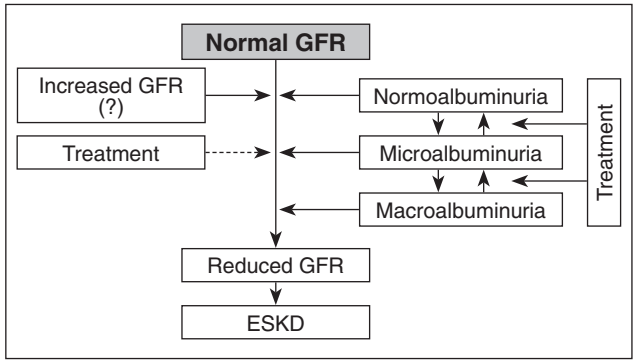


Figure 4. Mechanisms of development and progression of diabetic kidney disease [19]

Discussion

It is known that in patients with T2DM, in contrast to T1DM, the period of establishment of DKD from the onset of diabetes mellitus is shorter due to late diagnosis of the underlying disease because of less pronounced clinical symptoms. For this reason, according to modern standards, it is recommended to screen DKD immediately after the diagnosis of T2DM, while in T1DM — 5 years after the manifestation [16].

At the same time, the results of the analysis of all cases of LADA demonstrated that in 28 % of people DKD was diagnosed at the time of diagnosis of diabetes mellitus, in 20 % — after 1 year from the beginning, in 32 % — in the period from 2 to 5 years, in 16 % — after 5–10 years and only in 4 % more than 10 years later.

So, DKD in LADA is diagnosed after the manifestation of the disease much earlier than in T1DM. However, because according to the current classification LADA refers to T1DM, following the recommendations for screening for DKD in T1DM leads to late diagnosis of this chronic complication, and, consequently, to the lack of adequate treatment. All this indicates the necessity for the development of a LADA-specific DKD diagnostic algorithm [17, 18].

The high frequency of NARI in LADA and T1DM in comparison with T2DM attracts attention. It should also be noted that PRD in LADA was registered more than twice as often as in T1DM and almost twice less often than in T2DM, which is probably related to the timing of the diagnosis of DM and the start of appropriate therapy.

Probable mechanisms of development of these phenotypes are presented in Fig. 4 and indicate that the increase in the frequency of NARI contributes to the timely start of treatment of the underlying disease, as well as the emergence of new groups of drugs with nephroprotective effect, which lead to regression of albuminuria.

At present, it is difficult to give clear characteristics and explain the pathophysiological mechanisms of clinical phenotypes of DKD, as the results of studies differ significantly. There is a hypothesis about the predominance of macrovascular and tubulointerstitial lesions in NARI in contrast to

classical AP with a predominant glomerular lesion, which includes thickening of the glomerular basement membrane, expansion of the mesangium and glomerulosclerosis. Unfortunately, so far this information has not been confirmed histologically. One study of renal biopsies in patients with T2DM and with different DKD phenotypes revealed typical glomerular lesions with or without albuminuria, while half of the non-albuminuric patients had vascular and tubulointerstitial changes [20]. Another study confirmed that glomerular, vascular, and tubulointerstitial changes correlated with GFR loss and were more typical for normoalbuminuria in combination with GFR reduction [21].

Thus, the detection of different phenotypes of DKD can be explained by the difference in morphofunctional changes in each of them. AP is a classic consequence of microvascular disorders and, as the analysis showed, is more typical in T1DM. The emergence of NARI is directly related to the improvement of drug approaches and the emergence of new groups of antidiabetic drugs that allow not only to stop the development of proteinuria but also to regress existing kidney damage. Both genetically determined kidney damage and directly the mechanisms of damage caused by diabetes mellitus, in particular progressive amyloidosis caused by increased secretion of the pancreatic hormone amylin, which is synthesized by β-cells together with insulin, play an important role in the pathogenesis of PRD.

Due to the incompletely understood pathogenesis of NARI and PRD, these two phenotypes need to be studied more closely to identify possible options for their prevention and treatment.

Conclusions

1. Diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults is diagnosed much earlier after the manifestation of the disease than in type 1 diabetes mellitus.

2. Among patients with latent autoimmune diabetes in adults and diabetic kidney disease, a decrease in glomerular filtration rate of categories G3 and below is registered more often (in almost 70 % of cases) than in type 1 diabetes mellitus (in 50 % of cases) but less often than in type 2 diabetes mellitus (82 % of people). The albuminuria categories A1 and A2 were registered with the same frequency and with similar tendencies as in classical types of diabetes mellitus predominate, while category A3 is registered almost twice as often as in classical type 1 diabetes mellitus and exceeds that in type 2 diabetes mellitus.

3. The prevalence of phenotypes of diabetic kidney disease varies depending on the type of diabetes mellitus. In latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes mellitus, non-albuminuric renal impairment dominates and occurs more often than in type 2 diabetes mellitus. At the same time, progressive renal decline occurs twice as often as in type 1 diabetes mellitus but much less frequently than in type 2 diabetes mellitus.

4. The identified differences indicate the need to develop a specific algorithm for the management of patients with diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults.

References

1. Pieralice S., Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. Diabetes Metab. J. 2018. 42(6). 451-464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190.

2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. Diabetes Care. 2021. 44 (Suppl. 1). 15-33. doi: 10.2337/dc21-S002.

3. Mishra R., Hodge K.M., Cousminer D.L., Leslie R.D., Grant S.F.A. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Trends Endocrinol. Metab. 2018. 29(9). 638-650. doi: 10.1016/j.tem.2018.07.001.

4. Hawa M.I., Kolb H., Schloot N., Beyan H., Paschou S.A., Buzzetti R., Mauricio D. et al.; Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. Diabetes Care. 2013. 36(4). 908-13. doi: 10.2337/dc12-0931.

5. Buzzetti R., Tuomi T., Mauricio D. et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement from an International Expert Panel. Diabetes. 2020. 69(10). 2037-2047. e-mail: nvpashkovska@gmail.com; doi: 10.2337/dbi20-0017.

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

7. Jiang G., Luk A.O.Y., Tam C.H.T., Xie F., Carstensen B., Lau E.S.H., Lim C.K.P. et al.; Hong Kong Diabetes Register TRS Study Group. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2019. 95(1). 178-187. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.026.

8. Maddaloni E., Lessan N., Al Tikriti A., Buzzetti R., Pozzilli P., Barakat M.T. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. PLoS One. 2015. 10(8). e0131837. doi: 10.1371/journal.pone.0131837.

9. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. Front. Physiol. 2019. 10. 320. doi: 10.3389/fphys.2019.00320.

10. Doshi S.M., Friedman A.N. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017. 12. 1366-1373. doi: 10.2215/CJN.11111016.

11. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. Acta Diabetol. 2014. 51. 905-915. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7.

12. Yasui J., Kawasaki E., Tanaka S., Awata T., Ikegami H., Imagawa A., Uchigata Y. et al.; Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Clinical and Genetic Characteristics of Non-Insulin-Requiring Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibody-Positive Diabetes: A Nationwide Survey in Japan. PLoS One. 2016. 11(5). e0155643. doi: 10.1371/journal.pone.0155643.

13. Shahbazian H., Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. J. Renal Inj. Prev. 2013. 2(2). 73-80. doi: 10.12861/jrip.2013.24.

14. Kim M.K. Treatment of diabetic kidney disease: current and future targets. Korean J. Intern. Med. 2017. 32(4). 622-630. doi: 10.3904/kjim.2016.219.

15. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am. J. Kidney Dis. 2014. 63(5). 820-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006.

16. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021. 44 (Suppl. 1). 151-167. doi: 10.2337/dc21-S011.

17. Fadiga L., Saraiva J., Catarino D., Frade J., Melo M., Paiva I. Adult-onset autoimmune diabetes: comparative analysis of classical and latent presentation. Diabetol. Metab. Syndr. 2020. 12(1). 107. doi: 10.1186/s13098-020-00616-1.

18. Carlsson S. Environmental (Lifestyle) Risk Factors for LADA. Curr. Diabetes Rev. 2019. 15(3). 178-187. doi: 10.2174/1573399814666180716150253.

19. Pugliese G., Penno G., Natali A., Barutta F., Di Paolo S., Reboldi G., Gesualdo L., De Nicola L.; Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". J. Nephrol. 2020. 33(1). 9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x.

20. Ekinci E.I., Jerums G., Skene A., Crammer P., Power D., Cheong K.Y., Panagiotopoulos S. et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. Diabetes Care. 2013. 36(11). 3620-6. doi: 10.2337/dc12-2572.

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

Received 11.01.2021
Revised 01.02.2021
Accepted 16.02.2021

Information about authors

Iryna Tsaryk, MD, PhD student at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; contact phone: +38 (099) 442 76 94.

Nataliia Pashkovska, 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; contact phone: +38 (050) 660 45 54; https://orcid.org/0000-0002-9896-1744.

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.

Царик І.О., Пашковська Н.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих

Резюме. ***Актуальність.*** Латентний автоімунний діабет дорослих (LADA) є гетерогенним типом цукрового діабету (ЦД), що поєднує ознаки цукрового діабету 1-го (ЦД1) та 2-го типу (ЦД2). Дані щодо частоти і структури мікросудинних ускладнень при LADA малочисельні й доволі суперечливі, практично відсутня інформація про особливості їх перебігу, що вказує на необхідність проведення досліджень у цьому напрямку. ***Мета дослідження:*** з'ясувати особливості перебігу діабетичної хвороби нирок у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету. ***Матеріали та методи.*** Обстежено 112 хворих на ЦД із діабетичною хворобою нирок (ДХН). Пацієнтів розподілили на три групи: I — 54 особи з LADA, II — 30 хворих на ЦД1, III — 28 пацієнтів із ЦД2. Особливості перебігу ДХН вивчали на підставі оцінки даних анамнезу, клінічного обстеження, значень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), альбумінурії, відношення альбуміну до креатиніну в сечі. ***Результати.*** За даними анамнезу діагноз ДХН у пацієнтів із LADA встановлювався в середньому через 3 роки після маніфестації ЦД, при цьому на 4,5 року раніше, ніж при ЦД1, але на 1,3 року пізніше, ніж при ЦД2. Аналіз показників ШКФ показав, що при LADA найбільш часто (у 63 % пацієнтів) реєструвалась категорія G3 (G3a — у 46 %, G3b — у 17 % пацієнтів). Решта обстежених мали категорію G1 (7 %), G2 (24 %), і тільки в 6 % пацієнтів виявлено стадію G4. У пацієнтів усіх груп переважали категорії альбумінурії A1 та A2 (при LADA — по 43 % осіб у кожній категорії), водночас категорія A3 при LADA реєструвалась удвічі частіше, ніж при ЦД1. При LADA переважаючими фенотипами ДХН були неальбумінурійне порушення функції нирок (НАПН) (43 %) і альбумінурійний фенотип (АФ) (35 %), при ЦД1 — АФ (50 %) і НАПН (40 %), а при ЦД2 усі три фенотипи реєструвалися майже з однаковою частотою (АФ — у 32 %, НАПН — у 29 % пацієнтів, прогресуюче зниження функції нирок — у 39 % хворих). ***Висновки.*** Перебіг діабетичної хвороби нирок в осіб із латентним автоімунним діабетом дорослих відрізняється від такого при класичних типах цукрового діабету, що вказує на необхідність розробки специфічного алгоритму ведення цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет; латентний автоімунний діабет дорослих; діабетична хвороба нирок

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
/Original Researches/

УДК 616.379-008.64+616.12-005.4-008.318]:615.22 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230566*

Джунь Я.Ю.[1], Маньковський Г.Б.[1], Руденко Н.М.[1, 2]
[1] ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна
[2] Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз віддалених результатів комплексного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із прediабетом та явним цукровим діабетом

Резюме. ***Актуальність.*** *Попри сучасні методи діагностики та лікування порушень обміну глюкози, цукровий діабет (ЦД) залишається незалежним фактором ризику та удвічі збільшує кількість серцево-судинних подій (ішемічна хвороба серця (ІХС), ішемічний інсульт, смерть). Ефективність сучасних методів реваскуляризації міокарда у хворих з цукровим діабетом потребує подальшого вивчення.* ***Мета:*** *оцінка факторів ризику та віддалених результатів реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та супутнім прediабетом або явним ЦД.* ***Матеріали та методи.*** *У ретроспективному дослідженні брали участь 120 пацієнтів із ІХС, яким було проведено реваскуляризацію коронарних артерій. Залежно від глікемічного статусу пацієнти були розподілені на дві групи: I група (основна група) — хворіли на прediабет або ЦД (n = 58); II група (контрольна група) — пацієнти без порушення глікемії (n = 62). Ступінь ураження коронарних артерій визначали за результатами коронарографії. Результати лікування у пацієнтів обох груп оцінювали за наявністю прогресування атеросклерозу коронарних артерій (повторні втручання з приводу появи нових атеросклеротичних уражень або рестенозу попередньо імплантованого стента) та показниками летальності. Середній термін спостереження хворих у двох групах становить 3 роки (мінімальний — 24 місяці).* ***Результати.*** *У пацієнтів I групи, із прediабетом та явним ЦД, переважає трисудинне ураження коронарних артерій (43,1 vs 16,1 %, p < 0,05); хронічна оклюзія судин серця діагностується частіше, ніж у пацієнтів II групи (43,1 vs 25,8 %, p < 0,05), що характеризує більш тяжчий перебіг захворювання. У хворих основної групи порівняно із групою контролю захворюваність на інфаркт міокарда (45,9 vs 33,9 %, відношення шансів (OR) 6,1 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,76–13,6) p < 0,05), інсульт (13,8 vs 3,2 %, OR 4,8 (95% ДІ 0,97–23,6) p < 0,05) та хронічну ниркову недостатність (10,3 vs 1,6 %, OR 7,0 (95% ДІ 0,82–60,4) p < 0,05) є вірогідно більшою. На відміну від пацієнтів без ЦД, у хворих першої групи показники систолічної функції серця вірогідно нижчі (48,9 ± 11,9 % vs 54,61 ± 7,56 %, p < 0,05). Черезшкірне коронарне втручання є методом вибору реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ІХС, проте аортокоронарне шунтування частіше застосовується за наявності ЦД (24,1 vs 6,5 %, p < 0,05). Прогресування атеросклерозу коронарних артерій переважає у пацієнтів із порушеним обміном глюкози (19,0 vs 6,5 %, OR 3,4 (95% ДІ 1,01–11,3) p < 0,05). Летальність у пацієнтів I групи є вищою (12,1 vs 1,6 %, OR 8,4 (95% ДІ 1,00–70,3) p < 0,05).* ***Висновки.*** *Багатосудинне ураження коронарних артерій обумовлює гірший прогноз у пацієнтів із цукровим діабетом. Розвиток повторних порушень кровообігу спостерігається частіше у хворих із порушеним обміном глюкози. Наявність даної патології вірогідно збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту та хронічної ниркової недостатності.*

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця; цукровий діабет; атеросклероз коронарних артерій; черезшкірне коронарне втручання; аортокоронарне шунтування*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Джунь Яна Юріївна, лікар-кардіолог, відділення екстреної рентген-хірургічної допомоги, клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», вул. Юрія Іллєнка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: ydzhun@ukr.net; контактний тел.: +38 (095) 356-68-90.
For correspondence: Yana Dzhun, cardiologist, Department of interventional cardiology, Clinic for Adult, Goverment Institution "The Scientific-Practical Center for pediatric cardiology and cardiac surgery", Yuriy Ilyenko st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: ydzhun@ukr.net; contact phone: +38 (095) 356-68-90.
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Серцево-судинні захворювання на сьогодні залишаються основною причиною втрати працездатності та смертності. У структурі смертності ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце, поширеність її продовжує з кожним роком зростати [1].

Прогноз у пацієнтів із ІХС тісно пов'язаний із ступенем ураження коронарних артерій. Реєстр Coronary Artery Surgery Study продемонстрував, що у пацієнтів із нормальною морфологією артерій серця дванадцятирічна виживаність становить 91 % на відміну від 74 % — у пацієнтів із односудинним ураженням, 59 % — при двосудинному та 50 % — при ураженні трьох коронарних артерій [2].

Дослідження Framingham Heart Study та MRFIT свого часу довели, що цукровий діабет (ЦД) удвічі збільшує кількість серцево-судинних подій у чоловіків та втричі у жінок, навіть при урахуванні впливу похилого віку, артеріальної гіпертензії, куріння, гіперхолестеринемії та гіпертрофії лівого шлуночка [3, 4].

Також відомо, що близько 50 % пацієнтів при госпіталізації із гострим інфарктом міокарда мають недіагностований ЦД [5, 6]. Порушення глікемії негативно впливає на віддалені результати у хворих, які перенесли гострий коронарний синдром [7]. При цьому частота повторних інфарктів міокарда у пацієнтів із ЦД є значно вищою порівняно із пацієнтами, які не хворіють на ЦД [8].

Із появою стентів із медикаментозним покриттям при лікуванні ІХС частота повторних порушень прохідності судин у рази зменшилась. Проте у пацієнтів із ЦД ризик рестенозу попередньо установлених стентів залишається у 2–4 рази вищий, ніж у хворих без ЦД [9, 10].

У 2017 році серед 60 мільйонів дорослих європейців половина з усіх випадків ЦД були недіагностовані [11]. International Diabetes Federation прогнозує, що до 2045 року у світі більш ніж 600 мільйонів населення страждатиме від даної патології і приблизно стільки ж матиме прediабет [11].

Тому, навіть незважаючи на сучасні методи діагностики та лікування порушення вуглеводного обміну, ЦД залишається незалежним фактором ризику та удвічі збільшує кількість серцево-судинних подій (ІХС, ішемічний інсульт, смерть) [12]. Частота розвитку серцевої [13] та ниркової [14] недостатності у пацієнтів із ЦД вища, ніж у хворих без порушеного обміну глюкози. Водночас серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смертності у людей, хворих на ЦД.

Мета: оцінка факторів ризику та віддалених результатів реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та супутнім пре- або цукровим діабетом.

Матеріали та методи

Дана робота проводилось на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». У ретроспективному дослідженні брали участь 120 пацієнтів із ІХС. Залежно від глікемічного статусу були розподілені на дві групи: I група (основна група) — наявний прediабет або ЦД 2-го типу (n = 58); II група (контрольна група) — пацієнти без порушення глікемії (n = 62).

Критерії виключення: злоякісні новоутворення; вроджена чи набута вада серця; протипоказання до прийому антиагрегантних лікарських засобів. Основні характеристики груп пацієнтів наведені у табл. 1.

Коронарографія проведена за стандартною методикою, трансрадіальним або трансфеморальним доступом (апарат SIEMENS Artis Zee biplane). Ступінь стенозу коронарних артерій вказаний у відсотках (%) від максимальної площі діаметра просвіту судини. Залежно від кількості уражених артерій басейну однієї чи більше з трьох основних гілок виділили відповідно одно-, дво- та трисудинні ураження. Критерієм гемодинамічно значимого стенозу є звуження внутрішнього діаметра ≥ 70 % у правій коронарній артерії, передній міжшлуночковій артерії та огинаючій гілці лівої коронарної артерії (ЛКА) або ≥ 50 % стовбура ЛКА. Хронічна оклюзія — це 100% стеноз в одній із трьох основних судин серця.

Систолічна функція серця визначалася за фракцією викиду (ФВ, %) лівого шлуночка, розрахунки здійснені волюметричним методом за модифікованою методикою Simpson.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів

	I група (n = 58)		II група (n = 62)		P
	Абс. число	σ або %	Абс. число	σ або %	
Чоловіки	42	72,4 %	45	72,6 %	0,984
Жінки	16	27,6 %	17	27,4 %	
Вік, роки	63,197	8,92	61,9	9,8	0,449
Маса тіла, кг	88,15	15,5	86,6	15,6	0,874
Зріст, м	1,7	0,09	1,7	0,09	0,999
Індекс маси тіла, кг/м^2	30,44	4,42	29,8	5,27	0,474
Фракція викиду, %	48,017	11,9	54,61	7,56	0,0004*

Примітки: p — вірогідність; * — різниця між групами статистично значима; σ — середньоквадратичне відхилення.

Пацієнти обох груп отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих стандартів Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.03.2016 № 152). Реваскуляризацію коронарних артерій здійснювали шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або аортокоронарного шунтування (АКШ). Вибір тактики лікування здійснений мультидисциплінарно, за участю Heart Team, згідно із локальними та міжнародними рекомендаціями (Myocardial Revascularization Guidelines ESC, 2014). При стентуванні коронарних артерій були використані коронарні стент-системи із лікарським покриттям (серолімусом чи зотаролімусом).

Середній термін спостереження хворих у двох групах становить 3 роки (мінімальний — 24 місяці). Віддалені результати лікування пацієнтів із ІХС оцінювали за наявністю прогресування атеросклерозу коронарних артерій (повторні втручання з приводу появи нових атеросклеротичних уражень або рестенозу попередньо імплантованого стента) та показником летальності.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Stata 12. Для описової статистики кількісних параметрів визначали середню арифметичну (M) та стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD). Порівняння показників проведено за t-критерієм Стьюдента. Характеристика якісних параметрів подана через кількість спостережень (n) та розподіл у відсотках з подальшим порівнянням якісних параметрів за критерієм хі-квадрат. Відносний ризик окремих клінічних станів та ускладнень оцінювали за показником відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. після отримання письмової згоди на проведення обстеження. Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (протокол № 2 від 03.03.2020 р.).

Результати

Розподіл пацієнтів I та II груп за статевим складом, віком, антропометричними характеристиками без статистично значимої різниці ($p < 0,05$). Медикаментозна терапія ІХС у пацієнтів обох груп співставна, вірогідної

Таблиця 2. Медикаментозна терапія ІХС у групах пацієнтів

	I група (n = 58)		II група (n = 62)		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Аспірин	50	86,2	49	79,0	0,301
Клопідогрель	31	50,0	20	35,5	0,108
Прасугрел	6	10,3	5	88,1	0,665
β-блокатори	35	60,3	29	46,8	0,136
Інгібітори АПФ	24	41,4	30	48,4	0,441
Сартани	11	19,0	5	88,1	0,079
Блокатори кальцієвих каналів	21	36,2	28	45,2	0,319
НОАК	11	19,0	8	12,9	0,363
Діуретики	19	32,8	17	27,4	0,524

Примітки: p — вірогідність; АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; НОАК — нові оральні антикоагулянти.

Таблиця 3. Характеристика уражень коронарних артерій у пацієнтів із ІХС

	I група (ЦД або ПТГ) (n = 58)		II група (без ЦД) (n = 62)		OR (95% ДІ)	P
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Односудинне ураження	9	15,5	27	43,5		0,001*
Двосудинне ураження	24	41,4	25	40,3		0,906
Трисудинне ураження	25	43,1	10	16,1		0,001*
Хронічна оклюзія	25	43,1	16	25,8	2,2 (1,01–4,7)	0,046*
Ураження стовбура ЛКА	9	15,5	5	8,1	2,1 (0,66–6,7)	0,204

Примітки: p — вірогідність; * — різниця між групами статистично значима; ПТГ — порушення толерантності до глюкози.

Таблиця 4. Поширеність коморбідної патології у пацієнтів із ІХС залежно від наявності ЦД 2-го типу чи порушеної толерантності до глюкози

	I група (n = 58)		II група (n = 62)		OR (95% ДІ)	P
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Інфаркт міокарда	44	5,9	21	3,9	6,1 (2,76–13,6)	0,0001*
Інсульт	7	3,8	2	3,2	4,8 (0,97–23,6)	0,036*
Фібриляція передсердь	10	7,2	7	1,3	1,6 (0,58–4,6)	0,350
Хронічна хвороба нирок	5	0,3	1	1,6	7,0 (0,82–60,4)	0,041*
Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок	2	3,4	0	0	–	–
Атеросклероз брахіоцефальних артерій	5	8,6	2	3,2	2,8 (0,53–15,2)	0,208
Атеросклероз ниркових артерій	3	5,2	3	4,8	1,1 (0,21–5,5)	0,933
Подагра	3	5,2	2	3,2	1,6 (0,26–10,2)	0,594

Примітки: p — вірогідність; * — різниця між групами статистично значима.

різниці у застосуванні тих чи інших препаратів не виявлено (p > 0,05) (табл. 2).

Виявлено, що у пацієнтів із ЦД та порушеною толерантністю до глюкози перебіг атеросклерозу є більш тяжким. Аналіз показав, шо у I групи вірогідно переважає трисудинне ураження коронарних артерій (43,1 %), у той час як у пацієнтів без порушення обміну глюкози — односудинне (43,5 %) (p < 0,05). У хворих із ЦД хронічна оклюзія зустрічається частіше, ніж у пацієнтів II групи (p = 0,046). Різниця ураження стовбура ЛКА є статистично не значимою в обох групах (табл. 3).

У пацієнтів із ЦД інфаркт міокарда спостерігався частіше — 44 (75,9 %) проти 21 (33,9 %) у II групі. Поширеність інсульту у даній групі хворих є також більшою (13,8 vs 3,2 %). При цьому ризик виникнення інфаркту міокарда на фоні ЦД збільшується в 6,1 раза, інсульту — у 4,8 раза.

Систолічна функція лівого шлуночка суттєво знижена в I групі (p = 0,0004), що свідчить про підвищений ризик виникнення хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД.

У пацієнтів із ЦД хронічна хвороба нирок зустрічається частіше, ніж у пацієнтів із нормоглікемією — 10,3 % в групі ЦД проти 1,6 % в групі без ЦД: OR 7,0 (95% ДІ 0,82–60,4), p = 0,041 (табл. 4).

Статистично значимої розбіжності за атеросклеротичним ураженням ниркових, брахіоцефальних та артерій нижніх кінцівок не виявлено (табл. 4).

Черезшкірне коронарне втручання є методом вибору реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ІХС. Проте майже у кожного четвертого пацієнта із ЦД виконували аортокоронарне шунтування (24,1 vs 6,5 %, p < 0,05) (рис. 1).

Ризик повторних ЧКВ з приводу прогресування атеросклерозу коронарних артерій (повторні втручання з приводу появи нових атеросклеротичних уражень або рестенозу попередньо імплантованого стента) вірогідно вищий в групі пацієнтів із ЦД — OR 3,4 (95% ДІ 1,01–11,3), p = 0,038 (19,0 % випадків проти 6,5 % в групі пацієнтів без ЦД). Рівень летальності також вищий у хворих першої групи (12,1 проти 1,6 %, OR 8,4 (95% ДІ 1,00–70,3)) (рис. 2).

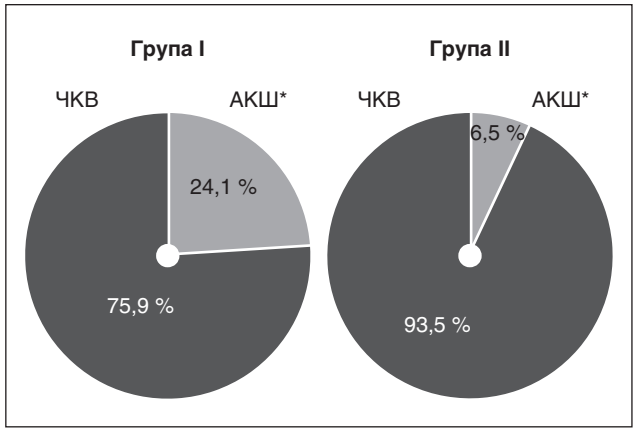


Рисунок 1. Використання методів реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ІХС залежно від глікемічного статусу

Примітка: * — різниця між групами статистично значима.

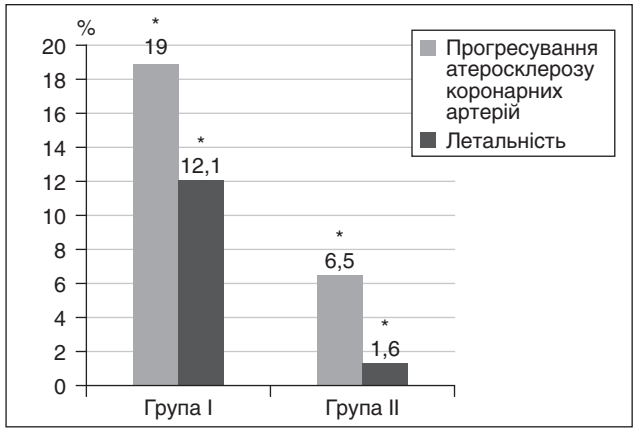


Рисунок 2. Віддалені результати реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ІХС залежно від наявності порушення обміну глюкози

Примітка: * — різниця між групами статистично значима.

Обговорення

У пацієнтів I групи, із прediабетом та явним ЦД, переважає трисудинне ураження коронарних артерій (43,1 vs 16,1 %, p < 0,05); хронічна оклюзія судин серця діагностується частіше, ніж у пацієнтів II групи (43,1 vs 25,8 %, p < 0,05), що характеризує більш тяжчий перебіг захворювання.

У хворих основної групи порівняно із групою контролю захворюваність інфарктом міокарда (45,9 vs 33,9 %, OR 6,1 (95% ДІ 2,76–13,6), p < 0,05), інсультом (13,8 vs 3,2 %, OR 4,8 (95% ДІ 0,97–23,6), p < 0,05) та хронічною нирковою недостатністю (10,3 vs 1,6 %, OR 7,0 (95% ДІ 0,82–60,4), p < 0,05) є вірогідно більшою.

На відміну від пацієнтів без ЦД у хворих першої групи показники систолічної функції серця вірогідно нижчі (48,9 ± 11,9 % vs 54,61 ± 7,56 %, p < 0,05). Черезшкірне коронарне втручання є методом вибору реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів із ІХС, проте аортокоронарне шунтування частіше застосовується при наявності ЦД (24,1 vs 6,5 %, p < 0,05).

Прогресування атеросклерозу коронарних артерій переважає у пацієнтів із порушеним обміном глюкози (19,0 vs 6,5 %, OR 3,4 (95% ДІ 1,01–11,3), p < 0,05). Летальність у пацієнтів I групи є вищою (12,1 vs 1,6 %, OR 8,4 (95% ДІ 1,00–70,3), p < 0,05).

Отримані дані в черговий раз підтверджують результати численних досліджень щодо впливу порушеного обміну глюкози на перебіг ІХС [15, 17]. До того ж пацієнти із ЦД 2-го типу мають більш складну анатомію коронарних уражень з дрібними та дифузно ураженими судинами [16, 17].

Висновки

Багатосудинне ураження коронарних артерій обумовлює гірший прогноз у пацієнтів із цукровим діабетом. Ризик розвитку повторних порушень кровообігу спостерігається частіше у хворих із порушеним обміном глюкози. Наявність даної патології вірогідно збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту та хронічної ниркової і серцевої недостатності. Отримані результати обумовлюють необхідність вдосконалення лікування хворих на ЦД та ІХС з метою покращення прогнозу у цієї категорії хворих.

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

Інформація про внесок кожного автора: *Руденко Н.М.* — концепція і дизайн дослідження; *Джунь Я.Ю.* — збирання й обробка матеріалів, написання тексту; *Маньковський Г.Б.* — аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Benjamin Emelia J., Muntner P., Alonso A., Marcio S. Bittencourt, Clifton W. Callaway et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019. 139. e56-e528. 1. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.

2. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation. 1983. 68(5). 939-50. doi: 10.1161/01.cir.68.5.939.

3. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care. 1979. 2(2). 120-6. doi: 10.2337/diacare.2.2.120.

4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993. 16(2). 434-44. doi: 10.2337/diacare.16.2.434.

5. Shore S., Borgerding J.A., Gylys-Colwell I., McDermott K., Ho P.M., Tillquist M.N., Lowy E. et al. Association between hyperglycemia at admission during hospitalization for acute myocardial infarction and subsequent diabetes: insights from the veterans administration cardiac care follow-up clinical study. Diabetes Care. 2014. 37(2). 409-18. doi: 10.2337/dc13-1125.

6. Lankisch M., Füth R., Gülker H., Lapp H., Bufe A., Haastert B., Martin S., Rathmann W. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. Clin. Res. Cardiol. 2008. 97(10). 753-9. doi: 10.1007/s00392-008-0674-5.

7. Pajunen P., Koukkunen H., Ketonen M., Jerkkola T., Immonen-Räihä P., Kärjä-Koskenkari P., Kuulasmaa K. et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study. Diabetologia. 2005. 48(12). 2519-24. doi: 10.1007/s00125-005-0019-0.

8. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1998. 339(4). 229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.

9. Qin S.Y., Zhou Y., Jiang H.X., Hu B.L., Tao L., Xie M.Z. The association of diabetes mellitus with clinical outcomes after coronary stenting: a meta-analysis. PLoS One. 2013. 8(9). e72710. doi: 10.1371/journal.pone.0072710.

10. Sarembock I.J. Stent restenosis and the use of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus. Curr. Diab. Rep. 2004. 4(1). 13-9. doi: 10.1007/s11892-004-0005-9.

11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition. http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html (June 14 2019).

12. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010. 375(9733). 2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

13. Dauriz M., Targher G., Laroche C., Temporelli P.L., Ferrari R., Anker S., Coats A. et al.; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Diabetes Care. 2017. 40(5). 671-678. doi: 10.2337/dc16-2016.

14. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., Xian H., Yan Y., Li T., Maddukuri G., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int. 2018. 94(3). 567-581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.

15. Morgan K.P., Kapur A., Beatt K.J. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. Heart. 2004. 90(7). 732-8. doi: 10.1136/hrt.2003.021014.

16. Barry A., Wilkinson I., Halford V., Springett K., McInnes A. A clinical study and the National Service Framework for diabetes. J. Tissue Viability. 2004. 14(4). 124-132. doi: 10.1016/s0965-206x(04)44002-9.

17. Mankovsky G. Angiographic characteristics of the lesions of coronary arteries in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 2018. 2(31). 27-30. https://doi.org/10.30702/ujcvs/18.31/05(027-030).

Отримано/Received 11.01.2021
Рецензовано/Revised 08.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 19.02.2021

Information about authors

Yana Dzhun, cardiologist, Department of interventional cardiology, Clinic for Adult, Goverment Institution "The Scientific-Practical Center for pediatric cardiology and cardiac surgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: ydzhun@ukr.net; contact phone: +38 (095) 356-68-90; https://orcid.org/0000-0003-0343-5002

Georgiy B. Mankovskiy, Ph.D., cardiologist, Head of the Department of interventional cardiology, Clinic for Adult, Goverment Institution "The Scientific-Practical Center for pediatric cardiology and cardiac surgery", Kyiv, Ukraine; contact phone: +38 (044) 206-50-08; e-mail: Mankovskiy1@bigmir.net; http://orcid.org/0000-0003-4980-4571

Nadiya M. Rudenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of pediatric cardiology and cardiac surgery, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: office@nmapo.edu.ua; contact phone: +38 (044) 440-02-48; https://orcid.org/0000-0002-1681-598X

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.

Ya.Yu. Dzhun[1], G.B. Mankovsky[1], N.M. Rudenko[1, 2]

[1] State Institution "Scientific-Practical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

[2] Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of long-term outcomes of comprehensive treatment for coronary heart disease in patients with prediabetes and overt diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** Despite modern methods for the diagnosis and treatment of impaired glucose metabolism, diabetes mellitus remains an independent risk factor and doubles the number of cardiovascular events (coronary heart disease, ischemic stroke, death). The effectiveness of modern methods for myocardial revascularization in patients with diabetes mellitus needs further researches. The purpose of this study is to evaluate risk factors and long-term outcomes of coronary artery revascularization in patients with coronary heart disease and concomitant prediabetes or overt diabetes mellitus. ***Materials and methods.*** This retrospective study involved 120 individuals with coronary heart disease who underwent revascularization of coronary arteries. Patients were divided into two groups according to the glycemic status: group I (main group) — prediabetes or diabetes mellitus (n = 58); group II (controls) — individuals without impaired glycemia (n = 62). Stenosis of coronary arteries was determined by coronary angiography. Treatment outcomes in both groups of patients were assessed as a progression of coronary artery atherosclerosis (repeated interventions caused by new atherosclerotic lesions or restenosis of preimplanted stent) and mortality rates. The average follow-up of patients in two groups is 3 years (minimum of 24 months). ***Results.*** Patients of group I predominantly had triple vessel disease (43.1 vs 16.1 %, $p < 0.05$); chronic occlusion of the heart vessels was diagnosed more often than in group II (43.1 vs 25.8 %, $p < 0.05$), which characterizes more severe course of disease. Compared to the control group, in patients of the main group, the incidence of myocardial infarction (45.9 vs 33.9 %, odds ratio (OR) 6.1 (95% confidence interval (CI) 2.76–13.6), $p < 0.05$), stroke (13.8 vs 3.2 %, OR 4.8 (95% CI 0.97–23.6), $p < 0.05$) and chronic renal failure (10.3 vs 1.6 %), OR 7.0 (95% CI 0.82–60.4), $p < 0.05$) was significantly higher. In contrast to individuals without diabetes mellitus, patients from group I had significantly lower systolic heart function (48.9 ± 11.9 % vs 54.61 ± 7.56 %, $p < 0.05$). Percutaneous coronary intervention was a method of choice for coronary artery revascularization in patients with coronary heart disease, but coronary artery bypass grafting was more commonly used in the presence of diabetes mellitus (24.1 vs 6.5 %, $p < 0.05$). The progression of coronary artery atherosclerosis prevailed in patients with impaired glucose metabolism (19.0 vs 6.5 %, OR 3.4 (95% CI 1.01–11.3), $p < 0.05$). Mortality in people from group I was higher (12.1 vs 1.6 %, OR 8.4 (95% CI 1.00–70.3), $p < 0.05$). ***Conclusions.*** Multivascular lesions of the coronary arteries caused a worse prognosis in patients with diabetes mellitus. The development of recurrent circulatory disorders was more common in patients with impaired glucose metabolism. The presence of this pathology significantly increases the risk of myocardial infarction, stroke and chronic renal failure.

Keywords: coronary heart disease; diabetes mellitus; atherosclerosis of coronary arteries; percutaneous coronary intervention; coronary artery bypass grafting

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
/Original Researches/

УДК 616-008.9+616.379-008.64+616.12-008.331.1)-056.5:616.153.915]-073.43 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230567

Дутка Р.Я.[1], Чмир Н.В.[1], Леонт´єва З.Р.[1], Федечко Й.М.[2]
[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
[2] ВКНЗ ЛОР «Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, м. Львів, Україна

Діагностична та прогностична цінність гормональних показників, ліпідного спектра та ультрасонографічних параметрів міокарда при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. ***Актуальність.*** *Синтропічна патологія, зумовлена поєднанням метаболічних і гормональних змін, призводить до розвитку ускладнень серцево-судинної патології як безпосередньої причини смертності та зменшення тривалості чи якості життя населення. Щодо ролі гормонів при даній комплексній патології слід зауважити, що не повністю доведена їх патогенетична і клінічна взаємозалежність та кореляція із морфофункціональними параметрами стану міокарда. Методологічні труднощі таких досліджень полягають у потребі аналізувати десятки лабораторно-клінічних показників у багатьох групах порівняння.* ***Мета дослідження:*** *встановити діагностичні маркери при метаболічному синдромі, а також їх взаємозалежність порівняно із синтропічною патологією, представленою хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження залучені 319 пацієнтів, розподілених на 6 груп. Першу групу становили 82 пацієнти з метаболічним синдромом (МС), другу — із МС та ЦД компенсованим (39 осіб), третю — із МС та ЦД декомпенсованим (35 осіб), четверту — 44 особи з МС та появою ІХС, п'яту — 44 хворі на ІХС та ЦД 2-го типу в стані компенсації, що виник на тлі МС, шосту — 75 пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу в стані декомпенсації на тлі МС. У контрольну групу увійшли 40 практично здорових осіб (чоловіки — 17, жінки — 23).* ***Результати.*** *У жінок віком до 40 років із МС без ЦД 2-го типу при підвищеному рівні пролактину, кортизолу та тиреотропного гормона (ТТГ) діагноз ІХС об'єктивно не підтверджується. При цьому спостерігалися вже початкові зміни ліпідного обміну за рахунок підвищення рівня тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької щільності. Поява ІХС на фоні МС (лише за умови відсутності ЦД 2-го типу) характеризується наближеними до контролю рівнями пролактину та кортизолу на фоні значного підвищення ТТГ у всіх пацієнтів незалежно від статі. У четвертій групі пацієнтів з ІХС на тлі МС високому значенню суми індексів (∑i) ліпідного спектра відповідає найнижчий показник суми індексів гормонів. Для шостої групи з ІХС у поєднанні з декомпенсованим ЦД 2-го типу характерні найвищі показники ∑i як ліпідного обміну, так і гормонів. При поєднанні МС з ІХС та компенсованим ЦД 2-го типу рівні гормонів та ліпідів не відрізнялися від таких при МС з ІХС без ЦД 2-го типу. При МС, ускладненому декомпенсованим ЦД 2-го типу та ІХС, спостерігались підвищені рівні кортизолу і пролактину, при цьому рівень ТТГ був у нормі.* ***Висновки.*** *Установлено діагностичні маркери (гормональні показники, параметри ліпідного спектра й ультрасонографічні параметри міокарда) при МС, а також виявлено їх взаємозалежність порівняно із синтропічною патологією, представленою ІХС та ЦД 2-го типу.*

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу; метаболічний синдром; пролактин; тиреотропний гормон; кортизол; ішемічна хвороба серця*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Дутка Роман Ярославович, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: dytkaroman@ukr.net; контактний тел.: +3 (8067) 747-90-84.
For correspondence: Roman Dutka, MD, PhD, DSc, Professor. Head of Department of Propaedeutic of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dytkaroman@ukr.net; phone: +3 (8067) 747-90-84.
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Патогенетична та клінічна взаємозалежність хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та метаболічного синдрому (МС) є очевидною і проявляється насамперед спільною симптоматикою як суб'єктивного, так й об'єктивного характеру [1–3]. Ці припущення ґрунтуються на основі вивчення спільних патогенетичних механізмів, що підтверджує їх синтропію [4].

У попередніх наших дослідженнях вивчений вміст пролактину, кортизолу, а також тиреотропного гормона (ТТГ) при МС, ІХС та ЦД 2-го типу. Вищевказаним гормонам належить специфічна роль у патогенезі, діагностиці та прогнозуванні синтропічної патології [5]. У літературі ми не знайшли конкретного підтвердження наших припущень [6]. Винятком є тільки трактування збільшення вмісту кортизолу як маркера декомпенсації таких ускладнень МС, як ІХС та ЦД 2-го типу [7].

На наше переконання, одержані нами результати вивчення вмісту пролактину, кортизолу, а також ТТГ не відображають повною мірою їх діагностичної цінності. Для більш повної характеристики необхідно зіставити ці показники між собою, що наблизить до встановлення конкретного діагнозу [8]. Указані результати попередніх досліджень дали підставу для комплексного вивчення гормональних зрушень порівняно з показниками ліпідограми, а також з оцінкою структурно-функціонального стану міокарда у хворих із МС, МС та ІХС, МС та ІХС і ЦД 2-го типу.

Мета: дослідити діагностичні маркери при метаболічному синдромі, а також їх взаємозалежність порівняно із синтропічною патологією, представленою хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. після отримання письмової згоди на проведення обстеження. Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (від 22.05.2019 р., протокол № 5).

Під спостереженням перебували 319 пацієнтів, які відповідно до поставленої мети були розподілені на 6 груп. Першу групу становили 82 пацієнти з МС (23 чоловіки — 28,05 %, 59 жінок — 71,95 %); другу — 39 осіб із МС і компенсованим ЦД (12 чоловіків — 30,77 %, 27 жінок — 69,23 %); третю — 35 осіб із МС і декомпенсованим ЦД (5 чоловіків — 14,29 % і 30 жінок — 85,71 %), четверту — 44 особи з МС та появою ІХС на його тлі (17 чоловіків — 38,64 %, 27 жінок — 61,36 %), п'яту — 44 хворі на ІХС та ЦД 2-го типу в стані компенсації, що виник на тлі МС (15 чоловіків — 34,09 %, 29 жінок — 65,91 %), шосту — 75 пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу в стані декомпенсації на тлі МС (24 чоловіки — 32 % і 51 жінка — 68 %).

У контрольну групу увійшли 40 практично здорових осіб (17 чоловіків — 42,5 %, 23 жінки — 57,5 %).

У всіх пацієнтів досліджували вміст кортизолу, пролактину, вільного тироксину ($вТ_4$), ТТГ, показники ліпідного спектра та ехокардіографії. Кортизол визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набора реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл. Рівні ТТГ, $вТ_4$ вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу з набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ». Пролактин визначали набором реагентів «ДСУ-ІФА-Пролактин» методом ІФА.

Показники ліпідного обміну оцінювалися згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society — EAS). Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали за допомогою набору реагентів «Тригліцериди СпЛ in vitro», загального холестерину (ЗХС) — «Холестерин СпЛ» колориметричним методом, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) — за допомогою набора Cholesterol liquicolor. Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) розраховано за формулою W.T. Friedewald (1972).

Структурно-функціональний стан міокарда вивчали за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ), що проводили у В- і М-режимі на ультразвуковому апараті Acusson Cypres відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства (ASE).

Критеріями виключення були наявність у пацієнтів іншої супутньої патології, у тому числі гострих та хронічних захворювань у стані маніфестації клінічних проявів, онкологічної патології тощо.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були верифіковані МС (із наявністю ожиріння II–III ступенів), а також ІХС та ЦД 2-го типу, що виникли на тлі МС.

Діагноз МС установлювали згідно з діагностичними критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF) [9]. Верифікацію ожиріння проводили відповідно до рекомендацій European Association for the Study of Obesity (EASO).

Діагноз ІХС установлено на основі клінічних даних, відповідно до рекомендацій ESC, а також Американської асоціації серця (AHA). Включені в дослідження пацієнти мали стабільну (згідно з результатами проби з фізичним навантаженням — велоергометрії) стенокардію I–II ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів) та серцеву недостатність I–II ФК (згідно з NYHA).

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до спільних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД: при рівні глікемії натще 7,0 ммоль/л і вище та рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) вище 6,5 %. Критерієм диференціації ЦД на компенсований та декомпенсований стан був рівень HbA1c, згідно з рекомендаціями IDF.

Статистичну обробку проведено за допомогою програми Microsoft Excel. При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манна — Уїтні. Статистичні характеристики подано у вигляді медіани, нижнього та верхнього квартилів. Рівень значимості приймали за умови $p < 0,05$. Таким чином, проаналізовано показники параметрів у групах порівняння. З урахуванням того, що ці показники мають підвищені кількісні характеристики порівняно з групою контролю, нами апробовано інтегральний індекс для оцінки значимості результатів дослідження. Цей індекс обчислено емпірично як відношення показника групи порівняння та групи контролю. Як значимий результат прийнята величина індексу ≥ 1,2. Для характеристики змін групи показників (ліпідний обмін, гормональний статус, стан міокарда) визначали суму індексів — ∑i.

Результати та обговорення

На початковому етапі дослідження проведено оцінку ліпідного обміну у всіх досліджуваних групах, об'єднаних у синтропічну патологію (табл. 1). У пацієнтів кожної групи визначали індекс ГП/ГК при і ≥ 1,2.

Відповідно до результатів дослідження ліпідного спектра, представлених у табл. 1, група пацієнтів із МС характеризується вірогідним підвищенням відносно контролю рівня тригліцеридів — 1,90 [1,73; 2,21] ммоль/л та ЛПДНЩ — 0,86 [0,79; 1,00] ммоль/л.

Атерогенні зміни ліпідного спектра спостерігаються в пацієнтів із МС і компенсованим ЦД 2-го типу. Рівні холестерину — 5,30 [4,67; 5,83] ммоль/л, тригліцеридів — 2,10 [1,79; 2,3] ммоль/л, ЛПДНЩ — 0,95 [0,81; 1,05] ммоль/л у досліджуваній групі вищі від референтних значень.

У пацієнтів із декомпенсованим ЦД 2-го типу виявлено підвищений рівень ЗХС — 5,17 [4,45; 5,98] ммоль/л, ТГ — 2,23 [1,83; 3,53] ммоль/л та ЛПДНЩ — 1,01 [0,83; 1,60] ммоль/л відносно контролю.

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові в групах порівняння

Показник	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	∑ індексів ≥ 1,2
МС (перша група)	5,04 [4,43; 5,50] p_4	1,90 [1,73; 2,21] p_0, p_3	1,20 [0,98; 1,39] p_2, p_4	3,0 [2,54; 3,29] p_4	0,86 [0,79; 1,00] p_0, p_3	
Індекс ГП/ГК (перша група)	1,05	2,24	0,96	1,0	2,21	4,44
МС та ЦД 2-го типу в стадії компенсації (друга група)	5,30 [4,67; 5,83] p_0	2,10 [1,79; 2,30] p_0	1,25 [0,97; 1,54]	3,35 [2,74; 3,71]	0,95 [0,81; 1,05] p_0	
Індекс ГП/ГК (друга група)	1,1	2,47	1	1,12	2,44	5,03
МС та ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації (третя група)	5,17 [4,45; 5,98] p_0, p_6	2,23 [1,83; 3,53] p_0, p_1	1,10 [0,91; 1,28]	3,13 [2,32; 3,65] p_6	1,01 [0,83; 1,60] p_0, p_1	
Індекс ГП/ГК (третя група)	1,08	2,6	0,88	1,04	2,6	5,2
МС та ВХС (четверта група)	5,410 [4,995; 6,510] p_0, p_1	1,95 [1,38; 2,48] p_0, p_6	0,89 [0,80; 1,02] p_0, p_1, p_5, p_6	3,90 [3,24; 4,56] p_0, p_1, p_5	0,89 [0,63; 1,13] p_0, p_6	
Індекс ГП/ГК (четверта група)	1,13	2,29	0,71	1,3	2,28	5,87
ВХС та ЦД 2-го типу в стадії компенсації (п'ята група)	5,41 [4,21; 6,02] p_6	2,155 [1,40; 2,78] p_0, p_6	1,03 [0,94; 1,17]	3,02 [2,41; 3,47] p_4	0,98 [0,64; 1,26] p_0, p_6	
Індекс ГП/ГК (п'ята група)	1,13	2,54	1	1	2,51	5,04
ВХС та ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації (шоста група)	5,755 [5,02; 7,05] p_0, p_3, p_5	2,57 [1,86; 3,62] p_0, p_4, p_5	1,07 [0,88; 1,24] p_0, p_4, p_5	3,64 [2,31; 4,29] p_0, p_3	1,12 [0,83; 1,65] p_0, p_4, p_5	
Індекс ГП/ГК (шоста група)	1,20	3,02	0,86	1,21	2,87	7,09
Контрольна група	4,80 [3,89; 5,19] p_2–p_4, p_6	0,85 [0,69; 0,94] p_1–p_6	1,25 [1,03; 1,54] p_2, p_4, p_6	3,24 [1,87; 3,54] p_4, p_6	0,39 [0,31; 0,43] p_1–p_6	

Примітки: ЗХС — загальний холестерин; ТГ — тригліцериди; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ЛПДНЩ — ліпопротеїни дуже низької щільності.

Тут і в табл. 2, 3: p_0 — відмінність порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); p_1 — відмінність порівняно з першою групою вірогідна ($p < 0,05$); p_2 — відмінність порівняно з другою групою вірогідна ($p < 0,05$); p_3 — відмінність порівняно з третьою групою вірогідна ($p < 0,05$); p_4 — відмінність порівняно з четвертою групою вірогідна ($p < 0,05$); p_5 — відмінність порівняно з п'ятою групою вірогідна ($p < 0,05$); p_6 — відмінність порівняно з шостою групою вірогідна ($p < 0,05$).

Група хворих на ІХС на тлі МС характеризується вірогідним підвищенням ЗХС — 5,41 [4,995; 6,510] ммоль/л, ТГ — 1,95 [1,38; 2,48] ммоль/л, ЛПНЩ — 3,90 [3,24; 4,56] ммоль/л, ЛПДНЩ — 0,89 [0,63; 1,13] ммоль/л та зниженням ЛПВЩ — 0,89 [0,80; 1,02] ммоль/л відносно контролю.

Пацієнти з ІХС у поєднанні з компенсованим ЦД 2-го типу на тлі МС мали підвищений рівень ЗХС — 5,41 [4,21; 6,02] ммоль/л, ТГ — 2,16 [1,40; 2,78] ммоль/л, ЛПДНЩ — 0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л та знижений рівень ЛПВЩ — 1,03 [0,94; 1,17] ммоль/л відносно контролю.

При декомпенсованому ЦД у пацієнтів з ІХС на фоні МС спостерігалося підвищення рівня ЗХС — 5,755 [5,02; 7,05] ммоль/л, тригліцеридів — 2,57 [1,86; 3,62] ммоль/л, ЛПНЩ — 3,64 [2,31; 4,29] ммоль/л, ЛПДНЩ — 1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л та зниження ЛПВЩ — 1,07 [0,88; 1,24] ммоль/л.

Отже, показники ліпідного обміну підлягають змінам уже починаючи в осіб із МС, маркером цього є ТГ та ЛПДНЩ. Приєднання до МС компенсованого ЦД 2-го типу не змінює ліпідного спектра і відповідає параметрам МС, тоді як некомпенсований ЦД 2-го типу має виражені відмінності через високий рівень насамперед ЗХС, ТГ, ЛПДНЩ, що відповідає атерогенній дисліпідемії. Більш виражене зростання атерогенних фракцій у наших дослідженнях властиве як для ІХС без ЦД, так і для ІХС із ЦД як компенсованого, так і некомпенсованого стану.

Для кращої наочності і порівняння груп за показниками ліпідного спектра ми визначили суму предикторів у кожній групі: СП = ∑ індексів ≥ 1,2.

Атерогенний процес клінічно стає видимим вже у пацієнтів третьої групи, а найбільш виражений у шостій групі. ∑i ≥ 1,2 для першої групи становить 4,44; для другої — 5,03; для третьої — 5,2; для четвертої — 5,87; для п'ятої — 5,04; для шостої — 7,09.

Отже, за цим показником зміни ліпідного спектра найбільш виражені в пацієнтів шостої групи (з ІХС на тлі МС та декомпенсованим ЦД 2-го типу (∑i = 7,09), а також у хворих четвертої групи (з ІХС на фоні МС), де ∑ індексів становить 5,87. Найменш виражені зміни в першій групі, де ∑ індексів становить 4,44. Як бачимо, показник ∑ індексів дає можливість виявити відмінності показників ліпідного спектра в групах порівняння. Це наочно видно на рис. 1.

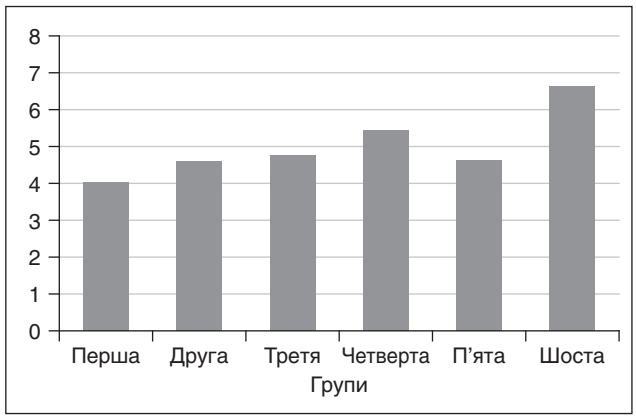


Рисунок 1. Показники ∑ індексів ліпідного спектра в групах порівняння

У табл. 2 показаний аналіз гормональних показників у досліджуваних групах. Для кращої наочності наводимо порівняння груп.

Перша група пацієнтів із МС характеризувалась вірогідним підвищенням відносно контролю рівнів кортизолу — 226,95 [154,98; 292,56] нг/мл, ТТГ — 2,55 [1,425; 6,050] мкМО/мл і пролактину в жінок — 18,03 [12,26; 30,70] нг/мл ($p < 0,05$). Рівень пролактину в чоловіків (12,485 [9,14; 16,10] нг/мл) мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$).

У пацієнтів другої групи з МС і компенсованим ЦД 2-го типу рівень кортизолу (177,4 [143,88; 290,56] нг/мл) вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), тоді як пролактин у жінок (19,61 [13,76; 24,63]) і ТТГ (2,99 [1,45; 6,35] мкМО/мл) значимо вищі відносно відповідних референтних значень ($p < 0,05$). Пролактин у чоловіків (13,02 [12,89; 13,59]) мав тенденцію до підвищення ($p > 0,05$).

У пацієнтів із декомпенсованим ЦД 2-го типу на фоні МС виявлений підвищений рівень кортизолу — 262,50 [195,62; 299,17] нг/мл, пролактину в жінок — 18,08 [11,20; 19,62] нг/мл відносно контролю на фоні нормального рівня ТТГ — 2,31 [1,49; 6,02] мкМО/мл ($p > 0,05$). Рівень пролактину в чоловіків (8,2 [7,0; 10,7] нг/мл) не перевищує рівень контролю ($p > 0,05$). Дані результати гормональних змін аналогічні таким у шостій групі.

Групі хворих на ІХС на тлі МС характерний статистично значимо вищий відносно відповідних значень групи контролю рівень ТТГ — 2,85 [1,40; 9,33] мкМО/мл ($p < 0,05$). Вміст кортизолу при цьому (156,59 [121,78; 271,38]) вірогідно не відрізнявся від такого в контрольній групі ($p > 0,05$), рівень пролактину (у жінок — 13,05 [8,95; 25,39] нг/мл, у чоловіків — 8,20 [6,60; 9,45] нг/мл) вірогідно не відрізнявся від контрольних значень ($p > 0,05$), а рівень $вT_4$ був у межах референтних показників ($p > 0,05$).

Пацієнти з ІХС у поєднанні з компенсованим ЦД 2-го типу на фоні МС мали збільшений відносно контролю лише рівень ТТГ — 3,005 [1,045; 7,400] мкМО/мл. При цьому аналогічно до показників четвертої групи вірогідно не відрізнялись від референтних значень ($p > 0,05$) рівні кортизолу, які становили 154,11 [99,95; 203,00] нг/мл, пролактину в жінок — 14,23 [9,73; 22,00] нг/мл та в чоловіків — 8,04 [7,20; 10,97] нг/мл, $вT_4$ — 1,23 [1,05; 1,61] нг/дл.

При декомпенсованому ЦД у пацієнтів з ІХС на фоні МС спостерігалося підвищення рівня кортизолу до 294,63 [205,78; 348,54] нг/мл, що вірогідно перевищувало показники не лише групи контролю, але й інших групи пацієнтів. Одночасно вірогідно був підвищений вміст пролактину в жінок (18,40 [13,44; 33,41] нг/мл) порівняно з групою контролю. Особливістю даної групи були нормальні рівні ТТГ (2,42 [1,27; 5,57] мкМО/мл ($p > 0,05$)) та вільного тироксину, що відповідало рівню контролю.

Таблиця 2. Аналіз гормональних показників у досліджуваних групах

Показник	Кортизол, нг/мл	Пролактин (ж), нг/мл	Пролактин (ч), нг/мл	ТТГ, мкМО/мл	Вільний тироксин, нг/дл	∑ індексів ≥ 1,2
МС (перша група)	226,95 [154,98; 292,56] p_0	18,03 [12,26; 30,70] p_0	12,49 [9,14; 16,10]	2,55 [1,425; 6,050] p_0	1,35 [1,08; 1,64]	
Індекс ГП/ГК (перша група)	1,42	1,65	1,75	1,34	0,98	6,16
МС та компенсований ЦД 2-го типу (друга група)	177,4 [143,88; 290,56]	19,61 [13,76; 24,63] p_0	13,02 [12,89; 13,59]	2,99 [1,45; 6,35] p_0	1,2 [1,01; 1,29]	
Індекс ГП/ГК (друга група)	1,11	1,8	1,82	1,57	0,87	5,19
МС та декомпенсований ЦД 2-го типу (третя група)	262,5 [195,62; 299,17] p_0	18,08 [11,20; 19,62] p_0	8,2 [7,0; 10,7]	2,31 [1,49; 6,02]	1,24 [1,01; 1,70]	
Індекс ГП/ГК (третя група)	1,64	1,66	1,15	1,21	0,9	4,51
МС та ІХС (четверта група)	156,59 [121,78; 271,38] p_6	13,05 [8,95; 25,39]	8,20 [6,60; 9,45]	2,85 [1,40; 9,33] p_0	1,36 [1,13; 1,59]	
Індекс ГП/ГК (четверта група)	0,98	1,2	1,15	1,49	0,99	2,69
ІХС та компенсований ЦД 2-го типу (п'ята група)	154,11 [99,95; 203,00] p_6	14,23 [9,73; 22,00]	8,04 [7,20; 10,97]	3,005 [1,045; 7,400]	1,23 [1,05; 1,61]	
Індекс ГП/ГК (п'ята група)	0,97	1,3	1,12	1,57	0,89	2,87
ІХС та декомпенсований ЦД 2-го типу (шоста група)	294,63 [205,78; 348,54] p_0, p_4, p_5	18,40 [13,44; 33,41] p_0	9,80 [5,9; 12.2]	2,42 [1,27; 5,57]	1,40 [1,19; 1,63]	
Індекс ГП/ГК (шоста група)	1,85	1,69	1,37	1,27	1,01	6,18
Контрольна група	159,68 [115,32; 188,51] p_1, p_3, p_6	10,9 [7,7; 15,4] p_1–p_3, p_6	7,15 [6,7; 9,5]	1,91 [0,97; 2,94] p_1, p_2, p_4	1,38 [1,2; 1,5]	

Примітка: ТТГ — тиреотропний гормон.

Таблиця 3. Показники морфофункціональних змін міокарда

Показник	ПШ	Аорта	МШП	СтЛШ	КДР	ФВ	ЛП	∑ індексів ≥ 1,2
МС (перша група)	2,2 [1,8; 2,3]	3,00 [2,6; 3,25]	1,10 [0,85; 1,20] p_0, p_3, p_4	1,00 [0,80; 1,15] p_3, p_4	4,40 [4,15; 4,75] p_3, p_4	64,5 [61,0; 66,5]	3,75 [3,4; 4,1] p_0	
Індекс ГП/ГК (перша група)	1,1	1,07	1,2	1,1	0,94	1,04	1,21	2,41
МС та компенсований ЦД 2-го типу (друга група)	2,25 [1,75; 2,40]	3,1 [2,9; 3,4]	1,50 [0,95; 1,20] p_0, p_3, p_5	1,1 [0,9; 1,2] p_3, p_5	4,60 [4,35; 4,90] p_5	62,0 [60,0; 66,0]	3,85 [3,3; 4,1] p_0	
Індекс ГП/ГК (друга група)	1,13	1,1	1,7	1,2	0,98	1,0	1,24	4,14
МС та декомпенсований ЦД 2-го типу (третя група)	2,15 [1,85; 2,60]	3,25 [2,9; 3,6]	1,30 [1,25; 1,35] p_0–p_2	1,3 [1,2; 1,4] p_0–p_2	5,00 [4,75; 5,95] p_1	62,0 [54,0; 64,5]	4,20 [3,55; 4,30] p_0	
Індекс ГП/ГК (третя група)	0,8	1,16	1,42	1,33	1,1	0,97	1,35	4,1
МС та ІХС (четверта група)	2,05 [1,7; 2,6]	3,2 [3,1; 3,3]	1,20 [1,10; 1,13] p_0, p_1	1,2 [1,1; 1,3] p_1, p_0	4,95 [4,65; 5,10] p_1, p_0	62,0 [60,0; 65,5] p_0, p_6	4,15 [3,50; 4,35] p_0	
Індекс ГП/ГК (четверта група)	1,03	1,14	1,33	1,33	1,05	1	1,34	4.0
ІХС та компенсований ЦД 2-го типу (п'ята група)	2,4 [1,8; 2,5] p_0, p_6	3,3 [3,2; 3,4] p_0	1,3 [1,2; 1,4] p_0, p_2	1,3 [1,1; 1,3] p_0, p_2	5,0 [4,8; 5,5] p_0, p_2	60,0 [57,0; 64,0] p_0	4,1 [3,8; 4,2] p_0	
Індекс ГП/ГК (п'ята група)	1,2	1,18	1,44	1,44	1,06	0,97	1,32	5,4
ІХС та декомпенсований ЦД 2-го типу (шоста група)	1,6 [1,4; 2,3] p_5	3,25 [3,2; 3,5]	1,275 [1,2; 1,3] p_0	1,2 [1,1; 1,4] p_0	5,2 [4,9; 5,4] p_0	60,0 [56,0; 62,0] p_0, p_4	4,2 [3,7; 4,3] p_0	
Індекс ГП/ГК (шоста група)	0,8	1,16	1,42	1,33	1,1	0,97	1,35	4,1
Контрольна група	2,0 [1,8; 2,2] p_5	2,80 [2,45; 3,15] p_5	0,9 [0,9; 1,0] p_1–p_6	0,9 [0,9; 1,0] p_3–p_6	4,70 [4,35; 4,95] p_4–p_6	62 [60; 65] p_4–p_6	3,1 [2,9; 3,4] p_1–p_6	

Примітки: ПШ — правий шлуночок; МШП — міжшлуночкова перегородка; СтЛШ — стінка лівого шлуночка; КДР — кінцево-діастолічний розмір; ФВ — фракція викиду; ЛП — ліве передсердя.

Рівень пролактину в чоловіків у всіх групах пацієнтів статистично значимо не змінювався, хоча мав тенденцію до підвищення, найбільш виражену серед пацієнтів шостої групи.

Таким чином, зміни рівня кортизолу характеризувались його підвищенням у пацієнтів із МС та декомпенсованим ЦД як при поєднанні з ІХС, так і без ІХС при нормальних значеннях показника в пацієнтів із другої, четвертої і п'ятої груп. Тенденція до аналогічних гормональних змін спостерігалась і щодо значень пролактину в жінок.

Отже, підсумовуючи дослідження гормонального спектра, слід відзначити, що зміна кортизолу полягала в підвищеному його рівні при МС без ускладнень, а також у пацієнтів із декомпенсованим ЦД як з ІХС, так і без неї. У решти досліджуваних груп його рівень був у межах контрольних значень.

Щодо пролактину, то слід звернути увагу на гендерні відмінності. У жінок до 40 років його рівень підвищений порівняно з чоловіками, що клінічно збігалося з відсутністю ознак ІХС, що підтверджується нормальним рівнем пролактину при ІХС. У той же час при МС та ЦД некомпенсованому його вміст підвищений.

Динаміка ТТГ у наших дослідженнях характеризується його підвищенням у всіх досліджуваних групах, крім декомпенсованого ЦД 2-го типу.

За сумарним показником ∑ індексу зміни гормонального спектра найбільш виражені в пацієнтів шостої групи (із МС та некомпенсованим ЦД 2-го типу на фоні ІХС), для яких ∑і становить 6,19; найменш виражені зміни в четвертій групі (ІХС без ЦД), де ∑ індексів становить 4,81.

Інформативність ∑ індексів показана на рис. 2.

Зміни показників ліпідного спектра та рівня гормонів призводять до морфофункціональних порушень міокарда, які в наших дослідженнях були продемонстровані за допомогою ультрасонографічного методу. Результати подані в табл. 3.

Згідно з результатами дослідження морфофункціонального стану міокарда, наведеними в табл. 3, група пацієнтів із МС характеризується вірогідним збільшенням товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) (1,10 [0,85; 1,20] см) та розміру ЛП (3,75 [3,4; 4,1] см) відносно контрольних значень ($p < 0,05$). У пацієнтів із МС і компенсованим ЦД 2-го типу спостерігається також вірогідне підвищення товщини МШП (1,50 [0,95; 1,20] см) відносно контролю (0,9 [0,9; 1,0] см), а також збільшення розмірів ЛП (3,85 [3,3; 4,1] см) щодо здорових осіб (3,1 [2,9; 3,4] см). У пацієнтів із декомпенсованим ЦД 2-го типу виявлене виражене збільшення товщини МШП (1,30 [1,25; 1,35] см) як відносно контролю (0,9 [0,9; 1,0] см), так і щодо осіб із МС (1,10 [0,85; 1,20] см). Звертає на себе увагу поява в даній групі пацієнтів збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСтЛШ) (1,3 [1,2; 1,4] см) щодо контрольної групи (0,9 [0,9; 1,0] см), щодо осіб із МС (1,00 [0,80; 1,15] см) і щодо хворих із МС і ЦД 2-го типу (1,1 [0,9; 1,2] см).

Поява ІХС на фоні МС призводить до зрушень морфофункціонального стану міокарда пацієнтів четвертої групи у вигляді зростання кінцево-діастолічного розміру (КДР) ЛШ (4,95 [4,65; 5,10] см) щодо контролю (4,70 [4,35; 4,95] см) та групи з МС (4,40 [4,15; 4,75] см), вираженого збільшення розмірів ЛП (4,15 [3,50; 4,35] см) порівняно зі здоровими особами (3,1 [2,9; 3,4] см). Також при цьому підвищена товщина МШП (1,2 [1,1; 1,13] см) та товщина ЗСтЛШ (1,2 [1,1; 1,3] см).

Пацієнти з ІХС у поєднанні з компенсованим ЦД 2-го типу на фоні МС мали виражені зміни всіх показників: вірогідне підвищення товщини МШП (1,3 [1,2; 1,4] см), товщини ЗСтЛШ (1,3 [1,1; 1,3] см) порівняно з пацієнтами з МС і ЦД 2-го типу без ІХС, збільшення КДР ЛШ (5,0 [4,8; 5,5] см), розміру ЛП (4,1 [3,8; 4,2] см), розміру ПШ (2,4 [1,8; 2,5] см), аорти (3,3 [3,2; 3,4] см) та зменшення щодо контролю ФВ ($p < 0,05$). При декомпенсованому ЦД у пацієнтів з ІХС на фоні МС спостерігалося збільшення розмірів ЛП (4,2 [3,7; 4,3] см) щодо контролю, КДР ЛШ (5,2 [4,9; 5,4] см), товщини МШП (1,275 [1,2; 1,3] см), ЗСтЛШ (1,2 [1,1; 1,4] см), також знижена ФВ. Спільними змінами в усіх досліджуваних групах ми виявили підвищені показники розмірів ЛП та товщини МШП порівняно з контролем. Індекс відношень ГП/ГК ≥ 1,2 спостерігався тільки щодо значень товщини МШП та СтЛШ і був вірогідно вищим при МС, поєднаному з іншою патологією — компенсованим і декомпенсованим ЦД 2-го типу

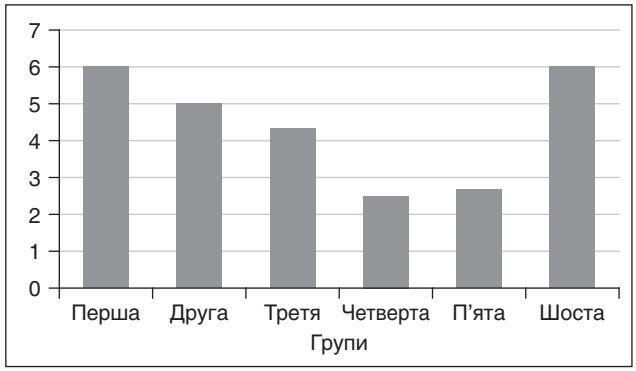


Рисунок 2. Показники ∑ індексів гормонів у досліджуваних групах

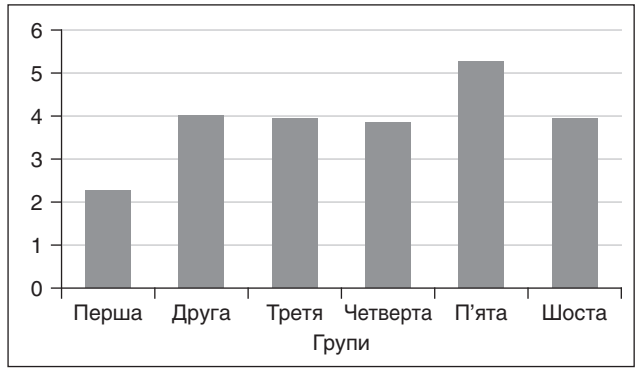


Рисунок 3. Показники ∑ індексів ультрасонографічних параметрів у досліджуваних групах

та ІХС. Це підтверджує, що зміни структурно-функціонального стану міокарда неспецифічні, більш виражені при синтропічній патології [10].

У кінцевому результаті ми вивчили взаємозалежність показників ліпідного обміну, гормонального спектра й ультрасонографії, які характеризують діагностичні критерії конкретної вивченої нами патології, із врахуванням синтропічних змін, які відображені на рис. 4.

Як видно на рис. 4, у четвертій групі пацієнтів з ІХС на тлі МС високий показник суми індексів (∑і) ліпідного спектра та найнижчий показник суми індексів гормонів. Шоста група з ІХС у поєднанні з декомпенсованим ЦД 2-го типу характеризується найвищими показниками ∑і як ліпідного обміну, так і гормонів. Зміни ЕхоКГ більш виражені при поєднаній патології.

Обговорення

На нашу думку, підвищення рівня кортизолу в пацієнтів із МС є маркером виникнення в організмі «стресового» стану з впливом кортизолу на ліпідний та вуглеводний обмін і, як наслідок, погіршенням у подальшому перебігу МС у вигляді клінічної маніфестації в цих пацієнтів ІХС та ЦД 2-го типу. З появою хронічної ІХС рівень кортизолу наближається до параметрів норми.

Декомпенсація ЦД супроводжується значним зростанням активності кортизолу, що може свідчити про значне поглиблення порушень вуглеводного обміну.

Висновки наших досліджень не суперечать результатам, отриманим вченими, які виявляють взаємозв'язок між рівнем кортизолу та розвитком ЦД 2-го типу і розцінюють його як маркер тяжкості ЦД [11, 12].

За даними досліджень інших авторів, виявлено нормальні значення кортизолу та пролактину при стабільній стенокардії та підвищені рівні цих гормонів при гострому коронарному синдромі [13, 14], що не суперечить нашим результатам. Проте в Фремінгемському дослідженні [15] не встановлено залежності між змінами рівня пролактину і серцево-судинними факторами ризику. Отже, наявні на сьогодні дані є неоднозначними.

Підвищення рівня пролактину та кортизолу в пацієнтів із МС та декомпенсованим ЦД 2-го типу є свідченням наявності взаємозв'язку між функцією гіпоталамуса, надниркових залоз, щитоподібної та підшлункової залоз.

Вірогідним підвищенням рівня ТТГ (за наявності нормальних величин вільного тироксину) характеризується МС, а також поява на його фоні хронічної ІХС та ЦД, що вказує на виникнення в цих пацієнтів субклінічного гіпотиреозу, ризик прогресування якого зменшується при декомпенсації ЦД. Інші дослідники також вважають субклінічний гіпотиреоз патогенетичною ланкою МС [16].

Висновки

1. МС характеризується підвищеним рівнем ТГ та ЛПДНЩ, що відповідає збільшенням пролактину в жінок, кортизолу та ТТГ і товщини МШП як у чоловіків, так і у жінок.

2. При ІХС на фоні МС спостерігається значне підвищення ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЗХС та ТТГ, що відповідає збільшенню розмірів ЛП, КДР ЛШ, товщини МШП та ЗСтЛШ. Пролактин і кортизол при цьому знаходяться на рівні контрольної групи.

3. Для МС, ускладненого компенсованим ЦД 2-го типу без ІХС, характерне підвищення рівнів ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ, а також потовщення МШП і збільшення розмірів ЛП. Зі сторони гормонального спектра підвищується пролактин у жінок та ТТГ на фоні нормального вмісту кортизолу.

4. Декомпенсований стан ЦД 2-го типу з МС характеризується вивченими нами показниками при компенсованій формі ЦД, за винятком високого рівня кортизолу при контрольних показниках пролактину як у чоловіків, так і в жінок.

5. За наявності МС, ускладненого ІХС та ЦД 2-го в стані компенсації, кортизол та пролактин відповідають нормі на фоні підвищення ТТГ, ліпідний обмін та ультрасонографічні параметри при цьому збігаються з даними при ІХС.

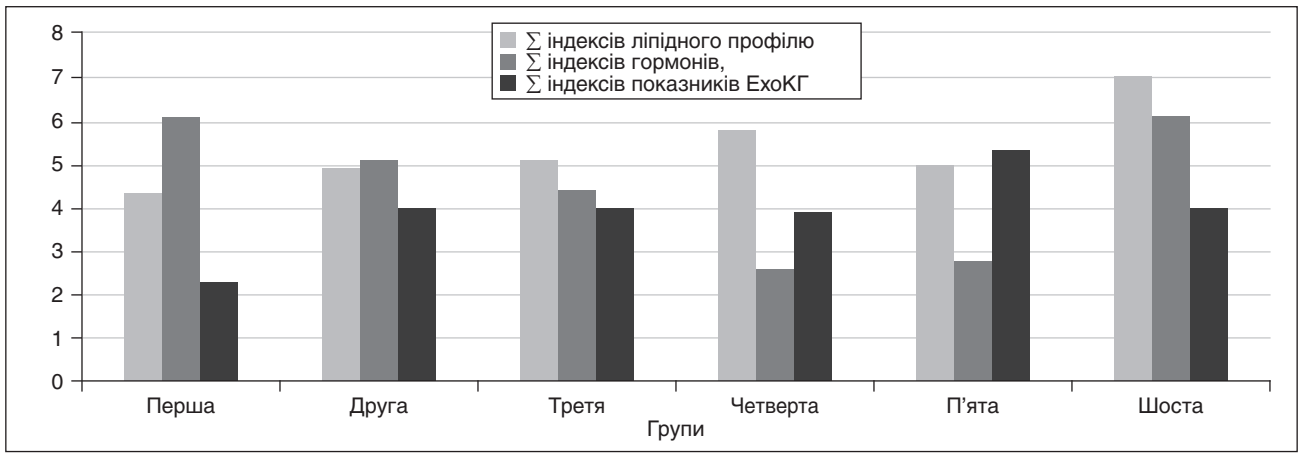


Рисунок 4. Співвідношення ∑ індексів ліпідного обміну, гормонального спектра та ультрасонографії в групах порівняння

6. Декомпенсований стан ЦД 2-го типу з ІХС відрізняється від компенсованого тільки збільшенням вмісту кортизолу та пролактину, при цьому ТТГ дорівнює контролю, решта показників аналогічна ЦД компенсованому при наявності ІХС і МС.

7. Вивчені нами показники як гормонального спектра, ліпідного обміну, так і структурних зрушень у міокарді патогенетично взаємопов'язані і становлять діагностичну та прогностичну цінність на різних рівнях досліджуваної нами синтропічної патології.

8. Установлено діагностичні маркери (гормональні показники, параметри ліпідного спектра та ультрасонографічні параметри міокарда) при метаболічному синдромі, а також виявлено їх взаємозалежність порівняно із синтропічною патологією, представленою хронічною ІХС та цукровим діабетом 2-го типу.

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

Внесок кожного з авторів у написання статті: *Дутка Р.Я.* — концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, остаточне затвердження статті; *Чмир Н.В.* — збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; *Леонт'єва З.Р.* — збір даних, аналіз літератури, написання тексту; *Федечко Й.М.* — дизайн, редагування; використання інтегрального індексу для оцінки значимості результатів дослідження, обчисливши емпірично відношення показника групи порівняння до групи контролю.

Фінансування. Гонорар: не задекларовано. Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності». Шифр: ІН.25.01.0002.016.

Список літератури

1. Van Herpt T.T., Dehghan A., van Hoek M., Ikram M.A., Hofman A., Sijbrands E.J., Franco O.H. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. Cardiovascular Diabetology. 2016. 15(1). 69. doi: 10.1186/s12933-016-0387-4.

2. Montazerifar F., Bolouri A., Mozaffar M.M., Karajibani M. The prevalence of metabolic syndrome in coronary artery disease patients. Cardiology Research. 2016. 7(6). 202-208. DOI: 10.14740/cr507w.

3. Van Vliet-Ostaptchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L., Joensuu A. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. BMC Endocrine Disorders. 2014. 14. 9. DOI: 10.1186/1472-6823-14-9.

4. Kleinherenbrink W., Osei E., den Hertog H.M., Zandbergen A.A.M. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. European Journal of Internal Medicine. 2018. 55. 6-11. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.001.

5. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr. Rev. 2016. 37(3). 278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137.

6. Popovic D., Damjanovic S., Djordjevic T., Martic D., Ignjatovic S., Milinkovic N., Arena R. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. Stress. 2017. 20(5). 523-531. https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1368488.

7. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2017. 1391(1). 20-34. doi: 10.1111/nyas.13217.

8. Velarde G.P., Sherazi C., Cremer D.F. Clinical and Biochemical Markers of Cardiovascular Structure and Function in Women With the Metabolic Syndrome American Journal of Cardiology. 2015. 116(11). 1705-1710. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.010.

9. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels: 2005. (Available at: ww.idf.org/webdata/docs/IDF_ Metasyndrome_definition.pdf).

10. Bhatheja S., Panchal H.B., Ventura H., Paul T.K. Obesity cardiomyopathy: pathophysiologic factors and nosologic reevaluation. The American Journal of the Medical Sciences. 2016. 352. 219-222. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.014.

11. Incollingo Rodriguez A.C., Epel E.S., White M.L., Standen E.C., Seckl J.R., Tomiyama A.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2015. 62. 301-318. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014.

12. Raaz D., Wallaschofski H., Stumpf C., Yilmaz A., Cicha I., Klinghammer L., Daniel W.G., Lohmann T., Garlichs C.D. Increased prolactin in acute coronary syndromes as putative Co-activator of ADP-stimulated P-selectin expression. Horm. Metab. Res. 2006. 38(11). 767-772. doi: 10.1055/s-2006-955090.

13. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Awad M.S., Alrifai S.B. Assessment of serum prolactin levels in acute myocardial infarction: The role of pharmacotherapy. Indian J. Endocrinol. Metab. 2016. 20(1). 72-79. doi: 10.4103/2230-8210.172240.

14. Balbach L., Wallaschofski H., Völzke H., Nauck M., Dörr M., Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? BMC Endocrine Disorders. 2013. 13. 12. DOI: 10.1186/1472-6823-13-12.

15. Therkelsen K.E., Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Sutherland P., Hoffmann U., Fox C.S. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. J. Am. Heart Assoc. 2016. 5(2). e002640. doi: 10.1161/JAHA.115.002640.

16. Yang L., Lv X., Yue F., Wei D., Liu W., Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. Endocrine Research. 2016. 41. 158-165. DOI: 10,3109 / 07435800.2015.1108332.

Отримано/Received 22.12.2020
Рецензовано/Revised 08.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 18.02.2021

Information about authors

Roman Dutka, MD, PhD, DSc, Professor. Head of Department of Propaedeutic of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dytkaroman@ukr.net; phone: +3 (8067) 747-90-84; https://orcid.org/0000-0002-2130-9811

Natalia Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +3 (8096) 837-69-67; https://orcid.org/0000-0001-8208-7303

Zoriana Leontieva, Associate professor of Department of Physical Education and Sport Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: leontieva_s@ukr.net; phone: +3 (8096) 941-69-79.

Yosyp Fedechko, Associate professor, Andrei Krupinsky Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine; e-mail: fedechko.josyp@gmail.com; phone: +3 (8067) 675-29-17.

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.

R.Ya. Dutka[1], N.V. Chmyr[1], Z.R. Leontieva[1], Y.M. Fedechko[2]
[1] Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
[2] Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine

Diagnostic value of hormonal, lipid and ultrasonographic myocardial parameters in metabolic syndrome complicated by chronic coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** Concomitant diseases due to a combination of metabolic and hormonal changes lead to the development of cardiovascular complications as a direct cause of death and reduced duration or quality of population's life. The role of hormones in this combined pathology, especially their nosotropic and clinical relationship and correlation with the morphofunctional parameters of the myocardium, has not been studied thoroughly. It is difficult to analyse a lot of laboratory indexes in many comparison groups. The purpose is to set diagnostic markers in metabolic syndrome (MS) and also their relationship compared to combined pathology such as chronic coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM). ***Materials and methods.*** Three hundred and nineteen patients were examined and divided into 6 groups: 82 people with metabolic syndrome were in the first group; 39 with compensated type 2 DM which developed as a result of MS — in the second group; 35 with DM and decompensated type 2 DM — in the third group; 44 individuals with MS complicated by CAD — in the fourth group; 44 with CAD and compensated type 2 DM which developed against the background of MS — in the fifth group; 75 with CAD and decompensated type 2 DM — in the sixth group. The control group consisted of 40 healthy individuals (17 men and 23 females). Then, the levels of prolactin, cortisol, free thyroxine, thyroid-stimulating hormone, blood lipids were measured and cardiac ultrasonography was performed. An integral index for evaluating the significance of study results was used. It was calculated by the ratio of comparison group median to the control group median. The level ≥ 1.2 was set as a significance result. The sum of indexes (∑i) was calculated to describe changes in group indexes. ***Results.*** It is found that diagnosis of CAD objectively was not confirmed in female patients younger than 40 years with MS without type 2 DM with increased prolactin, cortisol, and thyroid-stimulating hormone. Thus, there already were initial changes of lipid exchange due to an increase in triglycerides and very low-density lipoprotein cholesterol levels. Occurrence of CAD on the MS background (only in the absence of type 2 DM) is characterized by almost normal levels of prolactin and cortisol with significantly increased content of thyroid-stimulating hormone in all patients, regardless of gender. Metabolic disorders of blood lipids (increased triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, decreased high-density lipoprotein cholesterol), changes in the structural and functional state of the myocardium (increased left atrial anteroposterior diameter, left ventricular end-diastolic dimension, interventricular septal thickness and left ventricular posterior wall thickness) were observed in patients with CAD on the background of MS. Analysis of the correlation of ∑i of blood lipids, hormones with ultrasonography parameters found that in the 4th group of patients with CAD, the high value of blood lipid ∑i corresponds to the lowest ∑i of hormone indices. The 6th group of individuals with CAD combined with the decompensated type 2 DM is characterized by highest ∑i of both lipid exchange and hormones. The changes in the structural and functional state of myocardium are nonspecific, more expressed with the combined pathology. In MS combined with CAD and compensated type 2 DM, the levels of hormones and lipids did not differ from those in MS with CAD without type 2 DM. There were increased levels of cortisol and prolactin with normal level of TSH in MS complicated by decompensated type 2 DM and CAD. Analysis of blood lipids demonstrated increased levels of thyroid-stimulating hormone, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol and decreased content of high-density lipoprotein cholesterol with significant ultrasonography changes as an increase in the left atrial anteroposterior diameter, left ventricular end-diastolic dimension, interventricular septal thickness, left ventricular posterior wall thickness and decreased ejection fraction. ***Conclusions.*** Diagnostic markers (hormone levels, blood lipid parameters and ultrasonographic changes in the myocardium) were determined in metabolic syndrome, and also their relationship was studied compared to combined pathology of CAD and type 2 DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome; prolactin; thyroid-stimulating hormone; cortisol; coronary artery disease

International Journal of Endocrinology

Практикуючому ендокринологу
/To Practicing Endocrinologists/

УДК 615.036.618.63

Цубанова Н.А., Чернявські Е.С.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Ефективне й безпечне вирішення проблем грудного вигодовування натуропатичним засобом Мамолакт

Резюме. *У статті проаналізовані проблеми з грудним вигодовуванням, що виникають часто, і питання відновлення жінки після пологів. Обґрунтовані переваги застосування натуропатичного препарату Мамолакт, що містить екстракти Pueraria tuberosa, Trigonella foenum-graecum, Asparagus racemosa, Leptadenia reticulata, Withania somnifera, Allium sativum і вітальний мікроелемент цинк. Проаналізований фармакологічний профіль кожного компонента натуропатичного галактогенного засобу, наведені дані щодо вивчення токсикологічних характеристик екстрактів. Обґрунтовано, що натуропатичний препарат Мамолакт фармакологічно ефективний і безпечний у застосуванні для оптимізації грудного вигодовування й відновлення біохімічних і гормональних показників жінки після пологів.*

Ключові слова: *грудне вигодовування; немовлята; гіполактація; натуропатичний препарат Мамолакт*

Одна зі значних ініціатив Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй спрямована на глобальне просування, захист і підтримку грудного вигодовування [1]. Це пов'язано з тим, що хоча і медичні працівники, і самі матері знають, що грудне молоко є оптимальним для годування немовлят, показники грудного вигодовування значно нижчі від рекомендованих ВООЗ, особливо в урбанізованих, економічно розвинених країнах. Американська колегія акушерів і гінекологів (ACOG), Американська академія педіатрії (AAP) та Американська академія сімейних лікарів (AAFP) рекомендують перші 6 місяців виключно грудного вигодовування для всіх немовлят [2, 3].

ВООЗ наполегливо рекомендує виключно грудне вигодовування дитини до 6-місячного віку, потім введення прикорму після 6 місяців і продовження грудного вигодовування до 2-річного віку дитини або стільки часу, скільки це потрібно обом (матері й дитині) [4], такі рекомендації обумовлені численними багатоцентровими клінічними спостереженнями й клінічними дослідженнями про користь грудного вигодовування як для дитини, так і для матері [5–7].

Одні з найбільш важливих доказів користі грудного вигодовування немовляти не менше за 6 місяців отримані в масштабному кластерному рандомізованому дослідженні PROBIT, у якому спостерігали за станом здоров'я матері й дитини в перші 12 місяців після народження, а для понад 80 % пар «мати і дитина» спостереження вели 11,5 року. Дослідження PROBIT показало, що грудне вигодовування, заохочення до нього матері, стимулювання лактації натуропатичними методами, впровадження в клініки проєкту «Лікарня доброзичливого ставлення до дитини» (BFHI) збільшує тривалість грудного вигодовування (до 2 років), період виключно грудного вигодовування (до 6 місяців) і знижує ризик розвитку в дитини шлунково-кишкових інфекцій, атопічної екземи в дитинстві, а також позитивно корелює з більш високими показниками інтелекту в дитини у віці 6,5 року [8].

У дослідженні A. Fiocchi (2015) [9] доведено, що в дітей, які знаходяться не менше ніж 6 місяців на грудному вигодовуванні, формується адекватна мікробіота шлунково-кишкового тракту, що вірогідно порівняно з плацебо знижує ризик розвитку в перші три роки життя харчової алергії ($p < 0,05$), атопічного дермати-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Цубанова Наталія Анатоліївна, професор кафедри клінічної фармакології ІПКСФ, Харківський національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: tsubanova19@gmail.com
For correspondence: N.A. Tsubanova, Professor at the Department of clinical pharmacology, National University of Pharmacy, Pushkinska st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: tsubanova19@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

ту ($p < 0,05$), бронхіальної астми ($p < 0,05$), алергічного риніту ($p < 0,05$) і алергічних захворювань сумарно ($p < 0,05$), ефект посилюється, якщо матері, які годують груддю, отримували пробіотик.

Більшість дослідників резюмують, що для дітей грудного віку відсутність грудного вигодовування або більш раннє його припинення пов'язані зі збільшенням частоти інфекційних захворювань, включно з отитом середнього вуха, гастроентеритом і пневмонією, а також підвищеним ризиком дитячого ожиріння, діабету 1-го і 2-го типу, лейкемії і синдрому раптової дитячої смерті [10, 11].

Ретроспективні епідеміологічні дослідження показують, що діти, яких годують молочною сумішшю в дитинстві, частіше страждають від ожиріння або хворіють на діабет 2-го типу. У метааналізах доведено, що використання дитячої суміші для годування в дитинстві підвищувало ризик ожиріння від 1,1 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,0–1,1) до 1,3 (95% ДІ 1,2–1,5) раза порівняно з дітьми, які будь-коли перебували на грудному вигодовуванні. Використання суміші в дитинстві також пов'язане з 1,6-кратним ризиком (95% ДІ 1,2–2,3) розвитку діабету 2-го типу порівняно з грудним вигодовуванням [12, 13].

Якщо грудне вигодовування має першорядне значення для доношених здорових новонароджених, воно ще більш важливе для новонароджених з високим ризиком, наприклад для немовлят, які народилися з низькою і/або дуже низькою масою тіла, а також для новонароджених, які з різних причин перебували в перші дні життя в відділеннях інтенсивної терапії. Ризики, пов'язані з відсутністю грудного вигодовування таких новонароджених, добре відомі й включають вищі показники некротичного ентероколіту, інфекційних (включно з вірусними) захворювань з тяжким перебігом. Якщо такі немовлята не отримують зцідженого грудного молока, то вони мають вірогідно більш низькі результати тестів на розвиток нервової системи, більш високий показник смертності. З іншого боку, необхідно відзначити, що в клініках усього світу показники грудного вигодовування нижчі саме в умовах відділення інтенсивної терапії [14–16]. Відсутність грудного вигодовування негативно позначається і на здоров'ї матері.

Безпосередньо після пологів молочні залози починають виділяти молозиво — рідину жовтуватого кольору, що містить клітини альвеол, велику кількість білків (глобулін), невелику кількість жиру, антитіла (зокрема, імуноглобулін А) та інші речовини. Надалі безперервна секреція молока контролюється нейрогуморальним шляхом (надлишок естрогенів пригнічує лактогенез), у проміжках між годуванням груддю пролактин стимулює утворення й резервування молока для наступного годування. Виділення молока із соска молочної залози являє собою рефлекторну реакцію (let-down reflex; milk-ejection reflex) взаємодії матері й дитини. Коли немовля смокче груди, відбувається стимуляція сенсорних рецепторів соска, далі інформація про це надходить через спинний мозок матері до її гіпоталамуса, у якому нейросекреторні клітини виділяють окситоцин, останній потрапляє в кровоносне русло матері через задню частку гіпофіза. Окситоцин викликає скорочення міоепітеліальних клітин, що оточують молочні альвеоли. Молоко, що міститься в порожнині молочних альвеол, через молочні протоки й синуси виштовхується із сосків грудної залози матері.

Стадії лактогенезу в модифікації J. Riordan [17] подані в табл. 1.

Таблиця 1. Стадії лактогенезу в модифікації J. Riordan

Стадії лактогенезу	Біохімічні механізми лактогенезу
Лактогенез, стадія I (від середини вагітності до другого дня після пологів)	— Запуск синтезу молока і його здійснення від середини вагітності і до її завершення. — Диференціація епітеліальних секреторних клітин у залозисті клітини молочних альвеол. — Стимуляція секреторної функції залозистих клітин молочних альвеол пролактином
Лактогенез, стадія II (починається на другий-третій день після пологів і триває приблизно до восьмого дня після пологів)	— Об'єднання залозистих клітин молочних альвеол за допомогою щільних контактів. — Запуск швидкого зниження концентрації прогестерону в плазмі крові матері. — Швидке збільшення кровопостачання грудних залоз. Збільшення інтенсивності метаболізму грудних залоз. Початок рясної секреції молока. — Перемикання від ендокринних механізмів управління до автокринних (місцевих) механізмів управління секрецією молока
Галактопоез, стадія II (від восьмого-дев'ятого дня після пологів до початку інволюції тканин грудних залоз)	— Підтримка сталого рівня секреції при споживанні молока під час грудного вигодовування дитини. — Автокринне управління секрецією молока. — В інтервалі між шостим і дев'ятим місяцями після пологів розміри грудних залоз починають зменшуватися
Інволюція (початок і тривалість близько 40 днів після останнього грудного годування)	— Регулярне додаткове догодовування дитини. — Під впливом наростаючої секреції гальмівних пептидів секреція молока зменшується

Загальновідомо, що лактація пригнічує овуляцію, приводячи до лактаційної аменореї. Крім того, лактогенез приводить до термінального диференціювання тканини молочної залози з потенційним довгостроковим впливом на злоякісну трансформацію. Ці ефекти можуть опосередковувати зв'язок між грудним вигодовуванням і раком молочної залози і яєчників.

Лактогенез — природний фізіологічний процес, до якого організм жінки готується вже із середини вагітності, тому повна відмова від грудного вигодовування або вкрай короткий період годування (1–2 місяці) можуть мати негативні наслідки для організму жінки.

Деякі дослідження припускають, що грудне вигодовування знижує ризик розвитку раку молочної залози [18]. Метааналіз 47 досліджень показав, що тривале грудне вигодовування (не менше від 12 місяців) асоціюється зі зниженням ризику розвитку інвазивного раку молочної залози на 4,3 % (95% ДІ 2,9–5,8) [19].

У дослідженні A.M. Stuebe зі співавт. (2009) встановлено, що в групі жінок, які ніколи не годували груддю, у пременопаузі в 2,4 раза більше діагностувався рак молочної залози (95% ДІ 1,3–4,5) порівняно з тими, хто будь-коли годував груддю [20]. Також є дані, що для матерів відмова від грудного вигодовування пов'язана з підвищенням частоти виникнення раку яєчників, збереженням збільшеної ваги, набраної під час вагітності, розвитком діабету 2-го типу й метаболічного синдрому [4].

Отже, спираючись на рекомендації ВООЗ, профільних асоціацій, результати клінічних досліджень, можна стверджувати, що грудне вигодовування немовляти від 6 місяців до 2 років має доведений позитивний вплив на здоров'я і розвиток дитини і на здоров'я матері.

Основною причиною об'єктивних відмов від грудного вигодовування, за даними В.К. Юр'єва і співавт. (2019) [21], була відсутність у матері молока, питома вага якої була максимальною в 3 місяці і поступово знижувалася до 12 місяців (від 56,4 до 36,7 % відповідно). Найчастіше жінки припиняли грудне вигодовування в 3 і 6 місяців життя дитини (21,8 і 25,3 % відповідно). Основними суб'єктивними причинами припинення годування дитини грудним молоком на першому році були необхідність виходу на навчання або роботу (11,6 %) і небажання жінки продовжувати грудне вигодовування (9,1 %).

Значна питома вага відмов від грудного вигодовування, яким можна було запобігти, є показником незадовільної роботи служби охорони материнства й дитинства з підтримки й популяризації грудного вигодовування, відсутність об'єктивної інформації в гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів про сучасні натуропатичні препарати, здатні оптимізувати лактогенез.

Ефективним і безпечним вирішенням проблем грудного вигодовування може бути застосування жінкою, яка годує груддю, натуропатичного засобу Мамолакт.

Мамолакт містить екстракти *Pueraria tuberosa, Trigonella foenum-graecum, Asparagus racemosa, Leptadenia reticulata, Withania somnifera, Allium sativum* і вітальний мікроелемент цинк. Такий склад натуропатичного засобу не тільки стимулює лактогенез, насичує молоко корисними речовинами, що благотворно впливає на імунну систему матері й дитини, але й допомагає відновленню гормонального балансу в організмі жінки і чинить легку заспокійливу дію. Доцільно більш детально розглянути компоненти натуропатичного засобу Мамолакт.

Багаторічна рослина ***Pueraria tuberosa*** (пуерія горбиста) широко відома як відариканда, поширена по всій Південно-Східній Азії. У бульбах *Pueraria tuberosa* виявлені численні біологічно активні речовини (БАР), в основному ізофлавоноїди, такі як пуерарин, генистеїн, даїдзеїн, туберозин тощо. Дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили наявність імуностимулюючої, протизапальної дії. Здатність позитивно впливати на жіночу репродуктивну сферу зумовила застосування екстракту цієї рослини при порушеннях фертильності, менопаузальному синдромі [22].

Однією з основних діючих речовин екстракту *Pueraria tuberosa* є ізофлавоноїд пуерарин (7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-8-[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one), виділений із рослини в кінці 1950-х років. З того часу його фармакологічні властивості були ретельно досліджені. Лікувально-профілактичні ефекти пуерарину пов'язані з його широким спектром фармакологічних властивостей, таких як вазодилатація, кардіозахист, нейрозахист, антиоксидантна, протипухлинна, протизапальна, помірна аналгетична дія. Також є дані досліджень про те, що пуерарин сприяє формуванню кісткової тканини й поліпшує метаболізм (знижує інсулінорезистентність) [23].

Не менш значущою БАР екстракту *Pueraria tuberosa* на сьогодні вважається флавоноїдоподібна сполука ізоорієнтин ((1S)-1,5-anhydro-1-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-6-yl]-D-glucitol), для якої характерна виражена актиоксидантна дія і помірна протизапальна активність за рахунок селективного інгібування циклооксигенази-2, що було підтверджено на різних моделях K. Anilkumar і співавт. (2017) [24]. Автори дослідження підкреслюють фізіологічно лояльний механізм антиоксидантної дії, що реалізується за рахунок активації ферментативної (каталаза) і неферментативної (відновлений глутатіон) ланки ендогенної антиоксидантної системи захисту організму.

Важливим фактором для натуропатичного засобу, призначеного для застосування жінками в період годування груддю, є антигіпоксична активність компонентів. Гіпоксія, у сучасному розумінні, — це процес порушення оптимальної енергопродукції. Дефіцит енергії призводить до якісно однотипних метаболічних і структурних зрушень у різних органах і тканинах, особливо чутливих до гіпоксії (мозок, серце, нирки, печінка). На думку низки авторів, навіть вагітність, що «перебігає ідеально», пологи, а також період після пологів, годування груддю супроводжуються підвищеними потребами клітини в енергопродукції і різними за ступенем вираженості проявами гіпоксії [25].

За даними R. Shukla (2017) [26], БАР екстракту *Pueraria tuberosa* проявляють високу антигіпоксичну активність, навіть в умовах украй тяжкої діабетичної нефропатії.

Екстракт ***Trigonella foenum-graecum*** отримують з давно відомої в медицині однорічної рослини гуньби сінної (сімейство бобові). Насіння гуньби сінної містить слиз, тригонелін, 4-гідроксиізолейцин, сотолон, діосгенін, лютеолін, фенольні кислоти й протодіосцин.

Екстракт *Trigonella foenum-graecum* (або насіння гуньби сінної) давно використовується в низці географічних регіонів у всьому світі як лактогенний засіб для збільшення кількості та якості молока і включений у численні патентовані фітосуміші, які просуваються для збільшення кількості молока [27].

У дослідженні S. Kavurt [28], у якому взяли участь 80 жінок (18–35 років), установлено, що застосування гуньби сінної посилює лактацію й антиоксидантний статус грудного молока.

В опублікованому T.M. Khan (2017) [29] систематичному огляді на підставі проведеного мережевого метааналізу клінічних досліджень було виявлено п'ять досліджень із 122 учасниками, жінками, які отримували екстракт гуньби сінної в період годування груддю. Результати досліджень переконливо довели, що застосування екстракту гуньби сінної значно збільшує кількість продукованого грудного молока (11,11; ДІ 95% 6,77–15,46) порівняно з жінками, які годують груддю, із групи плацебо-контролю.

Наявна в літературі інформація про користь для здоров'я і терапевтичні ефекти *Trigonella* пояснює її відомі лікувальні властивості й додає нові показання до застосування. Крім відомих лікувальних властивостей, таких як вітрогонний, шлунковий, протидіабетичний і галактогенний (індуктор лактації) ефекти, більш нові дослідження виявили гіпохолестеринемічний, антиліпідемічний, антиоксидантний, гепатопротекторний, протизапальний, лікувальні ефекти гуньби сінної. Екстракт гуньби сінної знижує рівень холестерину й глюкози, відновлює концентрацію глікогену в печінці, а отже, активує жировий обмін і допомагає в зниженні надмірної ваги. Біологічно активні речовини й мікроелементи, які містить екстракт насіння гуньби сінної, мають нейропротекторну дію, поліпшують пам'ять і роботу мозку [30].

Уведений до складу Мамолакту екстракт ***Asparagus racemosa*** отримують з рослини спаржа гроноподібна, що росте в передгірних районах Індії, у Гімалаях, ботанічно описаної ще в 1799 р. Екстракт містить у малих дозах збалансований склад БАР: стероїдні сапоніни, шатаварозид А, шатаварозид В, філіаспарозид С, шатаварини, імунозид і шидигерасапонін D5 (або аспаранін А), а також ізофлавон-8-метокси-5,6,4'-тригідроксиізофлавон-7-О-β-D-глюкопіранозид [31].

У дослідженні A.K. Pandey і співавт. (2018) [32] наведені дані, що шатаварини екстракту *Asparagus racemosa* поліпшують показники жіночого репродуктивного здоров'я на тлі різних ускладнень, що включають гормональний дисбаланс, синдром полікістозних яєчників, ріст і розвиток фолікулів, якість ооцитів і безплідність, за рахунок зниження рівня оксидативного стресу й підвищення рівня ендогенних антиоксидантів в організмі.

Підтвердження передбачуваного антиоксидантного механізму дії, що переважно відповідає за терапевтичні ефекти екстракту спаржі, наведені в численних роботах, зокрема в дослідженні C. Onlom (2017) [33]. Виділені з *Asparagus racemosus* стероїдні сапоніни шатаварин I і шатаварин IV мають виражену антиоксидантну дію і здатні знижувати активність процесів перекисного окиснення ліпідів в організмі в умовах оксидативного стресу.

Висока антиоксидантна активність БАР екстракту *Asparagus racemosa* підтверджена *in vitro* [34] з використанням різних методів, таких як антирадикальна активність щодо видалення (нейтралізації) гідроксильних радикалів і активність щодо поглинання оксиду азоту. Встановлено, що екстракт спаржі гроноподібної в дозі 500 мкг/мл *in vitro* проявляє максимальну антирадикальну активність.

БАР спаржі гроноподібної, як доведено в дослідженні P.L. Srivastava (2018) [35], усувають гормональний дисбаланс у жінок. Дані біологічно активні речовини, у першу чергу за рахунок відновлення балансу фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів у гіпоталамо-гіпофізарній системі, впливають на синтез прогестерону в яєчниках і втручаються в процес біотрансформації естрогену, сприяючи стимуляції перетворення естрадіолу в малоактивний естрон.

Екстракт ***Leptadenia reticulata***, отриманий із лептаденії сітчастої (*Asclepiadaceae*), налічує тисячолітню історію застосування в аюрведичній медицині під назвою «дживанті» й успішно застосовується для збільшення лактації. Офіційна медицина звернула увагу на цю лікарську рослинну сировину порівняно недавно, коли починаючи з 60-х років минулого століття на медичному ресурсі PubMed стали з'являтися публікації про ці компоненти [36].

В аюрведі є наука під назвою «расаяна», що займається поліпшенням загального стану здоров'я, бадьорості й життєздатності. Серед різних трав, які використовуються в расаяні, *Leptadenia reticulata* (*Jivanti*) посідає унікальне місце, що зумовлене її відновлювальними, омолоджувальними властивостями для жіночого організму й значним лактогенним ефектом [37].

Терапевтичний потенціал цієї рослини зумовлений наявністю різних біологічно активних сполук із класу флавоноїдів і тритерпенових сапонінів, таких як α-амірин, β-амірин, ферулова кислота, лютеолін, діосметин, рутин, β-ситостерин, стигмастерол, хентриконтанол, тритерпеновий спирт, симіаренол, апігенін, ретикулін, лупеол, денікулатин і лептакулатин [38].

На сьогодні у фармакологічних дослідженнях доведена здатність екстракту *Leptadenia reticulata* стимулювати вироблення молока в жінок, які годують груддю, і поліпшувати його якість, підтверджені сечогінна дія,

гепатопротекторна й кардіопротекторна активність, омолоджувальний ефект, а також м'яка анксіолітична й антидепресивна дія [39].

Уперше лактогенну дію екстракту було згадано в 1947 році в клінічному дослідженні N.V. Patel [40], який уперше повідомив про корисність *Leptadenia reticulata* в аспекті репродуктивного здоров'я жінки, запобігання звичним викидням, а також підтвердив лактогенну властивість цієї рослини. Пізніше з'явилися дані, що підтверджують виражену лактогенну дію таблеток лептадену на основі екстракту *L.reticulata* [41].

Наступні клінічні дослідження показали, що в більшості випадків лептаден стимулював лактацію протягом 12 годин після прийому першої дози екстракту [42].

Механізм лактогенної дії *L.reticulata* реалізується за рахунок того, що стигмастерин і інші тритерпени стимулюють активність альвеолярної тканини грудної залози, а якість грудного молока поліпшується за рахунок збільшення в ньому відсоткового вмісту жиру [43].

Наступний компонент Мамолакту — це екстракт ***Withania somnifera***, отриманий із рослини ашваганда (сімейство *Solanacea*), що росте в Індії, Пакистані, Південно-Західній Азії і Європі і широко використовується у світі аюрведичної медицини завдяки своїм численним цілющим властивостям.

Біохімічні складові *Withania somnifera*, такі як вітанолід A, вітанолід D, вітаферин A і вітаніаміди, відіграють важливу роль у фармакологічних властивостях даного екстракту. Такі білки, як глікопротеїн вітанії сомніфера і лектиноподібний білок вітанії, мають потужні терапевтичні властивості, такі як нейропротективна, м'яка седативна, а також антигепатотоксична, антигіпоксична й антиоксидантна дія [44].

В одному з останніх оглядів N.J. Dar (2015) [45] узагальнені дані щодо фармакогностичного й фармакологічного профілю *W.somnifera*, яку також називають індійським женьшенем, — однієї з важливих лікарських рослин Індійського субконтиненту. У сучасних доклінічних дослідженнях екстракт ашваганди продемонстрував антистресові, нейропротекторні, кардіозахисні й антидіабетичні властивості. Крім того, він продемонстрував здатність зменшувати кількість активних форм кисню, модулювати функцію мітохондрій, регулювати апоптоз, зменшувати запалення й поліпшувати функцію ендотелію. Дані про позитивний вплив екстракту *Withania somnifera* на репродуктивну сферу наведені в роботі R. Nasimi Doost Azgomi (2018) [46], автори пояснюють його позитивним впливом екстракту на баланс фолікулостимулюючого й лютеїнізуючого гормонів.

У дослідженні T. Kuboyama (2014) [47] доведено, що екстракт ашваганди в системі *in vitr*o стимулює зростання нейритів. Вітанолід A, вітанозид IV і вітанозид VI ідентифіковані як нейроактивні компоненти екстракту, що індукували зростання нейритів в ізольованих клітинах нейробластоми людини SH-SY5Y і нейронах кори головного мозку щура. В експериментальній моделі атрофії аксонів *in vitro*, що була відтворена з використанням активного часткового фрагмента аксона Aβ25-35, вітанолід A, вітанозид IV і вітанозид VI, якими індивідуально обробляли атрофовані аксони, продемонструвати здатність значно індукувати ріст аксонів. Подібні нейропротективні властивості БАР ашваганди підтверджені на моделі синаптичної дегенерації *in vitro*. Пероральне введення вітаноліду A, вітанозиду IV або вітанозиду VI протягом 12 днів збільшувало щільність аксонів і синапсів у тім'яній корі головного мозку й усувало дефіцит просторової пам'яті.

У пілотному дослідженні D. Choudhary (2017) [48], проведеному на 50 дорослих учасниках з додатковою групою плацебо-контролю, провели оцінку ефективності й безпеки екстракту ашваганди (300 мг два рази на день) або плацебо протягом восьми тижнів. Вивчали показники пам'яті й когнітивних функцій. Після восьми тижнів дослідження група лікування ашвагандою продемонструвала значне поліпшення порівняно з групою плацебо як щодо негайної, так і щодо загальної пам'яті, про що свідчать бали субтеста за шкалою пам'яті Векслера III для логічної пам'яті I ($p = 0,007$), вербальних парних партнерів I ($p = 0,042$), обличчя I ($p = 0,020$), сімейних образів I ($p = 0,006$), логічної пам'яті II ($p = 0,006$), вербальних парних асоціацій II ($p = 0,031$), обличчя II ($p = 0,014$) і сімейних фотографій II ($p = 0,006$). Група, яка отримувала екстракт ашваганди, також продемонструвала значно більше поліпшення керуючих функцій, стійкої уваги й швидкості обробки інформації, про що свідчать оцінки за завданням Еріксена Фланкера ($p = 0,002$), тесту сортування карток Вісконсіна ($p = 0,014$), частини тесту Trail-Making A ($p = 0,006$) і тесту Mackworth Clock ($p = 0,009$). Встановлено, що екстракт ашваганди може бути ефективним засобом поліпшення як негайної, так і загальної пам'яті, а також поліпшення керуючих функцій, уваги й швидкості обробки інформації.

Важливим позитивним ефектом екстракту *Withania somnifera*, особливо для жінок, які виховують дитину перших років життя, є здатність даного екстракту збільшувати м'язову силу, знижувати м'язове ушкодження при високих фізичних навантаженнях (показник — стабілізація сироваткового ферменту креатинкінази), що встановлено в дослідженні S. Wankhede (2015) [49].

Екстракт ***Allium sativum*** (часник, *Allium sativum L. fam. Alliaceae*) — один із найбільш досліджених і таких, що користуються найбільшим попитом, рослинних продуктів на світовому фармацевтичному ринку. Сполуки, що містяться в часнику, синергічно впливають одна на одну, активні інгредієнти часнику включають ферменти (наприклад, аліїназу), сірковмісні сполуки, такі як аліїн, або сполуки, одержані ферментативним шляхом з аліїну (наприклад, аліцин). Концентрація аліцину (основного активного інгредієнта) і джерело характерного запаху часнику залежать від способу обробки. Аліцин нестабільний і досить швидко перетворюється в інші хімічні речовини. Документально підтверджено, що продукти, отримані навіть без аліцину,

дають значний біологічний ефект щодо поліпшення імунної системи, лікування серцево-судинних захворювань, раку, печінки тощо. Багато доступних публікацій вказують на можливі антибактеріальні, гіпотензивні й антитромботичні властивості часнику [50].

З високим ступенем вірогідності в різних публікаціях доведена антимікробна й антиоксидантна активність екстракту *Allium sativum*, остання реалізується за рахунок полісахаридів, які мають β-глікозидний зв'язок і мають здатність вловлювати супероксид-аніони й гідроксильні радикали [51, 52].

Цинк, введений до складу натуропатичного засобу Мамолакт, є одним із найважливіших вітальних (життєво необхідних) мікроелементів. Дефіцит цинку, що може реєструватися в дитини з перших днів життя, становить серйозну проблему для охорони здоров'я усього світу. Тяжкий дефіцит цинку призводить до розвитку дерматитів, втрати ваги, діареї (може стати причиною смерті новонародженого), збільшення ризику зараження інфекційними захворюваннями [53].

У ранньому неонатальному періоді життя адекватним джерелом цинку є грудне молоко. Дефіцит цинку в грудному молоці — потенційно смертельне явище для дитини. Дефіцит цинку може порушити роботу імунної системи й підвищити схильність до розвитку інфекційної діареї, пневмонії та інших смертельно небезпечних для новонародженого захворювань. Дефіцит цинку як мінімум у двох поколінь може викликати епігенетичні ефекти, які змінюють експресію генів, що може бути однією з причин багатьох хронічних патологій у дорослому віці [54].

На сьогодні існує значно поширена глобальна недостатність поживних мікроелементів (НПМ), яка найбільше поширена й найбільш небезпечна для вагітних жінок і їхніх дітей віком до 5 років. НПМ є частою причиною порушення росту дитини, інтелектуальних порушень, перинатальних ускладнень і підвищеного ризику захворюваності й смерті. Дефіцит цинку є основною причиною летальної діареї новонароджених [55].

Особливо важливо не допустити цинк-дефіцитних станів у недоношених, ослаблених або немовлят, які народилися зі зниженою масою тіла. Сучасні уявлення про потреби в цинку недоношених дітей засновані на дослідженнях, проведених понад 25 років тому. З огляду на те, що в даний час частіше виживають більш недоношені діти, важливо звернути увагу на останні дані про частоту дефіциту цинку в немовлят з дуже низькою масою тіла (ДНМТ) при народженні. У дослідження K. Wulf (2013) [56] ретроспективно були включені 226 дітей з ДНМТ, які народилися в період із липня 2005 р. по грудень 2009 р. Середній гестаційний вік (ГВ) становив 28,7 тижня (діапазон від 23,0 до 38,0), а середня вага при народженні — 1120 г (діапазон 354–1495 г). Усі немовлята отримували добавки цинку відповідно до рекомендацій ESPGHAN. 26 (11,5 %) пацієнтів мали клінічні ознаки дефіциту цинку, з яких 15 мали сироваткові концентрації цинку < 50 мкг/дл, 9 — від 50 до 70 мкг/дл і 2 — > 70 мкг/дл. У немовлят з дерматитом концентрації були значно нижче (у середньому 26,7 мкг/дл, діапазон 19–31 мкг/дл) порівняно з немовлятами з діареєю або ізольованим периферичним

Таблиця 2. Профіль фармакологічної активності натуропатичного засобу Мамолакт

Компонент/активність	*Pueraria tuberosa*	*Trigonella foenum-graecum*	*Asparagus racemosa*	*Leptadenia reticulata*	*Withania somnifera*	*Allium sativum*	*Цинк*
Антиоксидантна дія	+	+	+		+	+	
Антигіпоксична дія	+				+		
Органопротекторна дія	+			+	+	+	+
Лактогенна дія		+		+			
Поліпшення якості молока				+			
Вітрогонна дія		+					
Антистресова (седативна) дія					+		
Поліпшення когнітивних функцій (нейропротективна дія)	+	+			+		
Поліпшення м'язової сили					+		
Поліпшення метаболізму (жири, вуглеводи)	+	+					
Усунення гормонального дисбалансу (поліпшення репродуктивного здоров'я)	+		+	+	+		
Профілактика діареї в дитини							+
Нормалізація роботи імунної системи	+					+	+

Примітка: «+» — дія встановлена в клінічних дослідженнях.

набряком (35,3 і 51,8 мкг/дл відповідно). Найсильнішими незалежними факторами ризику були низький ГВ, невелика вага для ГВ і болі в дитини через резекцію кишечника внаслідок некротичного ентероколіту. Частота концентрацій цинку < 50 мкг/дл була розрахована як 6,6 % у немовлят із ДНМТ. Незважаючи на те, що дотримувалися поточних рекомендацій щодо додавання цинку, частота дефіциту цинку виявилася несподівано високою в немовлят зі зниженою масою тіла і ДНМТ. Незважаючи на ретроспективний характер цього одноцентрового дослідження, отримані дані переконливо свідчать про необхідність перегляду рекомендацій щодо додавання цинку для немовлят.

Як заявлено в одному з останніх оглядів, присвячених цинк-дефіцитним патологіям, S. Choi (2018) [57], зв'язок між дефіцитом цинку й розвитком серцево-судинних захворювань підтверджений численними дослідженнями. Вживання цинку у вигляді дієтичних добавок може істотно знизити ризик атеросклерозу й захистити від інфаркту міокарда та ішемії/реперфузійного ушкодження.

Слід зазначити, що всі рослинні екстракти (*Pueraria tuberosa, Trigonella foenum-graecum, Asparagus racemosa, Leptadenia reticulata, Withania somnifera, Allium sativum*), які входять до складу натуропатичного засобу Мамолакт, дозволені для застосування жінкам у період годування груддю (ресурс e-lactation.com), що є підтвердженням високого профілю безпеки.

У табл. 2 поданий узагальнений профіль фармакологічної активності натуропатичного засобу Мамолакт.

Отже, проведений аналіз доступних фармакологічних досліджень (доклінічних, клінічних) кожного з компонентів (екстракти *Pueraria tuberosa, Trigonella foenum-graecum, Asparagus racemosa, Leptadenia reticulata, Withania somnifera, Allium sativum*, вітальний мікроелемент цинк) натуропатичного засобу Мамолакт дозволяє зробити такі висновки:

— Мамолакт стимулює лактацію і поліпшує якість молока (підвищує відсоткове співвідношення жирів, насичує молоко життєво необхідним для дитини вітальним елементом цинком);

— компоненти натуропатичного засобу надають комплексну органопротекторну й нейропротекторну дію з м'яким седативним ефектом;

— застосування даного засобу може сприяти поліпшенню роботи імунної системи в матері й дитини;

— компоненти, що входять до складу Мамолакту, поліпшують репродуктивне здоров'я матері, нормалізують гормональний баланс;

— антиоксидантна й антигіпоксична активність компонентів знижує оксидативний стрес і гіпоксичні прояви різного генезу, поліпшує роботу органів і систем у матері й дитини;

— безпека компонентів при застосуванні жінками, що годують груддю, підтверджена даними, що знаходяться на ресурсі e-lactation.com.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Marinelli A., Del Prete V., Finale E., Guala A. Breastfeeding with and without the WHO/UNICEF baby-friendly hospital initiative: A cross-sectional survey. Medicine (Baltimore). 2019 Nov. 98(44):e17737. doi: 10.1097/MD.0000000000017737

2. American College of Obstetrics and Gynecology, authors. Special Report from ACOG. Breastfeeding: maternal and infant aspects. ACOG Clinical Review. 2007. 12 (suppl.). 1S-16S.

3. American Academy of Family Physicians, authors. Breastfeeding, family physicians supporting (Position Paper) [Accessed June 10, 2009]. http://www.aafp.org/online/en/home/policy/policies/b/breastfeedingpositionpaper.html.

4. Bellù R., Condò M. Breastfeeding promotion: evidence and problems. Pediatr. Med. Chir. 2017 Jun 28. 39(2). 156. doi: 10.4081/pmc.2017.156. PMID: 28673077.

5. Bowatte G., Tham R., Allen K.J. et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. Suppl. 2015. 104. 85-95.

6. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M. et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. Suppl. 2015. 104. 38-53.

7. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. Suppl. 2015. 104. 14-9.

8. Patel R., Oken E., Bogdanovich N. et al. Cohort profile: the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). Int. J. Epidemiol. 2014. 43. 679-90.

9. Fiocchi A., Pecora V., Petersson C.J., Dahdah L. et al. Sensitization pattern to inhalant and food allergens in symptomatic children at first evaluation. Ital. J. Pediatr. 2015. № 8. 41. 96.

10. Victora C., Barros A., França G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016. 387. 475-90.

11. Sankar M.J., Sinha B., Chowdhury R. et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality. A systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015. 104. 3-13.

12. Horta B.L., Bahl R., Martinés J.C. et al. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic review and meta-analyses. Geneva: World Health Organization, 2007. P. 1-57.

13. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G. et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. Am. J. Epidemiol. 2005. 162. 397-403.

14. Kramer M.S., Aboud F., Mironova E. et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. Arch. Gen. Psych. 2008. 65. 578-84.

15. Smith M.M., Durkin M., Hinton V.J. et al. Influence of breastfeeding on cognitive outcomes at age 6–8 years: follow-up of very low birth weight infants. Am. J. Epidemiol. 2003. 158. 1075-82.

16. Furman L., Taylor G., Minich N., Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. Arch. Pediatr. Adoles. Med. 2003. 157. 66-71.

17. Riordan J. Breastfeeding and Human Lactation. 3rd ed., Dorling Kindersley, 2004. 846 p. https://edu.volgmed.ru/mod/book/view.php?id=5924&chapterid=1862.

18. Bernier M.O., Plu-Bureau G., Bossard N. et al. Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. Hum. Reprod. Update. 2000. 6. 374-386.

19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, authors. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet. 2002. 360. 187-195.

20. Stuebe A.M., Willet W.C., Xue F. et al. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. Arch. Intern. Med. 2009. 169. 1364-1371.

21. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от грудного вскармливания. Социальные аспекты здоровья населения. 2019. 2(65). http://vestnik.mednet.ru/content/view/1059/30/lang.ru/

22. Maji A.K., Pandit S., Banerji P., Banerjee D. Pueraria tuberosa: a review on its phytochemical and therapeutic potential. Nat. Prod. Res. 2014. 28(23). 2111-27. doi: 10.1080/14786419.2014.928291. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24980468.

23. Zhou Y.X., Zhang H., Peng C. Puerarin: a review of pharmacological effects. Phytother. Res. 2014 Jul. 28(7). 961-75. doi: 10.1002/ptr.5083. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24339367.

24. Anilkumar K., Reddy G.V., Azad R., Yarla N.S., Dharmapuri G., Srivastava A., Kamal M.A., Pallu R. Evaluation of Anti-Inflammatory Properties of Isoorientin Isolated from Tubers of Pueraria tuberosa. Oxid Med. Cell. Longev. 2017. 2017. 5498054. doi: 10.1155/2017/5498054. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28243356; PMCID: PMC5294751.

25. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. СПб.: ДЕАН, 2001. 400 с.

26. Shukla R., Pandey N., Banerjee S., Tripathi Y.B. Effect of extract of Pueraria tuberosa on expression of hypoxia inducible factor-1α and vascular endothelial growth factor in kidney of diabetic rats. Biomed. Pharmacother. 2017 Sep. 93. 276-285. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.045. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28648975.

27. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2006. Fenugreek. 2020 Jul 20. PMID: 30000838.

28. Kavurt S., Bas A.Y., Aydemir O., Yucel H., Isikoglu S., Demirel N. The effect of galactagogue herbal tea on oxidant and anti-oxidant status of human milk. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2013 Jul. 26(10). 1048-51. doi: 10.3109/14767058.2013.766690. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23363373.

29. Khan T.M., Wu D.B., Dolzhenko A.V. Effectiveness of fenugreek as a galactagogue: A network meta-analysis. Phytother. Res. 2018 Mar. 32(3). 402-412. doi: 10.1002/ptr.5972. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193352.

30. Yadav U.C., Baquer N.Z. Pharmacological effects of Trigonella foenum-graecum L. in health and disease. Pharm. Biol. 2014 Feb. 52(2). 243-54. doi: 10.3109/13880209.2013.826247. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24102093.

31. Singh R. Asparagus racemosus: a review on its phytochemical and therapeutic potential. Nat. Prod. Res. 2016 Sep. 30(17). 1896-908. doi: 10.1080/14786419.2015.1092148. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26463825.

32. Pandey A.K., Gupta A., Tiwari M., Prasad S., Pandey A.N., Yadav P.K., Sharma A., Sahu K., Asrafuzzaman S., Vengayil D.T., Shrivastav T.G., Chaube S.K. Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (Asparagus racemosus). Biomed. Pharmacother. 2018 Jul. 103. 46-49. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.003. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29635127.

33. Onlom C., Phrompittayarat W., Putalun W. et al. Immunoaffinity knockout of saponin glycosides from Asparagus racemosus to assess anti-lipid peroxidation. Phytochem. Anal. 2017. Vol. 15. P. 267-268.

34. Karuna D.S., Dey P., Das S., Kundu A. In vitro antioxidant activities of root extract of Asparagus racemosus Linn. J. Tradit. Complement Med. № 8(1). 60-65.

35. Srivastava P.L., Shukla A., Kalunke R.M. Comprehensive metabolic and transcriptomic profiling of various tissues provide insights for saponin biosynthesis in the medicinally important Asparagus racemosus. Sci Rep. 2018. № 8(1). 90-98.

36. Leptadenia reticulata. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term= Leptadenia+reticulata.

37. Sivarajan V.V., Balachandran I. Ayurvedic Drugs and Their Plant Sources. Oxford IBH Co. Pvt. Ltd.; Delhi, India, 1994. P. 195-200.

38. Sastry B.S., Vijayalaxmi T., Venkata R.D., Venkata R.E. Chemical constituents of stem bark of Leptadenia reticulata. Indian Drug. 1985. 22. 611-612.

39. Mohanty S.K., Swamy M.K., Sinniah U.R., Anuradha M. Leptadenia reticulata (Retz.) Wight & Arn. (Jivanti): Botanical, Agronomical, Phytochemical, Pharmacological, and Biotechnological Aspects. Molecules. 2017 Jun 19. 22(6): 1019. doi: 10.3390/molecules22061019. PMID: 28629185; PMCID: PMC6152761.

40. Patel N.V. A Suggestion to Gynaecologists. Antiseptic. 1947. 44. 377-380.

41. Trivedi S.B. Can lactation be stimulated. Indian Pract. 1956. 9. 219.

42. Achari K., Sinha R. Treatment of recurrent abortin (A clinical study of 62 cases with Leptaden). Patna J. Med. 1966. 30. 1-3.

43. Baig M.I., Bhagwat V.G. Study the efficacy of Galactin Vet Bolus on milk yield. Vet. World. 2009. 2. 140-142.

44. Dar P.A., Singh L.R., Kamal M.A., Dar T.A. Unique Medicinal Properties of Withania somnifera: Phytochemical Constituents and Protein Component. Curr. Pharm. Des. 2016. 22(5). 535-40. doi: 10.2174/1381612822666151125001751. PMID: 26601969.

45. Dar N.J., Hamid A., Ahmad M. Pharmacologic overview of Withania somnifera, the Indian Ginseng. Cell. Mol. Life Sci. 2015 Dec. 72(23). 4445-60. doi: 10.1007/s00018-015-2012-1. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26306935.

46. Nasimi Doost Azgomi R., Zomorrodi A., Nazemyieh H., Fazljou S.M.B. Effects of Withania somnifera on Reproductive System: A Systematic Review of the Available Evidence. Biomed. Res Int. 2018 Jan 24. 2018. 4076430. doi: 10.1155/2018/4076430. Erratum in: Biomed. Res Int. 2019 Nov 21. 2019. 7591541. PMID: 29670898; PMCID: PMC5833251.

47. Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K. Effects of Ashwagandha (roots of Withania somnifera) on neurodegenerative diseases. Biol. Pharm. Bull. 2014. 37(6). 892-7. doi: 10.1248/bpb.b14-00022. PMID: 24882401.

48. Choudhary D., Bhattacharyya S., Bose S. Efficacy and Safety of Ashwagandha (Withania somnifera (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions. J. Diet. Suppl. 2017 Nov 2. 14(6). 599-612. doi: 10.1080/19390211.2017.1284970. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28471731.

49. Wankhede S., Langade D., Joshi K., Sinha S.R., Bhattacharyya S. Examining the effect of Withania somnifera supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2015 Nov 25. 12. 43. doi: 10.1186/s12970-015-0104-9. PMID: 26609282; PMCID: PMC4658772.

50. Majewski M. Allium sativum: facts and myths regarding human health. Rocz. Panstw. Zakl. Hig. 2014. 65(1). 1-8. PMID: 24964572.

51. Goncagul G., Ayaz E. Antimicrobial effect of garlic (Allium sativum). Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2010 Jan. 5(1). 91-3. doi: 10.2174/157489110790112536. PMID: 19929845.

52. Cheng H., Huang G. Extraction, characterisation and antioxidant activity of Allium sativum polysaccharide. Int. J. Biol. Macromol. 2018 Jul 15. 114. 415-419. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.156. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29596932.

53. Muhamed P.K., Vadstrup S. Zinc is the most important trace element. Ugeskr Laeger. 2014 Mar 3. 176(5). V11120654. Danish. PMID: 25096007.

54. Ackland M.L., Michalczyk A.A. Zinc and infant nutrition. Arch. Biochem. Biophys. 2016 Dec 1. 611. 51-57. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.011. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27317042.

55. Bailey R.L., West K.P. Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. Ann. Nutr. Metab. 2015. 66 Suppl. 2. 22-33. doi: 10.1159/000371618. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26045325.

56. Wulf K., Wilhelm A., Spielmann M., Wirth S., Jenke A.C. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. Klin. Padiatr. 2013 Jan. 225(1). 13-7. doi: 10.1055/s-0032-1312610. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22821297.

57. Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. Acta Pharmacol. Sin. 2018 Jul. 39(7). 1120-1132. doi: 10.1038/aps.2018.25. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926844; PMCID: PMC6289396.

Отримано/Received 01.02.2021
Рецензовано/Revised 11.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 20.02.2021

Information abouts authors

N.A. Tsubanova, Professor at the Department of clinical pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tsubanova19@gmail.com; http://orcid.org./0000-0002-9122-8291

E.S. Cherniavski, post-graduate student at the Department of normal and pathological physiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; http://orcid.org./0000-0002-2520-5446

N.A. Tsubanova, E.S. Cherniavski
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Effective and safe solution to breastfeeding problems using naturopathic agent Mamolact

Abstract. The article analyzes the problems with breastfeeding that occur frequently and the issue of postpartum recovery. The advantages of using the naturopathic drug Mamolact, which contains extracts of *Pueraria tuberosa, Trigonella foenum-graecum, Asparagus racemosus, Leptadenia reticulata, Withania somnifera, Allium sativum* and the vital trace element zinc, are substantiated. The pharmacological profile of each of the components of naturopathic galactogenic agent is analyzed, the data on the study of toxicological characteristics of extracts are given. It is substantiated that the naturopathic drug Mamolact is pharmacologically effective and safe in use to optimize breastfeeding and restore the biochemical and hormonal parameters of women after childbirth.

Keywords: breastfeeding; newborns; hypolactation; naturopathic drug Mamolact

МАМОЛАКТ®

Золоте рішення підтримки грудного вигодовування[1]

Капсули МАМОЛАКТ® — джерело біологічно активних речовин, які доречні за потреби покращення лактації (кількості та якості молока)[1].

Збільшує кількість молока[1]

Додає корисні компоненти[1]

Заспокійливий ефект[1]

Додає енергії молоку[1]

1. Н. А. Цубанова, Э.С. Чернявски. Эффективное и безопасное решение проблем грудного вскармливания натуропатическим средством Мамолакт®. Международный эндокринологический журнал. 2021.

Інформація (реклама) для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також серед медичних, фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник. Пракрутї Продактс Пвт. Лтд., Індія. **Імпортер.** ТОВ «Органосін ЛТД», Україна.

Organosyn

ПЕРЕВАГИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ «ДІЛА» В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

«ДІЛА» виконує дослідження біотин-незалежними методиками імуноаналізу, що **гарантує точність результатів** і виключає вплив біотину

«ДІЛА» - єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала ВСІ свої дослідження*

Експерти «ДІЛА» надають вам **готові діагностичні рішення** на основі актуальних медичних керівництв

«ДІЛА» виконує ексклюзивні дослідження в ендокринології, що **дозволяє ставити правильний діагноз в складних клінічних випадках**

Перелік досліджень «ДІЛА» дозволяє вирішити всі КЗ на прийомі ендокринолога відповідно до медичних протоколів

«ДІЛА» забезпечує професійну підтримку лікарів (клінічний консалтинг) в складних клінічних випадках 12/7

«ДІЛА» забезпечує персональний супровід лікарів, що забезпечує швидке та професійне вирішення всіх питань

«ДІЛА» зберігає резерв БМ протягом 30 днів, і у лікаря є можливість дозамовити дослідження без повторного забору БМ

«ДІЛА» - єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала ВСІ свої дослідження і продовжує щорічно акредитовувати нові дослідження, які надає споживачам лабораторних послуг*

Гаряча лінія для лікарів:

0 800 219 696 www.dila.ua dila.ua

*Станом на грудень 2020, https://naau.org.ua/reyestr-akreditovanix-oov

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017. Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

ISO 9001 BUREAU VERITAS Certification
ISO 9001:2015 № UA228577
(початок сертифікації від 21.09.2005)

30001 ДСТУ EN ISO 15189

BIO-RAD EQAS

International Journal of Endocrinology

Практикуючому ендокринологу
/To Practicing Endocrinologists/

Бобрик М.І.[1], Резніченко В.М.[2], Сідорова І.В.[3]
[1] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[2] Державний заклад «Поліклініка № 2» Державного управління справами, м. Київ, Україна
[3] МЛ «Діла», Україна

Чи покращує стандартизація імуноаналізів ведення й безпеку пацієнта із цукровим діабетом?

Резюме. *Гармонізація імуноаналізів на біомаркери є важливою для забезпечення міжнародної порівнянності лабораторних значень. Дослідження біомаркерів діабету HbA1c і С-пептиду були гармонізовані; зусилля з гармонізації імуноаналізів інсуліну все ще тривають.*
Ключові слова: *автоантитіла; С-пептид; гармонізація; глікований гемоглобін; імуноаналіз; інсулін; проінсулін; стандартизація; цукровий діабет*

Вступ

У діабетології широко застосовуються імуноаналізи для визначення біомаркерів для класифікації, предикції, скринінгу, діагностики, моніторингу лікування порушень вуглеводного обміну. Протягом десятиліть використання результатів нестандартизованих досліджень підвищувало ризик помилок у діагностиці й прийняття неправильних клінічних рішень.

Національні й міжнародні медичні керівництва уніфікують діагностично-лікувальні процеси ведення пацієнта, у тому числі для прийняття лікарем рішень, регламентують фіксовані результати лабораторних досліджень. Такі результати засновані на використанні відповідних стандартизованих методик, однак різні виробники надають різні прилади й реагенти, методики застосування яких не завжди відповідають регламентованим. Якщо аналітичні процедури в конкретній лабораторії не стандартизовані, лікар, отримавши хибний результат, може зробити неправильні висновки щодо діагностики або лікування пацієнта. У таких випадках можливий вплив на безпеку пацієнта.

Стандартизація

У 1979 р. Tietz запропоновано модель стандартизації, засновану на встановленні еталонного матеріалу й розробці еталонної процедури вимірювання [1]. Ця система була вдосконалена й описана в ISO 17511 (ISO 2003), вона може бути адаптована для впровадження в конкретній лабораторії, дозволяє простежити лабораторні результати пацієнтів за матеріалом, наданим виробником. На додаток до лабораторних аналітичних процедур системи стандартизації також включають преаналітичний і післяаналітичний етапи, що стосуються еталонів матеріалу зразка, стабільності зразка, звітності, контрольних діапазонів та інтерпретації відповідно.

Імунологічний аналіз

Імуноаналізи — це біохімічні тест-системи, засновані на здатності антитіл розпізнавати свою мішень шляхом зв'язування зі специфічними епітопами в складних біологічних розчинах. В інших випадках антитіло є біомаркером, рівень якого необхідно визначити. Стандартизація є загальною проблемою, оскільки розроблено численні формати імуноаналі-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бобрик М.І., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: maryna.bobryk@dila.com.ua
For correspondence: Maryna Bobryk, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: maryna.bobryk@dila.com.ua

зів, антитіла є гетерогенними за своєю природою, і їх спорідненість до досліджуваного антигену може змінюватися з часом, навіть від партії до партії. Деяких проблем можна уникнути, використовуючи моноклональні антитіла.

Як уникнути помилок у діагностиці при дослідженні глікованого гемоглобіну (HbA1c)?

Діагностичні значення, які підтверджують наявність цукрового діабету (ЦД), були визначені Американською діабетичною асоціацією [2]. Для рівня HbA1c таким є значення ≥ 6,5 %.

Багатоцентрове рандомізоване клінічне «Дослідження щодо контролю та ускладнень діабету» (DCCT) і «Проспективне дослідження діабету Великої Британії» (UKPDS), проведене в пацієнтів із ЦД 2-го типу [3], продемонстрували, що HbA1c є надійним біомаркером контролю глікемії, і підтвердили використання значень HbA1c як цілей лікування. Очевидна корисність визначення HbA1c у клінічній практиці спричинила збільшення кількості (понад 30) нових наукових досліджень щодо HbA1c з використанням різних методик, що включають катіонообмінну хроматографію, афінну хроматографію (визначає загальний HbA1c), ферментативні аналізи й імунологічні аналізи. **Неузгоджені, нестандартизовані дослідження HbA1c дали різні результати, що спричинило плутанину в клінічній діабетології [4].**

Для досягнення міжнародної стандартизації в 1996 р. була створена Національна програма стандартизації глікованого гемоглобіну (NGSP) (http://www.ngsp.org/). Метою цієї програми було пов'язати лабораторні результати HbA1c з клінічними результатами DCCT і UKPDS. Міжнародною федерацією клінічної хімії (IFCC) у 2001 р. затверджені як еталонні щодо **HbA1c: ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія, або рідинна хроматографія високого тиску), електророзпилювальна іонізаційна мас-спектрометрія, капілярний електрофорез.** Оцінка запропонованого еталонного методу міжнародною мережею референтних лабораторій показала чудову точність. За процедурою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC-RMP: довідкова процедура вимірювання) створюється повний ланцюжок якості від процедури IFCC-RMP до пацієнта. Для реалізації цієї довідкової процедури створена мережа лабораторій IFCC, що впроваджує IFCC-RMP у глобальну мережу референтних лабораторій у Європі, Азії і США [5].

Порівняння зразків крові, визначених або процедурами IFCC, або NGSP, продемонструвало чудову кореляцію, але результати IFCC стабільно нижчі (приблизно 2 % HbA1c), ніж результати на основі NGSP. Хоча результати IFCC базуються на точності, результати NGSP безпосередньо пов'язані з клінічними результатами. Обидва результати можуть бути перетворені за формулою, зазначеною нижче.

Регламентовані американською, європейською діабетичними асоціаціями, IDF та IFCC твердження щодо стандартизації HbA1c є такими:

1. Результати досліджень HbA1c повинні бути стандартизовані в усьому світі, включно із системою відліку й звітністю про результати.
2. IFCC-RMP для HbA1c є єдиним дійсним еталоном для впровадження стандартизації вимірювань.
3. Результати HbA1c потрібно повідомляти в усьому світі в одиницях IFCC (ммоль/моль) і похідних одиницях NGSP (%), використовуючи основне рівняння IFCC-NGSP:

$$HbA1c\ (ммоль/моль) = HbA1c\ (\%) - 2{,}15 \times 10{,}929$$
$$HbA1c\ (\%) = HbA1c\ (ммоль/моль) \times 0{,}0915 + 2{,}15.$$

Завдяки дотриманню цих вимог ситуація з вимірюваннями HbA1c, що раніше відзначалася хаотичністю, стала більш упорядкованою в усьому світі. Численні національні лабораторні організації повідомили про покращання точності HbA1c після того, як була створена Національна програма стандартизації глікованого гемоглобіну. Різні формати імуноаналізів повинні бути відкалібровані згідно з еталонним методом IFCC. Отже, методики повинні бути еталонними або стандартизованими щодо еталонних, щоб результати досліджень HbA1c були порівнянними, а вказані в медичних керівництвах діагностичні лабораторні значення могли правильно використовуватись при прийнятті клінічного рішення.

Як обстеження в лабораторії з нестандартизованими дослідженнями проінсуліну, інсуліну та С-пептиду впливає на діагностику, ведення й безпеку пацієнта?

Інсулін — це гормон, що синтезується бета-клітинами острівців Лангерганса в підшлунковій залозі, він складається з 51 амінокислоти. Він генерується з його попередника **проінсуліну** шляхом обмеженого протеолізу, результатом якого є **С-пептид** та інсулін, що складається з А- і В-ланцюга. Інсулін зберігається у везикулах у бета-клітинах і виділяється при підвищенні концентрації глюкози в крові. С-пептид складається з 31 амінокислоти й виділяється в кровообіг в еквімолярних кількостях з інсуліном. Після секреції значна кількість інсуліну метаболізується печінкою, тоді як С-пептид проходить через печінку майже без змін. Як наслідок, концентрація інсуліну в периферичній крові значно знижується на відміну від С-пептиду, що демонструє стабільність концентрації в крові.

Інсулін — єдиний гормон, здатний знижувати рівень глюкози в крові, тому він важливий для підтримки гомеостазу глюкози в різних умовах. На відміну від визначених біологічних функцій інсуліну фізіологічна роль С-пептиду залишається незрозумілою. У клінічній практиці вимірювання С-пептиду в основному використовується як сурогатний маркер вивільнення інсуліну. Рівні С-пептиду більш придатні для оцінки секреції інсуліну й резистентності до інсуліну, оскіль-

ки С-пептид має такі переваги порівняно з інсуліном: а) він має більш тривалий період напіввиведення з плазми *in vivo*; б) на нього менше впливає гемоліз; в) зроблено вже досить багато щодо стандартизації.

Перший імунологічний аналіз інсуліну — радіоімунологічний аналіз (RIA) — використовував поліклональні антитіла, у зв'язку з чим неможливо було розрізняти інсулін, проінсулін або різні варіанти проінсуліну. Отже, у пацієнтів із ЦД 2-го типу або підвищеною резистентністю до інсуліну, у яких спостерігався підвищений рівень проінсуліну, не було можливості правильно визначити секрецію інсуліну за допомогою досліджень, доступних на той час. У подальшому завдяки використанню моноклональних антиінсулінових антитіл перехресна реактивність інсуліну з проінсуліном і його варіантами була знижена, що зробило цей метод придатним для оцінки рівня секреції інсуліну в пацієнтів із ЦД.

Вимірювання інсуліну дозволяють визначити швидкість секреції інсуліну або чутливість чи резистентність до інсуліну. Функцію бета-клітин та інсулінорезистентність можна оцінити під час тесту на толерантність до глюкози з вимірюванням концентрації інсуліну й глюкози; оцінка моделі гомеостазу (HOMA) застосовується для визначення інсулінорезистентності з використанням концентрацій інсуліну й глюкози. Визначення концентрації С-пептиду також має важливе значення для диференціації ЦД 1-го та 2-го типу та класифікації підтипів ЦД. Оцінка рівня гіпоглікемії в пацієнтів без ЦД є ще одним важливим показником для визначення інсуліну й С-пептиду.

Інсулінома — рідкісне захворювання, яке характеризується гіперінсулінемією внаслідок посиленої секреції інсуліну неопластичними клітинами, в основному локалізованими в підшлунковій залозі. Діагноз можна поставити, коли в пацієнта із симптомами гіпоглікемій значно знижена концентрація глюкози в крові, а водночас концентрація проінсуліну, і/або інсуліну, і/або С-пептиду є неадекватно високою.

Отже, **проінсулін, інсулін і С-пептид є корисними лабораторними біомаркерами для клінічних і дослідницьких підходів для діагностики, класифікації і моніторингу порушень вуглеводного обміну. Збільшення використання імуноаналізів С-пептиду та інсуліну й постійні суперечливі результати порівняння зробили необхідним упровадження міжнародних стандартів досліджень біомаркерів для досягнення гармонізації.**

С-пептид. Міжнародний еталонний реагент ВООЗ (IRR) для вимірювання С-пептиду людини — код 84/510 NIBSC (Національного інституту біологічних стандартів і контролю) доступний з 1977 року. У 2017 році Експертний комітет ВООЗ з біологічної стандартизації (ECBS) схвалив перший міжнародний стандарт (код NIBSC — 13/146) для калібрування досліджень на С-пептид людини. Для ланцюжка відстеження слід використовувати інший сертифікований еталонний матеріал — 6901-b NMIJ (Національного метрологічного інституту Японії). Співпраця між лабораторіями-учасницями в різних країнах триває.

Інсулін. Перший IRR (Міжнародний еталонний реагент) людського інсуліну (код NIBSC 66/304) був створений у 1974 році. У 2004–2006 роках робоча група Американської діабетичної асоціації зі стандартизації досліджень інсуліну повідомила про суттєво відмінні значення результатів досліджень біомаркерів залежно від лабораторій і методів. Результати зовнішньої оцінки якості досліджень інсуліну показали суттєві й релевантні відмінності для того самого еталонного матеріалу між методами й лабораторіями (INSTAND e. V., 2019). Однак і в даний час у базі даних JCTLM (Спільний комітет з простежуваності в лабораторній медицині) щодо інсуліну немає жодного довідкового матеріалу або довідкового методу. Тому важливо й надалі докладати зусилля в процесі гармонізації методик дослідження інсуліну, щоб гарантувати надійні, порівнянні й відтворювані результати вимірювань та оцінити поточний прогрес процесу гармонізації [6].

Висновки

1. Комплексне одномоментне дослідження глікемії, HbA1c, проінсуліну, інсуліну, С-пептиду в динаміці дозволить вірогідно оцінити функцію бета-клітин, надасть повну інформацію щодо процесів синтезу й секреції інсуліну, інсулінорезистентності в конкретного пацієнта на етапі предикції, діагностики, моніторингу цукрового діабету (а також інсуліноми). Однак методики повинні бути еталонними або стандартизованими щодо еталонних, щоб результати досліджень HbA1c були порівнянними, а вказані в медичних керівництвах діагностичні лабораторні значення могли правильно використовуватись при прийнятті клінічного рішення.

2. Прогрес гармонізації методик у діабетології триває. Так, після відкриття HbA1c у 1969 р. і визнання його потенційного клінічного використання як біомаркера для діагностики діабету й метаболічного моніторингу минуло понад 30 років, поки не була досягнута загальновизнана стандартизація; на сьогодні еталон дослідження HbA1c стандартизований у всьому світі.

3. Хоча інсулін був відкритий у 1921 році, стандартизація імуноаналізів інсуліну все ще триває.

4. Минуло понад 50 років після відкриття С-пептиду (1967 р.), поки в 2017 р. була запропонована (близька до завершення) процедура стандартизації імуноаналізів на С-пептид.

5. Подальша стандартизація методик лабораторних досліджень різних виробників збільшить порівнянність лабораторних результатів, покращить ведення й безпеку пацієнтів. Доступним у рутинній клінічній практиці лікаря на сьогодні є обстеження пацієнта в лабораторіях, які з усього різноманіття методик, запропонованих виробниками, використовують стандартизовані принципи досліджень.

У МЛ «Діла»:

— глікований гемоглобін: еталонна методика — високоефективна рідина хроматографія, сертифікована NGSP;

— С-пептид: методика — ІХЛА (імунохемілюмінесцентний аналіз), стандартизована з використанням міжнародного стандарту (IS) ВООЗ 84/510;

— інсулін: методика — ІХЛА (імунохемілюмінесцентний аналіз), стандартизована відповідно до першого Міжнародного еталонного реагенту ВООЗ 66/304;

— проінсулін: методика — твердофазний імуноферментний сендвіч-аналіз (ELISA). Стандарти відкалібровані за першим Міжнародним стандартом ВООЗ для проінсуліну 84/611. Методика має високу аналітичну чутливість і надає нижній референс, що є важливим для адекватної оцінки функції бета-клітин;

— С-пептид, інсулін, проінсулін — методики є біотиннезалежними.

У МЛ «Діла» методики стандартизовані відповідно до вимог регламентуючих документів, що забезпечує точність і достовірність результатів лабораторних досліджень.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Connell E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (5th edn). Annals of Clinical Biochemistry. 2012. 49(6). 615-615. doi:10.1258/acb.2012.201217.

2. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021 Jan. 44 (Suppl. 1). S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006.

3. Genuth S. The UKPDS and its global impact. Diabet Med. 2008. 25 Suppl. 2. 57-62. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02504.x.

4. Guo W., Zhou Q., Jia Y., Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. Med. Sci. Monit. 2019. 25. 8371-8378. doi: 10.12659/MSM.916719.

5. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. Research review paper. Biotechnology Advances. 2020. 39. 107359. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.015.

Отримано/Received 05.03.2021
Рецензовано/Revised 17.03.2021
Прийнято до друку/Accepted 22.03.2021

M.I. Bobryk[1], V.M. Reznichenko[2], I.V. Sidorova[3]
[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2] State Institution "Polyclinic 2" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine
[3] Medical Laboratory "Dila", Ukraine

Does immunoassay standardization improve the management and safety of a patient with diabetes mellitus?

Abstract. Harmonization of immunoassays for biomarkers is important to ensure international comparability of laboratory values. Studies of diabetes mellitus biomarkers, HbA1c and C-peptide, have been harmonized; efforts to standardize insulin immunoassays are still ongoing.

Keywords: autoantibodies; C-peptide; harmonization; glycated hemoglobin; immunoassay; insulin; proinsulin; standardization; diabetes mellitus

Бобрик М.И.[1], Резниченко В.М.[2], Сидорова И.В.[3]
[1] Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
[2] Государственное учреждение «Поликлиника № 2» Государственного управления делами, г. Киев, Украина
[3] МЛ «Дила», Украина

Улучшает ли стандартизация иммуноанализов ведение и безопасность пациента с сахарным диабетом?

Резюме. Гармонизация иммуноанализов на биомаркеры важна для обеспечения международной сопоставимости лабораторных значений. Исследования биомаркеров диабета HbA1c и С-пептида были гармонизированы; усилия по гармонизации иммуноанализов инсулина все еще продолжаются.

Ключевые слова: аутоантитела; С-пептид; гармонизация; гликированный гемоглобин; иммуноанализ; инсулин; проинсулин; стандартизация; сахарный диабет

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.414-002-036.22 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568*

Кравченко В.І.[1], Товкай О.А.[2], Раков О.В.[1], Тронько М.Д.[1]
[1] ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна
[2] Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Епідеміологія автоімунного тиреоїдиту

Резюме. *Наведений огляд літератури з питання епідеміології автоімунного тиреоїдиту (АІТ). В огляді розглянуті етіологічні чинники автоімунного ураження щитоподібної залози (ЩЗ). У виникненні ушкодження клітин ЩЗ важливе значення надається утворенню антитіл та лімфоїдній інфільтрації залози. Відзначено, що генетичні фактори передують виникненню патологічних змін. Втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ — тиреоїдної пероксидази (ТПО), тиреоглобуліну (ТГ) є основою для розвитку АІТ. Зазначена важлива роль оксидативного стресу і реактивних форм кисню в патогенезі захворювання. Показано, що на своєму початку АІТ перебігає безсимптомно, утворення антитіл до ТПО і ТГ передує виникненню захворювання і може свідчити про латентний АІТ. Поширеність латентного АІТ відрізняється в різних країнах світу і сягає від 2 до 20 %, причому серед жінок вона була в 4–6 разів вища, ніж у чоловіків. Згодом латентний АІТ переходить у субклінічний та явний тиреоїдит із гіпотиреозом. Захворюваність на маніфестний АІТ у різних країнах становить від 27 до 273 на 100 000 населення. Нерідко захворювання розпочиналося в дитячому та підлітковому віці. Частота патології, включаючи латентний субклінічний та маніфестний АІТ, у цієї когорти населення, за даними різних авторів, сягає від 0,3 до 9,6 %. Вагітність також супроводжується наявністю антитіл до ТПО, але зі зменшеною агресією клітинних елементів й антитіл до ЩЗ. Післяпологовий період характеризується загостренням захворювання. В Україні захворюваність населення на АІТ становить 43,1 на 100 000, поширеність майже в 10 разів вища — 421,2 на 100 000. Зроблено висновок, що АІТ є найбільш поширеним органоспецифічним автоімунним захворюванням.*

Ключові слова: *щитоподібна залоза; автоімунний тиреоїдит; антитиреоїдні антитіла; оксидативний стрес; епідеміологія; післяпологовий тиреоїдит; огляд*

Хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ) — хронічне запалення щитоподібної залози (ЩЗ) автоімунного генезу, обумовлене порушеннями вродженого й адаптивного імунітету, одна з найпоширеніших патологій у структурі ендокринних захворювань і найчастіша причина гіпотиреозу. До сьогодні немає чітких установлених рекомендацій щодо діагностики та лікування цього захворювання та відокремлення його певних проявів від явного захворювання. Особливої соціальної значимості набуває проблема лікування і профілактики АІТ у зв'язку з екологічним забрудненням навколишнього середовища, незбалансованою йодною профілактикою, застосуванням деяких лікарських препаратів, які виступають як фактори ушкодження імунної системи, і реалізацією ефекту на рівні органів-мішеней, зокрема ЩЗ. Потреба діагностики, лікування та профілактики АІТ обумовлена також необхідністю запобігання супутнім захворюванням, включаючи порушення в серцево-судинній системі, гіперхолестеринемію, фібриляцію передсердь, депресію й енцефалопатії [1–5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Кравченко Віктор Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: endocrinolog@ukr.net
For correspondence: Viktor Kravchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine Disease Epidemiology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: endocrinolog@ukr.net
Full list of author information is available at the end of the article.

З урахуванням актуальності проблеми, вивчення етіології, патогенезу, діагностики та епідеміології АІТ набуває важливого значення. Поширеність та захворюваність на АІТ оцінити повністю складно у зв'язку з наявністю еутиреоїдної та субклінічної фаз захворювання, тому існують різні досить відмінні значення для цих показників. На початку XX століття Х. Хашимото вперше описав АІТ за ознаками лімфоцитарного ураження залози [6]. За його критеріями, АІТ виникає приблизно в 0,3–1,5/1000 суб'єктів на рік, причому в жінок — у 4–10 разів частіше, ніж у чоловіків. Цей діагноз може бути встановлений випадково при обстеженні хворих з екстратиреоїдними автоімунними порушеннями або деякими хромосомними аномаліями. У виникненні АІТ задіяні вроджений та адаптивний імунітет із клітинними та гуморальним його чинниками [7]. Повногеномні асоціативні дослідження близнюків та сімей з автоімунними захворюваннями ЩЗ (АЗЩЗ) показали високу їх спадковість та важливе значення генетичних факторів у виникненні захворювань [8].

На важливе значення генетичних факторів у виникненні АІТ вказує висока його частота одночасно з іншими автоімунними захворюваннями та генетичними пошкодженнями [9, 10]. Було ідентифіковано 103 гени, які мають відношення до АІТ [11]. Деякі гени беруть участь в імунному розпізнаванні, інші — у загальній відповіді, а деякі є спільними для АІТ та хвороби Грейвса або тільки до хвороби Грейвса [12, 13].

На сьогодні встановлені імуномодулюючі гени: HLA-DR, CTLA-4, CD40 і PTPN22, ген цитотоксичного фактора 4, асоційованого з Т-лімфоцитами (CTLA-4), що є основним негативним регулятором Т-клітин при АІТ [14].

Окрім генетичних, імунних механізмів, втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ тиреоїдної пероксидази (ТПО), утворення антитіл до ТПО, тиреоглобуліну (ТГ), рецептора тиреотропного гормона (рТТГ), а також, меншою мірою, симпортера йодиду натрію і пендрину є основою розвитку АЗЩЗ [15, 16]. АІТ має перебіг переважно за Th1-типом імунної відповіді з переважанням продукції цитокінів Th1-профілю, які опосередковують цитотоксичний вплив імунокомпетентних клітин ($CD8^+$ і МФ) на тиреоцити, і поєднується з ураженням тиреоїдних клітин при первинному гіпотиреозі, якщо автоантигеном слугують ТПО, ТГ та інші компоненти тиреоїдної тканини [17].

За своїм етіологічним походженням на сьогодні виділяють шість форм первинного АІТ, для яких не виявлено причини: класична, родинна, ювенільна форми, хашитоксикоз, безболісна, що виникає у вагітних та в післяпологовому періоді. Вторинні форми АІТ, в яких можна ідентифікувати етіологічний фактор, пов'язують із застосуванням імуномодулюючих препаратів, впливом інфекції, деяких лікарських препаратів та екологічних факторів. Загалом АІТ є багатофакторним захворюванням, що в основі має генетичні, екологічні, гормональні фактори.

Зовсім неочікуваним виявився факт захисної дії куріння від підвищення рівня автоантитіл до антигенів ЩЗ та гальмування розвитку захворювання у хворих на АІТ під впливом куріння [23–26].

Унаслідок імунних змін у ЩЗ хворих на тиреоїдит Хашимото (ТХ) виникають запальні клітини, до яких належать переважно В- та Т-клітини. Лімфоцити вступають у тісний контакт із тиреоцитами, частково проникають у цитоплазму та викликають їх руйнування. Інколи тиреоцити збільшуються в розмірі, мають гіперхромне ядро, цитоплазма переповнена мітохондріями та набуває інтенсивно рожевого кольору при забарвленні еозином. Ці клітини іменуються клітинами Хюртля та мають важливе діагностичне значення [27–29].

Втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ ТПО, ТГ та рТТГ є основою розвитку АЗЩЗ. Оксидативний стрес, опосередкований активними формами оксигену — ROS, є важливим чинником патогенезу автоімунного запалення, у тому числі при АЗЩЗ. У малих кількостях, що вважаються фізіологічними, ROS задіяні в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, противірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул, міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо. При запальних захворюваннях поліморфні ядерні нейтрофіли (PMN) мають велику здатність пошкоджувати клітини тканин шляхом їх неадекватної активації («респіраторного вибуху») та вивільнення токсичних продуктів — реактивних форм кисню (ROS), протеаз та інших молекул, а також за участю нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps — NET), які зазвичай служать для знешкодження мікроорганізмів. Під час утворення NET відбувається дегрануляція продуктів гранул PMN (мієлопероксидаза, протеаза, дефензини тощо), які прикріплені до сітки ядерної чи мітохондріальної ДНК, що вивільняється, та здійснення цитотоксичної дії PMN. Крім того, активовані PMN можуть секретувати широкий спектр цитокінів і хемокінів, які можуть регулювати практично кожен елемент імунної системи. При автоімунному запаленні (зокрема, васкулітах) через вивільнення з PMN ферментів гранул і ROS, зміну властивостей компонентів їх плазматичної мембрани в результаті активації або апоптозу, а також через вивільнення NET можуть виникати неоепітопи (антигенні детермінанти) PMN. Ці неоепітопи мають потенціал для порушення імунної толерантності і генерації антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA), спрямованих проти протеїнази-3 або мієлопероксидази, які є автоантигенами PMN [30].

Однією з характерних особливостей АІТ є суттєве підвищення рівня антитіл до ТПО. За цим показником 2 % населення та 10–15 % жінок похилого віку мають згадане захворювання [31]. Поточні дослідження демонструють досить різні показники захворюваності на АІТ, ніж зазначені Х. Хашимото. Одна з клінічних проблем пов'язана з відсутністю специфічних симптомів

Таблиця 1. Поширеність антитіл до ЩЗ серед населення різних країн [32]

Географічне положення	Кількість обстежених		Поширеність серед жінок, n (%)	Поширеність серед чоловіків, n (%)
	Жінки	Чоловіки		
Велика Британія	942	762	248 (26,4)	67 (8,8)
Норвегія	582	360	81 (13,9)	10 (2,8)
США	8619	7914	1258 (14,6)	633 (8,0)
Німеччина	455	840	117 (25,8)	120 (14,4)
Японія	1134	2896	133 (11,7)	167 (5,7)

захворювання, суттєва кількість осіб мають патологічні зміни в імунній системі, навіть цього не підозрюючи. Велика частина досліджень була спрямована на визначення поширеності антитіл до ЩЗ до того, як виникне явне захворювання.

Поширеність латентного АІТ у різних країнах наведена в огляді Rodríguez et al. [32]. Важливість цих досліджень може бути позначена в плані виявлення предикторів захворювання АІТ. Це також актуально для виявлення факторів ризику інших споріднених автоімунних захворювань, зокрема цукрового діабету (ЦД) 1-го типу [33, 34].

Наявність антитіл до ЩЗ в еутиреоїдних осіб задокументована в багатьох публікаціях. Звіти про ці дослідження вказують на поширеність антитіл до ТПО та ТГ відповідно 11,3 та 10,4 %. Наведені в статті дані свідчать про значну поширеність прихованого або латентного АІТ серед населення різних країн. З огляду на розглянуті публікації ми навели дані в табл. 1. Існує суттєва розбіжність у наявності антитіл до ЩЗ у різних країнах, причому у всіх країнах у жінок підвищений рівень антитіл спостерігається значно частіше, ніж у чоловіків. Найбільш важливим підтвердженням ураження ЩЗ автоімунним процесом є наявність інфільтрації її лімфоцитами, що є проявом клітинного імунітету. Спеціальні цитопатологічні дослідження препаратів біопсії від 761 хворого на патологію ЩЗ показали високу її ураженість (13,4 %) запальним процесом та поширеність ТХ > 10 % у хворих на вузловий зоб [35].

Помірне підвищення антитіл до ТПО може відбуватися при ендемічному зобі і часто не супроводжується ніякими клінічними порушеннями, тому при розрахунку частоти АІТ необхідно враховувати наявність всіх симптомів даного захворювання. Поточні епідеміологічні дослідження, зроблені за останні 5 років, аналізують значення різних факторів у виникненні АІТ та діагностичні підходи у виявленні цього захворювання. Найбільш прийнятним підходом для діагностики АІТ є виявлення підвищеного рівня сироваткових автоантитіл до ТПО, ТГ, ТТГ, неоднорідної ехоструктури паренхіми ЩЗ із гіпоехогенністю при ультразвуковому дослідженні (УЗД) [36]. Захворюваність на АІТ була проаналізована у великому дослідженні в Швеції, результати якого були опубліковані у 2020 році [37]. Для дослідження поширеності АІТ та впливу на цей показник різних факторів була проаналізована база даних Шведського реєстру хворих на СНІД (за 48 років — із 1964 по 2012 рік). Реєстр включав дані на 769 991 хворого. Загальна популяція першої родинної лінії включала 519 180 обстежених. Діагностика хвороби Хашимото здійснювалася за прийнятими критеріями: типова картина УЗД ЩЗ та наявність антитиреоїдних антитіл. Було діагностовано 25 607 випадків АІТ. Ризик захворювання на АІТ у нащадків при захворюванні в батьків становив 3,51, у братів та сестер — 5,52, у батьків та братів і сестер — 22,06. Конкордантна родинна асоціація ТХ (4,75) перевищувала відповідну для хвороби Грейвса (3,85). Ризики між братами та сестрами були вищими, ніж ризики між дітьми та батьками, що вказує на значення рецесивних генетичних ефектів та ефектів навколишнього середовища для виникнення захворювання. Дуже високий ризик виникнення АІТ (22,06) спостерігався в родинах, де перенесли інфекційні хвороби батьки та діти (брати і сестри), що також вказує на дуже важливу роль генів у виникненні захворювання. У даному дослідженні були проаналізовані також ризики виникнення АІТ залежно від широкого кола захворювань (здебільшого ці ризики були менше 2,0). На жаль, безпосередні показники поширеності та захворюваності на АІТ у цьому дослідженні не наведені.

В іншому сучасному огляді, присвяченому епідеміології, патогенезу та лікуванню АІТ, F. Ragusa et al. [38], оцінюючи епідеміологічні показники, посилаються на публікацію D.S. McLeod, D.S. Cooper [39], в якій найбільш детально розглянуті наявні дослідження захворюваності на АІТ у різних країнах світу. Наводимо ці дані на рис. 1.

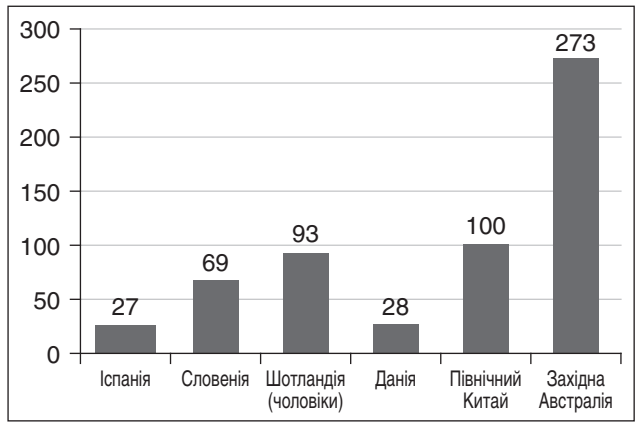


Рисунок 1. Захворюваність на автоімунний гіпотиреоз на 100 000 населення в різних країнах світу (1981–2009 рр.) [38]

Згідно з дослідженнями авторів, захворюваність на АІТ залежить від раси та збільшується з віком обстежених, вона вища у йодозабезпечених регіонах, ніж у дефіцитних на цей елемент територіях. Спеціальні дослідження, проведені в Китаї в трьох округах із різним йодним забезпеченням, показали різний рівень АІТ [40]. В окрузі з помірним йодним дефіцитом позитивний статус антитіл до ЩЗ із підвищеним сироватковим рівнем ТТГ становив 0,5 %, в іншому — із більше ніж достатнім йодним забезпеченням — 1,8 %, у регіоні з надлишковим споживанням йоду — 2,8 %. Сукупна захворюваність на АІТ становила відповідно 40 випадків, 200 і 260 випадків на 100 000 населення за рік [41]. Подібні результати спостережень наведені і в інших публікаціях [42]. Надлишкове споживання йоду може мати декілька наслідків. Один із них полягає в підвищенні імуногенності ТГ, інший — у підвищенні адгезії йоду на самому тиреоциті [43], що призводить до виникнення АІТ. Тому необхідний контроль за запровадженням йодної профілактики.

Для виникнення АІТ дуже важливі генетичні й екологічні фактори. У цьому аспекті чітко спостерігається сімейний фактор, захворюваність жінок у декілька разів перевищувала таку в чоловіків. Дослідження останнім часом показують, що причиною більшої захворюваності на АІТ у жінок є особливості епігенетики в осіб різної статі. Естрогензадіяне метилювання сайтів CpG у промоторній ділянці FIRE може руйнувати тонкий баланс між автореактивними Т-клітинами та Treg-клітинами і за наявності тригерів викликати автоімунне захворювання, що, можливо, відбувається в більшості випадків захворювань жінок на АІТ [44, 45].

Характерною особливістю АІЩЗ є те, що одночасно відбувається ураження імунними процесами інших органів. У сучасному дослідженні Bliddal et al. [46] зазначають, що серед автоімунних захворювань найбільш поширеним є АІТ, який є найбільшим ризиком для виникнення інших автоімунних захворювань. На підтвердження цього наводять епідеміологічні дослідження, в які включені дані на більше ніж 5 млн мешканців Данії [46, 47]. У цьому дослідженні вивчали поширеність 31 автоімунного захворювання відповідно до МКХ-10. При АЗЩЗ часто спостерігалися захворювання надниркових залоз (відношення шансів (OR) становило 12,9), вогнищева алопеція (OR 11,4), вітиліго (OR 7,9), злоякісна анемія (OR 5,6). Серед хворих на АІТ спостерігалася велика кількість пацієнтів із ЦД 1-го типу, ревматоїдним артритом, розсіяним склерозом. Характерним моментом було те, що ризик появи іншого автоімунного захворювання разом з ураженням ЩЗ у чоловіків був вищим, ніж у жінок. Цей факт може бути важливим при лікуванні автоімунних уражень ЩЗ.

Тісний зв'язок АІТ із генетичними порушеннями обумовлює появу ознак захворювання вже в дитячому віці. У віці до трьох років хвороба виникає дуже рідко. У період раннього та середнього статевого дозрівання частота АІТ суттєво зростає, причому в цьому віці спостерігається значне переважання захворюваності в дітей жіночої статі [48, 49].

За даними аналізу публікацій щодо поширеності захворюваності на АІТ дітей, частота захворювання становить від 0,3 до 9,6 % (у середньому — близько 3 %) [50].

Подібні результати поширеності АІТ серед дітей спостерігали в Росії. Серед дітей віком 7–8 років частота АІТ становила 0,5 %, а в підлітків — 2,2 %, на стадії субклінічного гіпотиреозу — відповідно 0,35 та 0,9 % [51].

АІТ у дітей часто перебігає безсимптомно та може бути виявлений при обстеженні дітей із підвищеним ризиком АЗЩЗ, осіб з екстратиреоїдними автоімунними порушеннями або хромосомними аномаліями [52]. Діагноз установлюють шляхом виявлення антитіл до ТПО, ТГ та гіпоехогенності ЩЗ при УЗД. У цих дослідженнях 52,1 % пацієнтів були еутиреоїдними, 19,2 % мали субклінічний, 22,2 % — маніфестний гіпотиреоз, 6,5 % — субклінічний (3,25 %) та маніфестний гіпертиреоз (3,25 %) [50]. Спостереження за пацієнтами протягом п'яти років показало погіршення функції ЩЗ (підвищення рівня ТТГ, зниження рівня тиреоїдних гормонів) та збільшення обсягу залози [53]. Серед еутиреоїдних пацієнтів у 30,6 % розвинувся субклінічний гіпотиреоз, у 12,3 % — маніфестний, спонтанне відновлення функції спостерігалося в 40,6 % випадків.

На особливу увагу заслуговує розгляд питання про АІТ у вагітних. Під час вагітності відбуваються суттєві зміни функції ЩЗ. Збільшення рівня естрогенів викликає підвищення рівня тироксинзв'язуючого глобуліну, збільшується кількість зв'язаних тиреоїдних гормонів, хоріонічного гормона людини, що має властивості ТТГ, який дещо збільшує рівень вільного T_4, що за принципом зворотного зв'язку гальмує синтез ТТГ [54]. Виникає ситуація гіпертироксинемії або гестаційного транзиторного тиреотоксикозу. Підвищення швидкості клубочкової фільтрації та трансплацентарного проходження T_4 також збільшує синтез ТГ [55–57].

У другій половині вагітності із зменшенням продукції хоріонічного гормона людини прояви гіперфункції ЩЗ та наявні симптоми стихають. Фізіологічні процеси, що відбуваються при вагітності, включають імунотолерантні зміни, зниження активності антитіл в організмі, створюють сприятливі умови для розвитку плода [58, 59]. Захворювання ЩЗ при вагітності є поширеним явищем. Близько 2–3 % жінок мають дисфункцію ЩЗ, і близько 10 % страждають від АЗЩЗ, включаючи еутиреоїдний стан [60]. Подібні результати отримані при дослідженні антитіл до ТПО у прибережних районах Китаю. Серед 1169 вагітних у I триместрі 118 жінок мали антитіла до ТПО у 10,1 % випадків. У другому триместрі частота випадків антитіл до ТПО становила 9,21 %. Було встановлено, що поширеність гіпотиреозу серед АТ-ТПО-позитивних жінок була значно вищою, ніж у жінок із відсутністю АТ-ТПО (9,3 проти 3,8 %, $\chi^2 = 7,73$, $p = 0,014$). Логістичний множинний регресій-

ний аналіз даних жінок із АТ-ТПО показав, що історія хвороби ЩЗ (OR = 17,13, p = 0,001) і позитивний тест АТ-ТПО (OR = 2,34, p = 0,020) були факторами ризику гіпотиреозу під час вагітності [61].

У дослідженні з Південного Іраку серед 628 вагітних 106 (16,9 %) мали антитіла до ТПО. Із них 10,4 % — субклінічний гіпотиреоз, ізольовану гіпотироксинемію — 8,5 %, ізольовану гіпертироксинемію — 5,7 %, клінічний гіпотиреоз — 7,5 %, субклінічний та клінічний гіпертиреоз — 4,7 та 2,8 % відповідно. Серед іншої когорти обстежених із відсутністю антитіл до ТПО усі ці показники були удвічі меншими. Це вказує на важливе значення імунних змін у ЩЗ у виникненні її захворювань [62].

Одним із найчастіших проявів АІТ є післяпологовий автоімунний тиреоїдит (ППТ). У літературі існують дуже різні дані відносно поширеності цього захворювання. Так, є дані, що рівень поширеності через три місяці після пологів становив 4,0 і 5,9 %, а через 9 місяців — 11,4 % [63]. У Таїланді рівень поширеності ППТ становив 1 %, в Уельсі — 22 %, причому цей показник був вище в жінок із раніше існуючим автоімунним захворюванням, особливо з ЦД 1-го типу [64]. Дослідження 1372 жінок у післяпологовому періоді в Торонто виявило 78 (5,7 %) випадків ППТ і 3 випадки (0,22 %) хвороби Грейвса [65]. У дослідженні Fung et al. через 12 місяців після пологів була виявлена поширеність захворювання 16,7 % [66]. ППТ може проявлятися клінічно, як і при класичному варіанті хронічного АІТ. Здебільшого ППТ продовжується близько 4–6 місяців. Однак протягом першого року після пологів захворювання може переходити в стійкий маніфестний АІТ [67].

Епідеміологічні дослідження захворюваності на АІТ в Україні не проводилися, однак є офіційні відомості МОЗ України відповідно до звітів обласних ендокринологів. Згідно з останнім довідником основних показників діяльності ендокринологічної служби України [68], частота тиреоїдиту в Україні серед всієї ендокринної патології становила 5 %. Після ЦД та зоба тиреоїдит посідав третю позицію (рис. 2). Поширеність даного захворювання становила 421,2 на 100 000 населення. Захворюваність на тиреоїдит тоді ж дорівнювала 43,1 випадку на 100 000 населення. Загалом цей результат узгоджується з вищенаведеними європейськими показниками.

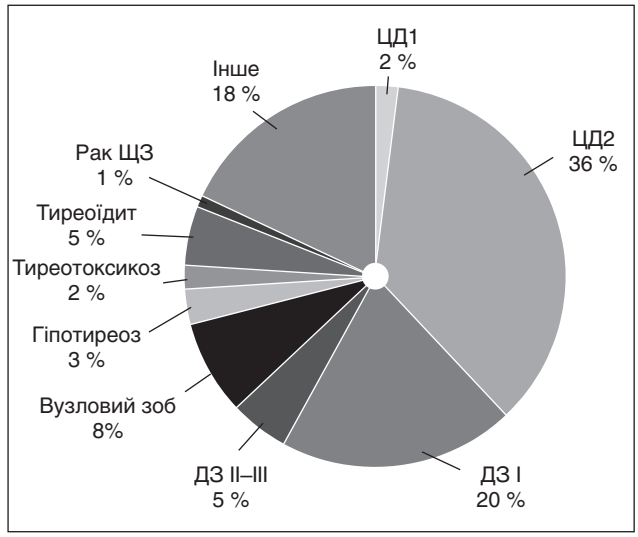


Рисунок 2. Частота поширеності ендокринних захворювань в Україні у 2015 р. (МОЗ України)

У дітей і підлітків включно до 14 років поширеність АІТ становила 47,7 на 100 000, захворюваність — 13,4 на 100 000 дитячого населення. Ці дані були суттєво нижчими за наведені раніше іншими авторами, можливо, внаслідок того, що враховувалися випадки тільки з маніфестним гіпотиреозом, субклінічний та латентний АІТ не діагностувалися.

Характерною особливістю соціально-медичної ситуації в Україні є невирішеність проблеми профілактики йодозалежних захворювань [68, 69]. Як результат цього серед патологій ендокринних залоз в Україні за поширеністю та частотою захворюваності перше місце посідають дифузний та вузловий зоб, а далі — тиреоїдит. У багатьох дослідженнях вказується на значення йоду та селену у виникненні АІТ [17, 18, 69, 71]. Наші дослідження також констатують недостатню забезпеченість цими елементами населення України [68], зокрема і хворих на АІТ [72]. У науковій літературі до-

Таблиця 2. Показники вмісту макро- та мікроелементів (мг/л) у сироватці крові обстежених Житомирської області

Елемент	Контроль, n = 45		АІТ, n = 16	
	M ± m	ME Q [25–75]	M ± m	ME Q [25–75]
Ca	98,4 ± 2,5	98,0 [87,3–106,9]	73,6 ± 2,8	74,2 [64,6–79,0]*
Mg	20,4 ± 0,5	20,3 [18,3–22,3]	14,8 ± 0,7	15,2 [12,8–16,5]*
Zn	0,71 ± 0,06	0,64 [0,55–0,71]	0,39 ± 0,03	0,37 [0,305–0,408]*
Fe	1,360 ± 0,095	1,31 [0,91–1,79]	1,23 ± 0,139	1,01 [0,88–1,5]
Cu	1,430 ± 0,057	1,43 [1,143–1,588]	0,96 ± 0,09	0,93 [0,73–1,1]*
Se	0,046 ± 0,003	0,04 [0,03–0,0535]	0,052 ± 0,005	0,047 [0,03–0,07]

Примітки: у квадратних дужках наведено 25–75-й квартилі; * — p < 0,001 порівняно з контролем за критерієм Манна — Уїтні.

статньо повідомлень про зростання захворюваності на АІТ після підвищеного надходження йоду в організм [73]. Дослідження інших елементів у крові при АІТ поодинокі. Зокрема, є публікації відносно вмісту заліза, цинку, міді в сироватці крові хворих на АІТ [74, 75]. Нами встановлено зниження вмісту макро- та мікроелементів у сироватці крові хворих на АІТ (табл. 2).

Дослідження вмісту елементів у сироватці крові проводилося методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП) (джерело 2003 р.) на приладі Optima 2100 DV фірми PerkinElmer (США) за рекомендованою методикою в лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» [72]. Звертає на себе увагу знижений рівень кальцію, магнію, цинку та міді в сироватці крові хворих на АІТ. У той же час ми не знайшли відмінностей у вмісті селену у хворих на АІТ порівняно з контрольною групою. Хоча, враховуючи нормальні показники цього елемента в сироватці крові населення з достатнім забезпеченням селеном, які становлять 80–120 мкг/л, можна констатувати, що як хворі на АІТ, так і пацієнти контрольної групи зазнавали дефіциту селену.

У цих дослідженнях установлено, що відносний ризик розвитку АІТ при низькому вмісті магнію ($P < 0{,}001$) становив RR = 5,4 (95% ДІ 2,7–8,8), при низькому вмісті кальцію — 2,9 (95% ДІ 1,8–3,6) ($P < 0{,}001$) та при низькому вмісті цинку — 2,3 (95% ДІ 1,6–2,6) ($P < 0{,}01$). Це вказує на важливу роль цих елементів у виникненні АІТ [72]. Участь цих елементів у виникненні АІТ підтверджується дослідженнями, які показують, що кальцій, магній та цинк тісно пов'язані з імунною системою, йони цих елементів є важливими вторинними месенджерами в імунній активації Т- і В-лімфоцитів. Більше того, магній зв'язаний з окиснювальним стресом та запальними реакціями [76, 77]. Установлено вплив різних екологічних факторів, інфекцій, забруднювачів навколишнього середовища та лікарських засобів на утворення антитіл проти ЩЗ.

Однак їх вплив на важливі епідеміологічні показники, захворюваність і поширеність АІТ потребує подальших спеціальних досліджень. Вивчення епідеміології АІТ важливо для України у зв'язку з розробкою закону про профілактику йодозалежних захворювань і запровадження масової йодної профілактики, що зроблено в більшості країн світу. Необхідний контроль не тільки за охопленням населення цим заходом, але й за рівнем захворювань ЩЗ. Необхідно мати на увазі, що в разі надлишкового надходження йоду можна очікувати підвищення частки захворювань на АІТ, що диктує необхідність враховувати досвід інших країн та контролювати запровадження масової йодної профілактики йодозалежних захворювань.

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

Список літератури

1. Unal E., Akın A., Yıldırım R., Demir V., Yildiz I., Kenan Haspolat Y. Association of subclinical hypothyroidism with dyslipidemia and increased carotid intima-media thickness in children. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2017. 9. 144-149. doi: 10.4274 jcrpe.3719.

2. Vukovic R., Zeljkovic A., Bufan B., Spasojevic-Kalimanovska V., Milenkovic T., Vekic E. Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. 10. P. 868. doi: 10.3389fendo.2019.00868.

3. Głowinska-Olszewska B., Borysewicz-Sańczyk H., Sawicka B., Klonowska B., Charemska D., Żelazowska-Rutkowska B., Bossowski A. Does Hashimoto's Thyroiditis Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Young Type 1 Diabetic Patients? Front Endocrinol (Lausanne). 2020. 11. P. 431. doi: 10.3389fendo.2020.00431.

4. Jeppesen R., Eriksen Benros M. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders Front Psychiatry. 2019. 10. P. 131. doi: 10.3389 fpsyt.2019.00131.

5. Sliwinska A., Fumuso P., Stringer B., Ansar M., Baldwin J. Hashimoto Encephalopathy With Status Epilepticus Monitoring. Cureus. 2020 Dec. 12(12). P. e11857. doi: 10.7759 cureus.11857.

6. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Archiv für klinische Chirurgie, Berlin 97. 1912. P. 219-248.

7. Zakharchenko T.F., Kravchenko V.I. Peculiarities of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of thyroid autoimmune diseases (part 1). Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020. 16. 7. doi: org/10.22141 2224-0721.16.7.2020. 219011. (in Ukrainian)

8. Hwangbo Y., Park Y.J. Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer. Endocrinol. Metab. 2018. 33. 175-184. https:// doi.org/10.3803/ EnM. 2018.33.2.175.

9. Panicker V. Genetics of thyroid function and disease. Clin. Biochem. Rev. 2011. 32. 165-175.

10. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007. 447. 661-678. https://doi.org/10.1038/nature05911.

11. Simmonds M.J., Gough S.C. The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: the never ending story? Brief. Funct. Genomics. 2011. 10. 77-90. doi: 10.1093/bfgp/elq036.

12. Brown R.S. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. Curr. Opin. Pediatr. 2009. 21. 523-528. doi: 10.1097/ MOP.0b013e32832cf824.

13. Jacobson E.M., Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. Thyroid. 2007. 17. 949-961. doi: 10.1089/thy.2007.0153.

14. Teft W.A., Kirchhof M.G., Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function. Annual. Review of Immunology. 2006. 24. 65-97. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090535.

15. Ajjan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A., Watson P.F., Endo T., Onaya T., Weetman A.P. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. 85. 2020-2027. doi: org/10.1210/jcem.85.5.6526.

16. Yoshida A., Hisatome I., Taniguchi S., Shirayoshi Y., Yamamoto Y., Miake J., Ohkura T. et al. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. 94. 442-448. doi: 10.1210/jc.2008-1732.

17. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun. Rev. 2014. 13(4–5). 391-397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.

18. Weetman A.P. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after Hashimoto. Eur. Thyroid J. 2013. 1. 243-250. doi: 10.1159/000343834.

19. Dong Y.H., Fu D.G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. 18. 3611-3618. PMID: 25535130.

20. Cogni G., Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. Hormones. 2013. 12. 19-29. doi: 10.1007/BF03401283.

21. Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2010. 20. 755-761. doi: 10.1089/thy.2010.1636.

22. Eschler D.C., Hasham A., Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2011. 41. 190-197. doi: 10.1007/s12016-010-8245-8.

23. Belin R.M., Astor B.C., Powe N.R., Ladenson P.W. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89. 6077-6086. 567. doi: 10.1210/jc.2004-0431.

24. Carle A., Bulow Pedersen I., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Banke Rasmussen L. et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism – a population-based, case-control study. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2012. 77. 764-772. 571. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x.

25. Effraimidis G., Strieder T.G., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. Eur. J. Endocrinol. 2011. 164. 107-113. 574. doi: 10.1530/EJE-10-0785.

26. Effraimidis G., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. 94. 1324-1328. doi: 10.1210/jc.2008-1548.

27. Caturegli P., Ruggere C. Karl Hurthle! Now, who was he? Thyroid. 2005. 15. 121-123. doi: 10.1089/thy.2005.15.121.

28. Shawky M., Sakr M. Hurthle Cell Lesion: Controversies, Challenges, and Debates. Indian J. Surg. 2016. 78(1). 41-48. doi: 10.1007/s12262-015-1381-x.

29. Kure S., Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features Cancers (Basel). 2021. 26. doi: 10.3390/cancers13010026.

30. Thieblemont N., Wright H.L., Edwards S.W., Witko-Sarsat V. Human neutrophils in autoimmunity. Semin. Immunol. 2016. 28(2). 159-173. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004.

31. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. Problems of Endocrine Pathology. 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

32. Rodríguez Y., Rojas M., Monsalve D.M. et al. Latent autoimmune thyroid disease. J. Transl. Autoimmun. 2020. 3. doi: 10.1016 j.jtauto.2020.100038.

33. Tomer Y., Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. Thyroid. 2009. 19. 2. 99-102. doi: 10.1089 thy.2008.1565.

34. Hwang G.B., Yoon J.S., Park K.J., Lee H.S., Hwang J.S. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018. 23, 1. 33-37. doi: 10.6065apem.2018. 23.1.33.

35. Staii A., Mirocha S., Todorova-Koteva K., Glinberg S., Jaume J.C. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. Thyroid Res. 2010. 3. 11. doi: 10.1186 1756-6614-3-11.

36. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmunity Reviews. 2014. 13. 391-397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.

37. Thomsen H., Li X., Sundquist K., Sundquist J., Försti A., Hemminki K. Familial risks between Graves' disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. J. Transl. Autoimmun. 2020. Jun 1. doi: 10.1016 j.jtauto.2020.100058.

38. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimotos' Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Journal Pre-proof PII: S1521-690X (19)30118-6 doi: org 10.1016j.beem. 2019.101367.

39. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Rew. Cooper Endocrine. 2012. 42. 252-265. doi: 10.1007 s12020-012-9703-2.

40. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N. Engl. J. Med. 2006. 354. 26. 2783-2793. doi: 10.1056/NEJMoa054022.

41. Sun X., Shan Z., Teng W. Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2014. 29(3). 240-247. doi: 10.3803EnM.2014.29.3.240.

42. Burek C.L., Talor M. Environmental Triggers of Autoimmune Thyroiditis. J. Autoimmun. 2009. 33(3–4). 183-189. doi: 10.1016 j. jaut.2009.09.001.

43. Dragin N., Bismuth J., Cizeron-Clairac G. et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. J. Clin. Invest. 2016. 126. 1525-1537. doi: 10.1172 JCI81894.

44. Thompson E., Nicodemus-Johnson J., Kim K. et al. C21 OMICS IN LUNG DISEASE: puberty-associated and methylation changes in females are near estrogen responsive genes and implicated in immune processes. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. 195. A4970.

45. Bliddal S., Henrik Nielsen C., Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. F1000Res. 2017. 6. 1776. doi: 10.12688f1000research.11535.1.

46. Eaton W., Pedersen M.G., Atladóttir H.O., Gregory P., Rose N., Mortensen P.B. The prevalence of 30 ICD-10 autoimmune diseases in Denmark. Immunol. Res. 2010. 47. 13. 228-231. doi: 10.1007 s12026-009-8153-2.

47. Eaton W., Rose N.R., Kalaydjian A., Pedersen M.G., Mortensen P.B. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. J. Autoimmun. 2007. 29. 1. 1-9. doi: 10.1016 j.jaut.2007.05.002.

48. Kaloumenou I., Mastorakos G., Alevizaki M. et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. Thyroid. 2008. 18. 747-754. doi: 10.1089/thy.2007.0370.

49. Mariotti S., Prinzis A., Ghiani M. et al. Puberty is associated with a marked increase of the female sex predominance in chronic autoimmune thyroiditis. Horm. Res. 2009. 72. 52-56. doi: 10.1159/000224341.

50. Kyritsi E.M., Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. 11. 543. doi: 10.3389/fendo.2020.00543.

51. Kiyaev A.V., Savelyev L.I., Gerasimova L.Yu., Koroleva N.P., Boyarsky S.N., Tsvirenko S.V. Prevalence of thyroid diseases in children and adolescents in the iodine-deficient region. Clinical and experimental thyroidology. 2007. T. 3. № 2. 33-38. doi: org/10.14341/ket20073233-38. (in Russian)

52. Wasniewska M., Corrias A., Salerno M. et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. Horm. Res. Paediatr. 2012. 78. 232-236. doi: 10.1159/000343815.

53. Aversa T., Corrias A., Salerno M. et al. Five-year prospective evaluation of thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis presenting with either euthyroidism or subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2016. 26. 1450-1456. doi: 10.1089/thy.2016.0080.

54. Negro R., Formoso G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. 91(7). 2587-2591. doi: 10.1210/jc.2005-1603.

55. Linding A.S., Jørn O. Early Pregnancy Thyroid Function Test Abnormalities in Biobank Sera from Women Clinically Diagnosed with Thyroid Dysfunction Before or After Pregnancy. Thyroid. 2017. 27(3). 451-459. doi: 10.1089/thy.2016.0542.

56. Tingi E., Syed A., Kyriacou A., Mastorakos G. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2016. 6. 37-49. doi: 10.1016/j.jcte.2016.11.001.

57. Okosieme O.E., Marx H., Lazarus J.H. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. Expert Opin. Pharmacother. 2008. 9. 2281-2293. doi: 10.1517/14656566.9.13.2281.

58. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H., El-Harazy E., Alvarez-Marfany M., Davies T.F. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. The Journal of the American Medical Association. 1990. 264(11). 1422-1425. PMID: 2118190.

59. Feldt-Rasmussen U., Hoier-Madsen M., Rasmussen N.G., Hegedus L., Hornnes P. Anti-thyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. Autoimmunity. 1990. 6(3). 211-214. doi: 10.3109/08916939009041041.

60. Negro R., Mestman J.H. Thyroid disease in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011. 25. 927-943. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.010.

61. Yang H., Shao M., Chen L. et al. Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China 2014. PLoS One. 2014. 9(6). e99611. doi: 10.1371/PLoS One.2014.9(6).e99611.

62. Almomin A., Mansour A. Spectrum of Thyroid Abnormalities among Pregnant Women in Basrah. PLoS One. 2014. 9(6). e99611. Jun 12. doi: 10.1371/journal.pone.0099611.

63. Shahbazian H.B., Sarvghadi F., Azizi F. Clinical study Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran European Journal of Endocrinology. 2001. 145(4). 397-401. doi: 10.1530/eje.0.1450397.

64. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. 97. 334-342. doi: 10.1210/jc.2011-2576.

65. Walfish P.G., Meyerson J., Provias J.P., Vargas M.T., Papsin F.R. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. J. Endocrinol. Invest. 1992. 15. 265-272. doi: 10.1007/BF03348726.

66. Hym F., Kologlu M., Collison K., Hall R., McGregor A.M. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1988. 23. 296(6617). 241-244. doi: 10.1136/bmj.296.6617.241.

67. Payenok O.S., Vdovychenko Yu.P., Pankiv V.I. et al. Thyroid pathology and pregnancy. Lviv, 2020. 264 p. (in Ukrainian). ISBN 978-617-7336-62-3.

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

69. Kravchenko V.I., Andrusyshyna I.M., Luzanchuk I.A. Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. Biol. Trace Elem. Res. 2020. 196. 2. 393-399. doi: 10.1007 s12011-019-01943-9.

70. Rostami R., Nourooz-Zadeh S., Mohammadi A., Khalkhali H.R., Ferns G., Zadeh G.N. Serum Selenium Status and Its Interrelationship with Serum Biomarkers of Thyroid Function and Antioxidant Defense in Hashimoto's Thyroiditis Antioxidants. Basel. 2020. 9(11). 1070. doi: 10.3390 antiox9111070.

71. Mehl S., Sun Q., Görlich C.L. et al. Cross-sectional analysis of trace element status in thyroid disease. J. Trace Elem. Med. Biol. 2020. 196. 2. 393-399. doi: 10.1007 s12011-019-01943-9. PMID 31835129.

72. Luzanchuk A., Kravchenko V.I., Polumbryk M.O., Tarachenko Y.M. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. Problems of Endocrine Pathology. 2020. 3. 54-62. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.

73. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. 13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.

74. Erdal M., Sahin M., Hasimi A., Uckaya G., Kutlu M., Saglam S. Trace Element Levels in Hashimoto Thyroiditis Patients with Subclinical Hypothyroidism. Biol. Trace Elem. Res. 2008. 123. 1-7. doi: 10.1007/s12011-008-8117-8.

75. Rasic-Milutinovic Z., Jovanovic D., Bogdanovic G., Trifunovic J., Mutic J. Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2017. 125(2). 79-85. doi: 10.1055/s-0042-116070.

76. Feske S., Wulff H., Skolnik E.Y. Ion Channels in Innate and Adaptive Immunity. Annu. Rev. Immunol. Author manuscript; available in PMC 2016. Annu. Rev. Immunol. 2015. 33. 291-353. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112212.

77. Wang K., Wei H., Zhang W., Li Z. et al. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. Sci. Rep. 2018. 8. 9904. doi: 10.1038/s41598-018-28362-5.

Отримано/Received 18.01.2021
Рецензовано/Revised 09.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021

Information about authors

Viktor Kravchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine Disease Epidemiology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinolog@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-7758-6498.

Oleksandr Tovkai, MD, PhD, DSc, Director, Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: director.tovkai@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1329-279X.

Oleh Rakov, MD, Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0563-3961.

Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, Fellow of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7421-0981.

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.

V.I. Kravchenko[1], O.A. Tovkay[2], O.V. Rakov[1], M.D. Tronko[1]

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

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

Epidemiology of autoimmune thyroiditis

Abstract. A review of the literature on the epidemiology of autoimmune thyroiditis (AT) is presented. This review examines the etiological factors of autoimmune thyroid damage. In case of damage to thyroid cells, the formation of antibodies and lymphoid infiltration of the gland is of great importance. It is noted that genetic factors precede the occurrence of pathological changes. Loss of immune tolerance to thyroid autoantigens such as thyroid peroxidase (TPO), thyroglobulin underlies the development of AT. The role of oxidative stress and reactive oxygen species is important in the pathogenesis of the disease. It is shown that at the beginning, AT is asymptomatic and the formation of TPO and thyroglobulin antibodies precedes the onset of the disease and may indicate latent AT. The prevalence of latent AT varies from country to country and ranges from 2 to 20 %, and among women it was 4–6 times higher than among men. Subsequently, latent AT progresses to subclinical and overt thyroiditis with hypothyroidism. The incidence of manifest AT in various countries is from 27 to 273 per 100,000 population. Often, the disease began in childhood and adolescence. The frequency of pathology, including latent subclinical and manifest AT, in this cohort of the population according to different authors is from 0.3 to 9.6 %. Pregnancy was also accompanied by the presence of TPO antibodies but with reduced aggression of cellular elements and antibodies to the thyroid gland. The postpartum period was characterized by exacerbation of the disease. In Ukraine, the incidence of AT is 43.1 per 100,000, the prevalence is almost 10 times higher — 421.2 per 100,000. It is concluded that AT is the most common organ-specific autoimmune disease.

Keywords: thyroid gland; autoimmune thyroiditis; antithyroid antibodies; oxidative stress; epidemiology; postpartum thyroiditis; review

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.441-002-097-06 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230569*

Шідловський В.О.[1], Шідловський О.В.[1], Кравців В.В.[2]
[1] Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна
[2] Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», м. Львів, Україна

Вплив автоімунного тиреоїдиту на органи й системи організму (огляд літератури)

Резюме. ***Актуальність.*** *Останніми роками в літературі з'явились окремі повідомлення щодо впливу автоімунного тиреоїдиту (АІТ) на організм. Вони стосуються окремих органів і систем, що не дозволяє отримати цілісну картину патологічних реакцій організму на автоімунну агресію. В огляді ми проаналізували дані літератури, що стосуються патологічного значення АІТ для організму в цілому.* ***Джерела отримання інформації.*** *Джерелами інформації були повідомлення у вітчизняних і переважно зарубіжних періодичних виданнях із загальної медицини, патологічної фізіології, імунології та ендокринології.* ***Синтез доказів.*** *Питання впливу АІТ і гіпотиреозу на функцію систем організму розглядаються з позиції взаємовпливу як АІТ на органи й системи, так і систем організму на щитоподібну залозу, зокрема на розвиток її автоімунної патології. Загалом АІТ і його наслідок — гіпотиреоз впливають на всі без винятку органи й системи організму за рахунок зниження рівня метаболічних процесів і накопичення в тканинах організму глюкозоамінгліканів, переважно глюкуронової кислоти. Внаслідок цього розвивається інтерстиціальний набряк переважно у м'язовій тканині, в тому числі й у м'язовому шарі порожнистих органів травного тракту. Клінічна симптоматика таких уражень залежить від тяжкості захворювання та від глибини розладів обмінних процесів і має значні індивідуальні відмінності. Вони стосуються всіх систем та органів організму. Найбільш значущими для здоров'я є наслідки впливу на серцево-судинну й репродуктивну системи, опорно-руховий апарат, шлунково-кишковий тракт.* ***Висновки.*** *Наведені дані розширюють знання та створюють цілісну уяву про автоімунний тиреоїдит не як про місцеву автоімунну хворобу щитоподібної залози, а як локальний прояв загальної автоімунної хвороби організму.*

Ключові слова: *автоімунний тиреоїдит; серцево-судинна система; фертильність; автоімунні захворювання; огляд*

У літературі питання впливу автоімунного тиреоїдиту (АІТ) і його закономірного наслідку — гіпотиреозу на структуру і функцію систем організму розглядаються з позиції взаємовпливу АІТ як на їх структуру і функцію, так і патології органів і систем організму на щитоподібну залозу (ЩЗ), зокрема на розвиток її автоімунної патології. Загалом гіпотиреоз має негативний вплив на всі органи й системи організму за рахунок зниження рівня метаболічних функцій. Біохімічна характеристика гіпотиреозу полягає в накопиченні в м'яких тканинах організму глюкозоамінгліканів, переважно глюкуронової кислоти. Цей процес спричиняє розвиток інтерстиціального набряку переважно у м'язовій тканині, в тому числі й у м'язовому шарі порожнистих органів травного тракту [1]. Клінічна симптоматика таких уражень залежить від тяжкості захворювання та від глибини розладів обмінних процесів і має значні індивідуальні відмінності [2].

Виникнення та прогресування АІТ зумовлене збоями в функціонуванні імунної системи. Завдяки універсальності й неспецифічності цих розладів імунної системи АІТ збільшує ризик розвитку інших автоімунних захворювань, а нерідко й поєднується з ними. Серед них виділяють такі захворювання, як хвороба Аддісо-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Шідловський Віктор Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 з урологією і малоінвазивною хірургією ім. Л.Я. Ковальчука, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 370-80-02.
For correspondence: Victor Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of surgery 1 with urology and minimally invasive surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact phone: +38 (067) 370-80-02.
Full list of authors information is available at the end of the article.

на, хвороба Грейвса, передчасна функціональна недостатність яєчників чи яєчок, цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, червоний вовчак, перніціозна анемія, ревматоїдний артрит, тромбоцитопенічна пурпура, вітиліго [3].

Зниження гормональної функції ЩЗ — гіпотиреоз — є одним з основних і небезпечних для організму ускладнень АІТ. Один із провідних негативних впливів гіпотиреозу на організм — високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4, 5].

Автоімунний тиреоїдит і серцево-судинна система

Ключові моменти патогенетичного впливу гіпотиреозу на розвиток ССЗ: зменшення серцевого викиду, збільшення системного судинного опору, збільшення артеріального тиску (АТ) та розвиток атеросклерозу. Завдяки цим механізмам розвиваються порушення розслаблення серцевого м'яза, зниження частоти серцевих скорочень та зменшення ударного об'єму, які спричиняють розвиток серцевої недостатності.

Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з ішемічною хворобою серця та збільшенням серцево-судинної смертності. У випадках клінічно вираженого гіпотиреозу приблизно у четвертої частини пацієнтів відзначається діастолічна гіпертензія [6]. У таких випадках показники АТ та підвищений рівень тиреотропного гормона (ТТГ) в сироватці крові сильно корелюють навіть у межах референтного діапазону [7]. Своєчасно розпочате лікування субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу має сприятливий вплив на серцеву дисфункцію, особливо у молодих людей [8]. Проте лікування гіпотиреозу левотироксином, за даними J.B. Rugge et al. (2015), не спричиняє зниження АТ [9].

Низький рівень гормонів ЩЗ призводить до підвищення показників ліпідного профілю крові, рівня гомоцистеїну [10]. Гіпотиреоз є відомим станом як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії. Чи є субклінічний гіпотиреоз також подібним ризиком, питання не з'ясоване. У багатьох дослідженнях встановлено, що субклінічний гіпотиреоз може спричинити зміни в серцево-судинному статусі, подібні до тих, що спостерігаються при явному гіпотиреозі, тим самим вказуючи на те, що серцеві наслідки прогресують від субклінічного до явного гіпотиреозу [11].

Дослідження показали, що найчастішою патологією при субклінічному гіпотиреозі є дисфункція лівого шлуночка [12, 13]. Вона проявляється порушеннями діастолічної релаксації серцевого м'яза й має негативне прогностичне значення. Встановлено, що розлади діастолічної релаксації серцевого м'яза спричиняють розвиток діастолічної гіпертензії і тим самим збільшують захворюваність та смертність серед загальної популяції [4, 14].

Високий ступінь залежності між субклінічним гіпотиреозом і підвищеним рівнем ТТГ та смертністю від усіх причин у загальній популяції США встановили Kosuke Inoue et al. (2020), що вказує на важливість проблеми субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу [15].

На противагу результатам вищенаведених досліджень, Sashi Niranjan Nair et al. (2018) встановили, що субклінічний гіпотиреоз, особливо з рівнем ТТГ менше 10 мМО/мл, суттєво не впливає на розвиток серцево-судинних ускладнень АІТ. Разом з цим вони встановили негативний вплив субклінічного гіпотиреозу на ліпідний обмін і розвиток атеросклерозу [16].

Трийодтиронін (T_3) є головним регулятором експресії генів у м'язах міокарда. При серцевій недостатності перетворення тироксину (T_4) на T_3 знижується, що призводить до низького, порівняно з нормою, рівня активного гормона T_3 в тканинах. Внаслідок цих процесів суттєво погіршується скоротлива функція міокарда [8, 17]. Низький рівень вільного T_3 також асоціюється із збільшенням смертності у пацієнтів із ССЗ [18].

У багатьох повідомленнях вказується на те, що при субклінічному гіпотиреозі визначаються підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові, одного з маркерів атеросклеротичного процесу, гіперкоагуляція, зменшення доступності оксиду азоту, а також високий рівень С-реактивного білка [19, 20]. При клінічно вираженому гіпотиреозі в розвитку атеросклеротичного процесу беруть участь, окрім вищеназваних, інші фактори, такі як змінена функція ендотелію, товщина каротидної інтими, підвищений рівень сечової кислоти і фосфатів [21].

Захворювання перикарда є доволі серйозним наслідком гіпотиреозу [22]. Гіпотиреоз — відома причина випоту в перикарді (із частотою від 3 до 37 %), у тяжких випадках може спричинити тампонаду серця. У більшості випадків випіт в перикарді є безсимптомним внаслідок доволі повільного накопичення рідини. Як правило, діагноз перикардіального випоту встановлюють тоді, коли він розвивається на тлі високого показника рівня ТТГ в крові та при виключенні інших його причин.

Автоімунний тиреоїдит і фертильність

В 1990 році в науковій літературі вперше була відзначена значна кореляція між високими рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) на тлі АІТ і збільшенням частоти викиднів [23].

За даними Американської тиреоїдної асоціації, у 10–20 % вагітних жінок у першому триместрі вагітності на фоні еутиреозу визначається підвищений рівень АТ-ТПО, притаманний для АІТ. Функція ЩЗ на ранніх стадіях вагітності залишається нормальною, і жінки можуть почувати себе добре. Значний відсоток цих жінок у третьому триместрі вагітності має рівень ТТГ вище рекомендованого і контрольного діапазону, що є загрозою життю плода [24].

У роботі 2011 року проведений систематичний огляд 31 дослідження за участю 12 126 жінок. Оцінювали зв'язок між рівнем АТ-ТПО і частотою викиднів. У 28 з 31 дослідження встановлено, що підвищений рівень АТ-ТПО збільшує ризик викидня на 290 % [25]. Навіть за відсутності явної дисфункції ЩЗ матері АІТ асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності (викидні, передчасні пологи) та неврологічними порушеннями плода [26].

Викидень належить до одного з найпоширеніших ускладнень вагітності. Він спостерігається у кожної п'ятої вагітної жінки [27]. Попередні дослідження виявили сильний зв'язок між наявністю АТ-ТПО та частотою викиднів. Неліквідований і неконтрольований гіпотиреоз збільшує ймовірність викидня, передчасних пологів, мертвонародження та гестозу. Нелікований гіпотиреоз під час вагітності також може впливати на ріст дитини та розвиток мозку. Замісна терапія гормонами ЩЗ є безпечною та ефективною у запобіганні цим проблемам [28, 29].

Kris Poppe et al. та інші дослідники дійшли висновку, що АІТ негативно впливає на результати вагітності незалежно від того, чи відбулося зачаття природним шляхом або екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ) [30–32]. Поширеність АІТ значно більша серед безплідних жінок, особливо коли причиною безпліддя є ендометріоз або синдром полікістозних яєчників. Встановлено, що АІТ не перешкоджає нормальній імплантації ембріонів. Натомість ризик раннього викидня суттєво підвищується за наявності АІТ, навіть якщо до вагітності був стан еутиреозу. Крім того, контрольована гіперстимуляція яєчників, яка використовується як підготовка до ЕКЗ, може суттєво погіршити функцію ЩЗ, що підвищує рівень циркулюючого естрогену. Систематичний скринінг порушень функції ЩЗ у жінок з безпліддям вважається недоцільним. Проте він може бути важливим для виявлення АІТ перед застосуванням методів ЕКЗ та подальшого контролю цих параметрів у пацієнтів після контрольованої гіперстимуляції яєчників та під час вагітності [33].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — одна з найпоширеніших ендокринопатій [34]. Його патогенез ще остаточно не з'ясований. Тісний зв'язок між функцією яєчників, функцією ЩЗ та резистентністю до інсуліну був виявлений у клінічних дослідженнях [35]. Частота АІТ втричі вища у жінок із СПКЯ, ніж серед загальної жіночої популяції [36].

P. Monteleone et al. вперше встановили, що в усіх жінок з проблемами запліднення АТ-ТПО наявні у фолікулярній рідині. Їх рівень корелював з рівнем АТ-ТПО у сироватці крові. При цьому ТТГ визначався в межах еутиреозу й у жодної жінки не було зафіксовано змін його показників поза межами референтних значень. Автори вважають, що наявність АТ-ТПО в рідині фолікулів яєчників у жінок, хворих на АІТ, може мати вирішальну роль у жіночому безплідді [37].

У 2019 році опубліковані результати досліджень, проведених на 940 жінках віком від 16 до 41 року, у яких у минулому був викидень або ж вони страждали від безпліддя, на тлі терапії левотироксином [27]. Усі обстежені хворіли на АІТ, мали підвищений рівень АТ-ТПО. Для збільшення шансів запліднення і народжування дитини їм ще до настання та під час вагітності проводилось лікування левотироксином. Це дослідження не підтвердило раніше опубліковані дані про те, що лікування левотироксином може бути корисним для жінок із АІТ [30]. Оскільки це дослідження було масштабним та якісним, автори, на противагу результатам інших досліджень, вважають, що лікування левотироксином безпліддя та невиношування вагітності не підвищує шансів народження дитини. Цю думку підтримують й інші автори [38, 39] або ж стримано ставляться до таких рекомендацій і пропонують продовжити дослідження для отримання більш впевнених результатів [40, 41].

Автоімунний тиреоїдит і ревматоїдні суглобові ускладнення

АІТ і гіпотиреоз асоціюються з такими ревматичними проявами, як остеоартрит, запальні форми артриту, а також з іншими захворюваннями сполучної тканини, що можуть спричинити артрит.

Неспецифічні ревматичні ознаки та симптоми вперше були описані Бекер та співавт. у 60-х роках XX ст. у контексті клінічних доказів їх поєднань з захворюваннями ЩЗ. До сьогодні про них постійно повідомляється в літературі, більше того, в публікаціях останніх років їх виділили в окремий напрямок розробки і вивчення проблеми АІТ [42–44].

Спочатку зверталась увага на ревматоїдні прояви АІТ, які пов'язані з гіпотиреоїдним станом, але в більш пізніх дослідженнях показано, що АІТ може бути причетним до ревматичних захворювань за відсутності явного або субклінічного гіпотиреозу [45–47]. Зокрема, у ретроспективному дослідженні C.E. Tagoe (2015) описав появу неспецифічних ревматичних ознак, включаючи як суглобові (поліартралгії та міалгії), так і несуглобові (фіброміалгії та втома) прояви у хворих на еутиреоїдний АІТ [48]. Останніми роками підвищений інтерес до фіброміалгій як клінічних проявів АІТ, особливостей їх симптоматики і діагностики, поєднань з іншими автоімунними захворюваннями [49–51].

Вважається, що АІТ становить лише один аспект більш широкого збою у функціонуванні імунної системи, при якому ревматичні захворювання розвиваються і прогресують протягом тривалого часу [48, 53]. Слід відзначити, що асоціація між АІТ та неспецифічними ревматичними ураженнями зростає з віком і найчастіше трапляється у жінок [43].

Кількість пацієнтів, які страждають від двох або більше асоційованих нетиреоїдних автоімунних захворювань, значно вища у дорослих, ніж у дітей та підлітків. Відносний ризик розвитку нетиреоїдних автоімунних захворювань збільшується з віком. Дорослі мають більше ніж подвійний ризик їх розвитку порівняно з дітьми та підлітками [45].

Слід вказати на високу поширеність нетиреоїдних автоімунних захворювань у пацієнтів з АІТ. У дітей це переважно ЦД 1-го типу. У дорослих з неспецифічних нетиреоїдних автоімунних захворювань переважають ураження суглобів, фіброміалгії.

Хашимотоподібна енцефалопатія. У літературі користуються такою назвою цього незрозумілого клінічно і не вивченого патогенетично рідкісного захворювання, частота якого, за оцінками, становить близько 2 на 100 000 населення. Середній вік появи симптомів перебуває в

межах від 45 до 55 років. Хашимотоподібна енцефалопатія частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків (співвідношення ~ 5 : 1), з АІТ і високим рівнем АТ-ТПО [54].

Такі хворі часто скаржаться на когнітивні порушення (порушення думок, розумової діяльності, концентрації уваги, пам'яті), а також на афектні розлади (емоції, настрій, почуття, соціальна поведінка). Симптоми відрізняються від легких порушень до виражених розладів (депресія, тривожність, панічний розлад, псевдодеменція) [55, 56].

M.M. Yalcin et al. (2017) вивчали залежність якості життя, зокрема фізичного функціонування, загального стану здоров'я та психічного здоров'я від рівня АТ-ТПО в сироватці крові. При цьому виявили негативну кореляцію між рівнем АТ-ТПО та психічним здоров'ям, а також емоційними показниками. Вони вважають, що наявність високих показників АТ-ТПО може призвести до деяких змін у мозку, які сприяють погіршенню психологічного самопочуття порівняно з хворими на зоб без АІТ [57]. Припускають також, що наявність АТ-ТПО та тиреоглобуліну може посилити депресію та тривогу [58].

Патогенетичні механізми розвитку захворювання не вивчені. В жодному випадку у хворих з хашимотоподібною енцефалопатією в ліквор не виявлені АТ-ТПО, при тому що їх рівень в плазмі крові був високим [59]. У літературі стосовно патогенезу цього захворювання є думка, згідно з якою АІТ та енцефалопатія являють собою неспецифічні, але окремі події агресивної імунної системи і збоїв у її функціонуванні без очевидної і не встановленої причинності [60].

Для діагностики енцефалопатії Хашимото повинні бути присутніми 3 суттєві ознаки: зміна когнітивних функцій, розумової діяльності та пам'яті; відсутність за результатами дослідження спинномозкової рідини даних про бактеріальну або вірусну інфекцію; висока концентрація (або титр) в сироватці АТ-ТПО чи до антитіл до тиреоглобуліну [54]. Підтвердженням правильності діагнозу хашимотоподібної енцефалопатії є покращення психічного статусу і розумової діяльності після лікування стероїдами [61]. Через це хашимотоподібну енцефалопатію також називають енцефалопатією, що реагує на стероїди [62].

Автоімунний тиреоїдит і цукровий діабет

АІТ не має безпосереднього впливу на розвиток і клінічний перебіг ЦД. Основним діючим фактором поєднання цих двох захворювань є гіпотиреоз як наслідок АІТ. Частота поєднання ЦД і АІТ доволі висока. Близько 30 % людей, хворих на ЦД 1-го типу, та 12,5 % хворих на ЦД 2-го типу мають АІТ. Таке поєднання не сприятливе для перебігу ЦД. У випадках поєднання АІТ і ЦД 2-го типу вдвічі збільшується ризик прогресування ЦД. У таких хворих пришвидшується розвиток нефропатії та центрального ожиріння, частіше відзначається стан декомпенсації ЦД [63]. Гіпотиреоз суттєво сповільнює метаболізм вуглеводів і впливає на рівень глюкози в крові. У таких випадках цукрознижуючі препарати, включаючи й інсулін, мають більший період активності після вживання. При цьому рівень глюкози в крові нижчий, ніж зазвичай. Іноді спостерігається гіпоглікемія, у зв'язку з чим виникає доцільність зменшення дози інсуліну або пероральних цукрознижуючих препаратів [64]. Пацієнти з гіпотиреозом страждають від ненормального збільшення маси тіла і мають проблеми із схудненням до тих пір, поки рівень гормона не стабілізується [4]. Проте у більшої частини хворих навіть після досягнення еутиреоїдного стану зменшення маси тіла не настає [65].

Шлунково-кишковий тракт. Зв'язок між функцією ЩЗ та травною системою є давно встановленим фактом [66]. T_3 вважається одним із найважливіших регуляторів розвитку та диференціації епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника [67]. Клінічно зміна в крові концентрації гормонів ЩЗ проявляється шлунково-кишковими симптомами, про що свідчать часті шлунково-кишкові дисфункції, зафіксовані у випадках як гіпо-, так і гіперфункції залози [68]. Цей ефект зумовлений змінами кишкової моторної функції, що виражається в різній швидкості поширеності скорочення в мускулатурі кишечника та набряками м'язового шару внаслідок місцевої інфільтрації глікозаміногліканами [69].

Автоімунний тиреоїдит, стравохід і шлунок

Хронічні запальні процеси в шлунку, тонкій і товстій кишці, підшлунковій залозі, печінці і жовчовивідних протоках через порушення процесів гідролізу і всмоктування відображаються на структурі та функції ЩЗ.

Гіпотиреоз спричиняє зниження моторики стравоходу та шлунка, тонкої і товстої кишки, яке характеризується зменшенням швидкості й амплітуди перистальтики, тонусу кардіального сфінктера, евакуації з шлунка [70]. Наслідком цих розладів є дисфагія та рефлюкс-езофагіт [71].

Автоімунна патологія шлунка і ЩЗ ще в 60-х роках минулого століття об'єднана терміном «тиреогастральний синдром», який визначає зв'язок між автоімунними захворюваннями ЩЗ та хронічним автоімунним гастритом (ХАГ), уперше він був описаний на початку 1960-х років [72]. Згодом ця асоціація була включена до полігландулярного автоімунного синдрому типу IIIb, при якому АІТ є основним розладом. АІТ — найпоширеніше автоімунне захворювання, що пов'язане із розладами шлунка у 10–40 % пацієнтів, тоді як близько 40 % пацієнтів з автоімунним гастритом також мають АІТ. Описані подібності патогенних механізмів цих двох розладів, які включають складну взаємодію між генетичними, ембріологічними, імунологічними та екологічними факторами [73–75]. Для ХАГ характерним є часткове або повне зникнення парієтальних клітин, що спричиняє зменшення продукції соляної кислоти і внутрішнього фактора Касла. Клінічним результатом цього пошкодження шлунка є гіпохлоргі-

дрично-залежна залізодефіцитна анемія, яка супроводжується перніціозною анемією. Також спостерігається мальабсорбція левотироксину [76].

ЩЗ та шлунок попри різну локалізацію та функції мають подібні морфологічні та функціональні характеристики, ймовірно, завдяки їх загальному ембріологічному походженню [77]. ЩЗ і шлунок розвиваються з однієї і тієї ж частини раннього ембріона — примітивного кишечника, що й поєднує їх властивості. Клітини ЩЗ і шлунка мають спільні функції, а саме транспортування йоду, яке забезпечує продукцію гормонів залози і сприяє розмноженню клітин у шлунку [78]. Також ці органи поєднує фермент пероксидаза: у клітинах ЩЗ — тиреоїдна пероксидаза, у шлунку — шлункова, яка забезпечує клітини антиоксидантними властивостями [79].

Крім того, клітини слизової оболонки шлунка та фолікулярні клітини ЩЗ здатні транспортувати йод через клітинні мембрани [80]. Цей процес опосередковується Na^+/I симпортером і включає подібні ферменти з ефективною пероксидазною активністю [8]. Йод, окрім важливого значення для синтезу гормонів ЩЗ, також регулює проліферацію клітин слизової оболонки шлунка. У присутності шлункової пероксидази йод діє як донор електронів і бере участь у виведенні вільних кисневих радикалів, що вказує на його антиоксидантну дію [82]. Ці ефекти можуть пояснити регулюючу роль йоду в проліферації клітин слизової оболонки та його захисну роль проти канцерогенезу шлунка [77, 82]. Ця думка була підтверджена повідомленням про зв'язок між дефіцитом йоду, зобом та підвищеним ризиком розвитку раку шлунка [83].

Хронічний автоімунний атрофічний гастрит становить близько 5 % усього спектра хронічного гастриту. Його необхідно диференціювати від гастриту, який розвивається на ґрунті хронічної інфекції *Helicobacter pylori* (*Hp*) [84, 85]. Встановлено, що *Hp* у ЩЗ викликає дифузні запальні зміни з лімфоцитарною інфільтрацією, що призводить до руйнування клітин фолікулярного епітелію залози з розвитком фіброзу [86]. Подібним чином розвивається й автоімунний гастрит, наслідком якого є зменшення кількості або ж зникнення шлункових залоз, які можуть замінюватись кишковим або пілоричним епітелієм (метаплазія) [87]. Одним із наслідків *Hp* є прогресивне зменшення функції ЩЗ аж до маніфестного гіпотиреозу зі швидкістю прогресування 2–4 % на рік [86, 88]. Для атрофії слизової оболонки шлунка на ґрунті гастриту характерним є прогресивне зменшення кількості парієтальних клітин, що призводить до зниження синтезу або відсутності продукції соляної кислоти. Наслідком таких змін є залізодефіцитна анемія та підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин і аденокарциноми шлунка [85, 87].

Автоімунний тиреоїдит і кишечник

Вплив гіпотиреозу на кишечник є багатофакторним з можливими змінами гормональних рецепторів, нервово-м'язовими розладами та міопатією, спричиненими інфільтрацією кишкової стінки глюкозоамінгліканами. Зменшення перистальтики при гіпотиреозі — основний патофізіологічний процес, наслідком якого є запори. До 15 % пацієнтів, хворих на АІТ, мають менше трьох випорожнень на тиждень [89]. Більше того, дефіцит гормонів ЩЗ може впливати на транспорт трансепітеліального потоку з подальшим впливом на перистальтику кишечника. Всмоктування продуктів гідролізу вжитої їжі зменшується. Діарея в гіпотиреоїдному стані головним чином є результатом посиленого росту бактерій, який розвивається на ґрунті сповільненої перистальтики [90]. У виняткових випадках гіпотиреоз може бути причиною шлунково-кишкових кровотеч, рефрактерних до звичайних методів лікування [91].

Дисбактеріоз та бактеріальні кишкові інфекції знижують рівень гормонів ЩЗ, притупляють ділянки рецепторів гормонів, збільшують кількість неактивного T_3 та сприяють автоімунним розладам ЩЗ [92]. Крім того, виявлений зв'язок між *Yersinia enterocolitica* та АІТ. Рівень антитіл до цієї бактерії порівняно із загальною популяцією в 14 разів вища у людей із АІТ [93]. Роль і значення ХП у патогенезі розвитку АІТ відома (див. розділ патогенезу АІТ).

Автоімунний тиреоїдит і печінка та жовчні шляхи

Гіпотиреоз може призвести до того, що жовчний міхур стає гіпотонічним і переповненим. Такий міхур збільшує ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби. Камені в жовчному міхурі та протоках у хворих з АІТ і гіпотиреозом спостерігаються майже в 7 раз частіше порівняно із загальною популяцією. Це може бути пов'язано з тріадою: гіперхолестеринемія, гіпотонія жовчного міхура та зменшення виведення білірубіну [94].

Гіпотонічний жовчний міхур знижує детоксикаційну функцію печінки. Погана детоксикація печінки не лише перешкоджає перетворенню T_4 на T_3, але також перешкоджає виведенню надлишку естрогену [93]. Як наслідок, надлишок естрогену призводить до синтезу надмірної кількості тиреоїд-зв'язуючих білків. Занадто велика кількість зв'язаних з білками тиреоїдних гормонів ЩЗ перешкоджає потраплянню їх в клітини організму і сприяє прогресуванню гіпотиреозу.

Майже у 50 % пацієнтів із гіпотиреозом функції печінки незначно порушені. Зниження печінкового метаболізму при гіпотиреозі відображається зменшенням споживання кисню та спричиняє значне зниження глюконеогенезу і синтезу сечовини [95–97].

Автоімунний тиреоїдит і підшлункова залоза

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між автоімунними захворюваннями, зокрема АІТ та патологією підшлункової залози. Нещодавні дослідження показали, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у розвитку патології підшлункової залози та її острівців як при ЦД, так і при раку підшлункової

залози [98]. Дисфункція гормонів ЩЗ різною мірою впливає на підшлункову залозу. Гіпотиреоз поєднується зі зниженою функцією підшлункової залози при ЦД [99]. Встановлений тісний зв'язок між АІТ та автоімунним панкреатитом. Є дані про те, що дисфункція ЩЗ, зокрема гіпотиреоз на фоні АІТ, може збільшити ризик розвитку раку підшлункової залози. Недавнє дослідження показало, що поширеність гіпотиреозу у пацієнтів з раком підшлункової залози становила 14,1 % [100].

Автоімунний тиреоїдит і супутні захворювання шлунково-кишкового тракту

Порівняно із загальною популяцією пацієнти з АІТ майже в 5 разів мають підвищений ризик розвитку целіакії [101, 102]. Поширеність антитіл до ЩЗ надзвичайно висока у пацієнтів із перніціозною анемією (57 %), а поширеність перніціозної анемії серед пацієнтів із гіпотиреозом становить 12 % [103]. У від 5 до 20 % випадків гіпотиреоз поєднується з біліарним цирозом [104].

Автоімунний тиреоїдит і нирки

Патофізіологічні ефекти гіпотиреозу розвиваються в нирках і пов'язані переважно з впливом на нирковий кровотік і функцію нефрона [105]. Спочатку гіпотиреоз зменшує периферичний судинний опір і АТ, а згодом активує систему «ренін — ангіотензин — альдостерон». Наслідком активації цієї системи є збільшення реабсорбції натрію в канальцях і підвищення діастолічного АТ та перенавантаження лівих відділів серця. Внаслідок зменшення рівня активних тиреоїдних гормонів (T_3 та T_4) знижується експресія гена реніну і зменшується вивільнення реніну [106]. Інші наслідки дефіциту гормонів ЩЗ включають нижчу секрецію натрійуретичного фактора передсердь та еритропоетину. Внаслідок цих процесів розвивається подальше зменшення об'єму циркулюючої крові [107]. При цьому швидкість клубочкової фільтрації може зменшитися до 40 %, з подальшим підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові. Встановлено, що у разі неадекватної компенсації гіпотиреозу і поглибленням його тяжкості фільтраційна здатність нирок погіршується [105]. Отже, зв'язок між АІТ, гіпотиреозом та функціональною здатністю нирок насправді існує, проте багато питань цього зв'язку не встановлені і потребують подальшого вирішення.

Автоімунний тиреоїдит і дихальна система

Стосовно взаємозв'язку між АІТ, гіпотиреозом та дихальною системою є поодинокі роботи, у яких розглядається ця проблема. Так, Elif Tanr verdi et al. (2013) вивчали зв'язок між інтерстиціальними хворобами легенів та автоімунними захворюваннями ЩЗ. Вони встановили, що поширеність АІТ є значно вищою у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легенів [108].

E.H. Schlenker et al. (2012) вивчали вплив гіпотиреозу на дихальну систему та контроль дихання на людях і моделях на тваринах [109]. Автори встановили, що гіпотиреоз впливає на багато аспектів дихальної системи. Підтверджують результати раніше проведених досліджень, що замісна терапія гормонами ЩЗ (T_4 або комбіновані T_3 і T_4) може покращити або навіть нормалізувати функцію дихальної системи [110]. У висновку автори роблять наголос на тому, що в кожному випадку хронічної інтерстиціальної хвороби легенів необхідне дослідження гормональної функції ЩЗ.

Вивчення впливу гіпотиреозу на газообмінну функцію легенів проводили за показниками проб з фізичним навантаженням на двох групах хворих: з гіпотиреозом легкого та середнього ступенів тяжкості і практично здорових осіб [111]. Обидві групи були порівнянні за віком, статтю та індексом маси тіла. Хоча спірометрія була в межах норми в обох групах, вимушена життєва ємність та форсований потік видиху були значно знижені в групі гіпотиреозу. Що стосується параметрів тестування фізичних навантажень, то максимальний відсоток споживання кисню, хвилинна вентиляція, дихальний об'єм та насиченість кисню були значно знижені при гіпотиреозі. ТТГ суттєво негативно корелював із об'ємом форсованого видиху, тоді як він суттєво позитивно корелював з вільним T_4. Автори встановили, що навіть за наявності незміненої легеневої тканини за даними рентгенографії грудної клітки, газів артеріальної крові та спірометрії у пацієнтів з гіпотиреозом параметри газообміну при тестуванні навантаженням можуть бути значно зменшені.

В одній роботі повідомляється про 18 випадків пневмонії, яка була спричинена хворобою Хашимото [112]. Є повідомлення про те, що АІТ може поєднуватись з криптогенною пневмонією. АІТ та криптогенна пневмонія асоціюються з вірусною інфекцією та автоімунітетом, що створює певні фактори ризику перебігу і лікування пневмонії. Тому пацієнти з тиреоїдитом Хашимото, хворі на криптогенну пневмонію, можуть мати тяжкий перебіг і потребуватимуть тривалого перебування в стаціонарі [113].

Висновки

Наведені дані літератури створюють цілісну уяву про автоімунний тиреоїдит і його поєднання з автоімунними захворюваннями органів і систем організму. Це дає підстави вважати, що автоімунний тиреоїдит — не локальна автоімунна хвороба виключно щитоподібної залози, а є одним із проявів загальної автоімунної хвороби організму як у вигляді монозахворювання, так і в поєднанні з автоімунним ураженням інших органів і систем. Наведені дані вказують на те, що визначення автоімунного тиреоїдиту як автономного автоімунного захворювання щитоподібної залози не є правильним з патогенетичної точки зору.

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

Список літератури

1. Smith T.J., Bahn R.S., Gorman C.A. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. Endocr. Rev. 1989. 10. 366-91. doi: 10.1210/edrv-10-3-366.

2. Devdhar M., Ousman Y.H., Burman K.D. Hypothyroidism. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2007. 36. 595-615. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.008.

3. Takashi Akamizu, Nobuyuki Amino. Hashimoto's Thyroiditis. Endotext [Internet]. Last Update: July 17, 2017. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557.

4. Motohashi N., Vadapalli J., Vanam A., Gollapudi R. The Impact of Nutrition on Hashimoto's Thyroiditis Patients: An Overview. J. Clin. Nutr. Metab. 2018. 2(2). 2-6. doi: 10.4172/jcnm1000119.

5. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. N. Eng. J. Med. 2001. 344(7). 501-9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.

6. Cappola A.R., Desai A.S., Medici M. et al. Thyroid and Cardiovascular Disease. Circulation. 2019. 139. 2892-2909. doi: 10.1161/Circulationaha.118.036859.

7. Ittermann T., Tiller D., Meisinger C. et al. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. Thyroid. 2013. 23. 955-63. doi: 10.1089/thy.2012.0626.

8. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. Methodist Debakey Cardiovasc. J. 2017. 13(2). 55-9. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.

9. Rugge J.B., Bougatsos C., Chou R. Creening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2015. 162(1). 35-45. doi: 10.7326/M14-1456.

10. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. Problems of Endocrine Pathology. 2019. 2. 46-51. Doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

11. Dey A., Kanneganti V., Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. J. Family Med. Prim. Care. 2019. 8. 2439-44. doi: 10.4103 / jfmpc.jfmpc_348_19.

12. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: Randomized, crossover trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. 92. 1715-23. doi: 10.1210/jc.2006-1869.

13. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. 86. 1110-5. doi: 10.1210/jcem.86.3.7291.

14. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. Arterial Hypertension (Poland). 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.

15. Kosuke Inoue, Beate Ritz, Gregory A. Brent et al. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. JAMA Netw Open. 2020. 3(2). e1920745. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.

16. Sashi Niranjan Nair, Harish Kumar, Manoj Raveendran, V Usha Menon. Subclinical hypothyroidism and cardiac risk: Lessons from a South Indian population study. Ind. J. Endocrinol. Metab. 2018. 22(2). 217-22.

17. Fogoros R.N., Ali Y.S. How Does Thyroid Disease Affect the Heart? June 02, 2020. Available from: https://www.verywellhealth.com/thyroid-disease-and-the-heart-1746112.

18. Kim E.J., Lyass A., Wang N. et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). Am. Heart J. 2014. 167(1). 123-6. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.012.

19. Zhou Y., Chen Y., Cao X., Liu C., Xie Y. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis. Int. J. Clin. Exp. Med. 2014. 7. 4544-53.

20. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A. et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. J. Am. Coll. Cardiol. 2018. 71. 1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.

21. Monzani F., Caraccio N., Koza kowa M. et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(5). 2099-106. doi: 10.1210/jc.2003-031669.

22. Chahine J., Ala C.K., Gentry J.L., Pantalone K.M., Klein A.L. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. Heart. 2019. 105(13). 1027-33. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314528.

23. Stagnaro-Green A. Thyroid Antibodies and Miscarriage Where Are We at a Generation Later? J. Thyroid Res. 2011. 2011. 841949. doi: 10.4061/2011/841949.

24. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid. 2011. 21(10). 1081-125. Retrieved from: http://thyroidguidelines.net/pregnancy. doi: 10.1089/thy.2011.008.

25. Thangaratinam S., Tan A., Knox E. et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ. 2011. 342. d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.

26. Moleti M., Sturniolo G., Mauro Di M., Russo M., Vermiglio F. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. Annals Thyroid. 2018. 3(7). doi: 10.21037/aot.2018.07.03.

27. Dhillon-Smith R.K., Middleton L.J., Sunner K.K. et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. N. Engl. J. Med. 2019. 380(14). 1316-25. doi: 10.1056/NEJMoa1812537.

28. Yu Min, Xing Wang, Hang Chen et al. The exploration of Hashimoto's Thyroiditis related miscarriage for better treatment modalities. Int. J. Med. Sci. 2020. 17. 2402-2415. doi: 10.7150/ijms.48128.

29. Galofre J.C., Davies T.F. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. J. Womens Health. 2009. 18(11). 1847-56. doi: 10.1089/jwh.2008.1234.

30. Poppe K., Velkeniers B., Glinoer D. The Role of Thyroid Autoimmunity in Fertility and Pregnancy. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008. 4(7). 394-405. doi: 10.1038/ncpendmet0846.

31. Busnelli A., Paffoni A., Fedele L. et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2016. 22. 775-90. doi: 10.1093/humupd/dmw034.

32. De Leo S., Pearce E.N. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. 6. 575-86. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30402-3.

33. Artini P.G., Uccelli A., Papini F. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. Gynecol. Endocrinol. 2013. 29(1). 36-41. doi: 10.3109/09513590.2012.705391.

34. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. 22. 261-74. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.07.009.

35. Matalliotakis I., Kourtis A., Koukoura O., Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. Arch. Gynecol. Obstet. 2006. 274. 187-97. doi: 10.1007/s00404-006-0171-x.

36. Janssen O.E., Mehlmauer N., Hahn S., Offner A.H., Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. Eur. J. Endocrinol. 2004. 150. 363-9. doi: 10.1530/eje.0.1500363.

37. Monteleone P., Parrini D., Faviana P. et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. Am. J. Reprod. Immunol. 2011. 66(2). 108-14. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.

38. Negro R. A step forward in the management of thyroid disease in pregnancy. Thyroid Res. 2019. 12(5). doi: 10.1186/s13044-019-0066-0.

39. Dong A.C., Morgan J., Kane M., Stagnaro-Green A., Stephenson M.D. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2020. 113(3). 587-600.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.

40. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017. 27(3). 315-89.

41. Alecsandru D., Garcia Velasco J.A. Levothyroxine and thyroid peroxidase antibodies in women with recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 2020. 113(3). 546. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.016.

42. Giuffrida G., Bagnato G., Campenn A. et al. Non-specific rheumatic manifestations in patients with Hashimoto's thyroiditis: a pilot cross-sectional study. J. Endocrinol. Invest. 2020. 43(1). 87-94. doi: 10.1007/s40618-019-01083-w.

43. Ruggeri R.M., Trimarchi F., Giuffrida G. et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. Eur. J. Endocrinol. 2017. 176(2). 133-41. doi: 10.1530/EJE-16-0737.

44. Tagoe C.E., Sheth T., Golub E., Sorensen K. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. Clin. Rheumatol. 2019. 38(7). 1801-9. doi: 10.1007/s10067-019-04498-1.

45. Chakravarty S.D., Markerson J.A. Rheumatic manifestations of endocrine disease. Curr. Opin. Rheumatol. 2013. 25. 37-43. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b4f3f.

46. Nisihara R., Pigosso Y.G., Prado N. et al. Rheumatic Disease Autoantibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. Med. Princ. Pract. 2018. 27. 332-6. doi: 10.1159/000490569.

47. Tagoe C.E., Zezon A., Khattri S., Castellanos P. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. Rheumatol. Int. 2013. 33(7). 1745-52. doi: 10.1007/s00296-012-2616-9.

48. Tagoe C.E. Rheumatic symptoms in autoimmune thyroiditis. Curr. Rheumatol. Rep. 2015. 17(5). doi: 10.1007/s11926-014-0479-7.

49. Haliloglu S., Ekinci B., Uzkeser H. et al. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. Clin. Rheumatol. 2017. 36(7). 1617-21. doi: 10.1007/s10067-017-3556-2.

50. Haliloglu S.E.B., Uzkeser H., Sevimli H., Carlioglu A., Macit P.M. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. Clin. Rheumatol. 2017. 36(7). 1617-21. doi: 10.1007/s10067-017-3556-2.

51. Galvez-Sánchez C.M. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. J. Clin. Med. 2020. 9(4). 1219. doi: 10.3390/jcm9041219.

52. Nooshin Shirzad, Shafieh Movassaghi, Hoda Karmostaji, Fatemeh Esfahanian. Association between fibromyalgia and thyroid autoimmunity. Endocrine Abstracts. 2015. 37. doi: 10.1530/endoabs.37.EP1004.

53. Punzi L., Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. Jt. Bone Spine. 2004. 71(4). 275-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2003.06.005.

54. Philip R., Saran S., Gutch M., Gupta K. An unusual presentation of Hashimoto's encephalopathy. Indian J. Endocrinol. Metab. 2014. 18(1). 113-5. doi: 10.4103/2230-8210.126589.

55. Petnehazy E., Buchinger W. Hashimoto Thyreoiditis, therapeutische Optionen und extrathyreoidale Assoziationen — ein aktueller Überblick. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2019. 170(4–5). 1-9. doi: 10.1007/s10354-019-0691-1.

56. Djurovic M., Pereira A.M., Smit J.W.A. et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. Endocrine. 2018. 62(1). 136-43. doi: 10.1007/s12020-018-1649-6.

57. Yalcin M.M., Altinova A.E., Cavnar B. et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? Endocr. J. 2017. 64(4). 425-9. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0418.

58. Giynas Ayhan M., Uguz F., Askin R., Gonen M.S. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. Gen. Hosp. Psychiatry. 2014. 36. 95-8. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.10.002.

59. Ioannis Ilias, Vasiliki Karagiorga, George Paraskevas et al. Disease: Implications for Hashimoto's Encephalopath. J. Thyroid Research. 2015. 2015. doi: 10.1155/2015/819072.

60. Flanagan E.P., Caselli R.J. Autoimmune encephalopathy. Seminars in Neurology. 2011. 31(2). 144-57. doi: 10.1055/s-0031-1277985.

61. Fiore A.A., Pfeiffer W.B., Rizvi S.A.A. et al. Hashimoto Encephalopathy as a Complication of Autoimmune Thyroiditis. Med. Princ. Pract. 2019. 28. 91-5. doi: 10.1159/000494800.

62. Castillo P., Woodruff B., Caselli R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch. Neurol. 2006. 63(2). 197-202. doi: 10.1186/s12888-016-0897-3.

63. Ogbonna S.U., Ezeani I.U. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. 10. 440. doi: 10.3389/fendo.2019.00440.

64. Ajaz Ahmad Telwani, Zahid Hussain Wani, Younis Ashraf, Aejaz Ahmad Shah. Prevalence of thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a case control study. IJRMS. 2017. 5(10). doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174590.

65. Johnson J.L. Diabetes Control in Thyroid Disease. Diabetes Spectrum. 2006. 19(3). 148-53. doi: 10.2337/diaspect.19.3.148.

66. Virili C., Fallahi P., Antonelli A., Benvenga S., Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2018. 19(4). 293-300. doi: 10.1007/s11154-018-9467-y.

67. Meng S., Badrinarain J., Sibley E., Fang R., Hodin R. Thyroid hormone and the d-type cyclins interact in regulating enterocyte gene transcription. J. Gastrointest. Surg. 2001. 5(1). 49-55. doi: 10.1016/s1091-255x(01)80013-5.

68. Devdhar M., Ousman Y.H., Burman K.D. Hypothyroidism. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2007. 36. 595-615. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.008.

69. Daher R., Yazbeck T., Jaoude J.B., Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. World J. Gastroenterol. 2009. 15. 2834-8. doi: 10.3748/wjg.15.2834.

70. Wright R.A., Penner D.B. Myxedema and upper esophageal dysmotility. Dig. Dis. Sci. 1981. 26(4). 376-7. doi: 10.1007/BF01308384.

71. Savina L.V., Semenikhina T.M., Korochanskaia N.V., Klitinskaia I.S., Iakovenko M.S. Hiatus hernia and gastroesophageal reflux disease as a manifestation of a newly revealed hypothyroidism. Klin. Med. (Mosk.). 2006. 84(2). 71-4.

72. Sipponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. Scand. J. Gastroenterol. 2015. 50. 657-67. doi: 10.3109/00365521.2015.1019918.

73. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur. J. Endocrinol. 2009. 161. 11-20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.

74. Fallahi P., Ferrari S.M., Ruffilli I. et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. Autoimmun. Rev. 2016. 15. 1125-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.009.

75. Checchi S., Montanaro A., Ciuoli C. et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. Thyroid. 2010. 20. 1385-9. doi: 10.1089/thy.2010.0041.

76. Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. Endocrine. 2013. 43. 8-9. doi: 10.1007/s12020-012-9814-9.

77. Gołkowski F., Szybiński Z., Rachtan J. et al. Iodine prophylaxis — the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. Eur. J. Nutr. 2007. 46. 251-6. doi: 10.1007/s00394-007-0657-8.

78. Zbigniew S. Role of Iodine in Metabolism. Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug. Discov. 2017. 10(2). 123-6. doi: 10.2174/1872214811666170119110618.

79. Castoro C., Le Moli R., Arpi M.L. et al. Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution. J. Endocrinol. Invest. 2016. 39(7). 779-84. doi: 10.1007/s40618-016-0445-5.

80. Portulano C., Paroder-Belenitsky M., Carrasco N. The Na^+/I^- symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocr. Rev. 2014. 35. 106-49. doi: 10.1210/er.2012-1036.

81. Kandemir E.G., Yonem A., Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. J. Int. Med. Res. 2005. 33. 222-7. doi: 10.1177/147323000503300210.

82. Venturi S., Donati F.M., Venturi A. et al. Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach. Adv. Clin. Path. 2000. 4(1). 11-7.

83. Tabaeizadeh M., Haghpanah V., Keshtkar A. et al. Goiter frequency is more strongly associated with gastric adenocarcinoma than urine iodine level. J. Gastric. Cancer. 2013. 13. 106-10. doi: 10.5230/jgc.2013.13.2.106.

84. Venerito M., Radünz M., Reschke K. et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. 41. 686-93. doi: 10.1111/apt.13097.

85. Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. Autoimmun. Rev. 2014. 13. 459-62. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.048.

86. Pearce E.N., Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroiditis. N. Engl. J. Med. 2003. 348. 2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194.

87. Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis — pathogenesis, pathology and management. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. 10. 529-41. doi: 10.1038/nrgastro.2013.101.

88. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur. J. Endocrinol. 2014. 170. 241-52. doi: 10.1530/EJE-14-0047.

89. Maser C., Toset A., Roman S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. World J. Gastroenterol. 2006. 12. 3174-9. doi: 10.3748/wjg.v12.i20.3174.

90. Lauritano E.C., Bilotta A.L., Gabrielli M. et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. 92(11). 4180-4. doi: 10.1210/jc.2007-0606.

91. Fukunaga K. Refractory gastrointestinal bleeding treated with thyroid hormone replacement. J. Clin. Gastroenterol. 2001. 33. 145-7. doi: 10.1097/00004836-200108000-00011.

92. Ellen C. Ebert The thyroid and the gut. J. Clin. Gastroenterol. 2010. 44(6). 402-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d6bc3e.

93. By Susan Earl. Thyroid and the Gut. 2019. Available from: https://thefatigueclinic.com/2019/10/thyroid-and-the-gut/.

94. Inkinen J., Sand J., Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. Hepatogastroenterol. 2000. 47(34). 919-21.

95. Liverini G., Iossa S., Barletta A. Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. Horm. Res. 1992. 38. 154-9.

96. Comte B., Vidal H., Laville M., Riou J.P. Influence of thyroid hormones on gluconeogenesis from glycerol in rat hepatocytes: a dose-response study. Metabolism. 1990. 39(3). 259-63. doi: 10.1016/0026-0495(90)90044-d.

97. Marchesini G., Fabbri A., Bianchi G.P. et al. Hepatic conversion of amino nitrogen to urea nitrogen in hypothyroid patients and upon L-thyroxine therapy. Metabolism. 1993. 42. 1263-9.

98. Chen C., Xie Z., Shen Y., Xia S.F. The Roles of Thyroid and Thyroid Hormone in Pancreas: Physiology and Pathology. Int. J. Endocrinol. 2018. 2018. doi: 10.1155/2018/2861034.

99. Han C., He X., Xia X. et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015. 10(8). doi: 10.1371/journal.pone.0135233.

100. Sarosiek K., Gandhi A.V., Saxena S. et al. Hypothyroidism in pancreatic cancer: role of exogenous thyroid hormone in tumor invasion-preliminary observations. J. Thyroid Research. 2016. 2016. doi: 10.1155/2016/2454989.

101. Volta U., Ravaglia G., Granito A. et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. Digestion. 2001. 64. 61-5. doi: 10.1159/000048840.

102. Guliter S., Yakaryilmaz F., Ozkurt Z. et al. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. World J. Gastroenterol. 2007. 13(10). 1599-1601. doi: 10.3748/wjg.v13.i10.1599.

103. Ronald Daher, Thierry Yazbeck, Joe Bou Jaoude, Bassam Abboud. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. World J. Gastroenterol. 2009. 15(23). 2834-8. doi: 10.3748/wjg.15.2834.

104. Valera M.J.M., Smok S.G., Poniachik T.J. et al. Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience. Rev. Med. Chil. 2006. 134. 469-74. doi: 10.4067/s0034-98872006000400010.

105. Santoro D., Vadalà C., Siligato R., Buemi M., Benvenga S. Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2017. 8. 119. doi: 10.3389/fendo.2017.00119.

106. Iglesias P., Bajo M.A., Selgas R., Díez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017. 18(1). 131-44. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7.

107. Vargas F., Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I. et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. Eur. J. Endocrinol. 2006. 154(2). 197-212. doi: 10.1530/eje.1.02093.

108. Tanrıverdi E., Argüder E., Hasanoğlu H.C. et al. Interstitial Lung Diseases Coexisting with Autoimmune Thyroid Diseases. Solunum. 2013. 15(2). 88-93. doi: 10.5152/solunum.2013.016.

109. Schlenker E.H. Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. Respir. Physiol. Neurobiol. 2012. 181(2). 123-31. doi: 10.1016/j.resp.2012.02.007.

110. Celi F.S., Zemskova M., Linderman J.D. et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. 96(11). 3466-74. doi: 10.1210/jc.2011-1329.

111. Sadek S.H., Khalifa W.A., Azoz A.M. Pulmonary consequences of hypothyroidism. Ann. Thorac. Med. 2017. 12(3). 204-8. doi: 10.4103/atm.ATM_364_16.

112. Radzikowska E., Wiatr E., Remiszewski P. et al. Organizing pneumonia-analysis of 18 own cases. Pneumonol. Alergol. Pol. 2004. 72(3-4). 99-104.

113. Guo L., Chen B., Zhang L. et al. Hashimoto's thyroiditis-induced cryptogenic organizing pneumonia: A case report. Exp. Ther. Med. 2019. 18(6). 4609-16. doi: 10.3892/etm.2019.8143.

Отримано/Received 28.01.2021
Рецензовано/Revised 22.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021

Information about authors

Victor Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of surgery 1 with urology and minimally invasive surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact phone: + 38 (067) 370-80-02.

Aleksandr Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of of General Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; contact phone: +38 (067) 370-80-04.

Viktoriia Kravtsiv, PhD, Cardiologist of the highest category of the Municipal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center", Kulparkivska str., 35, Lviv, 79041, Ukraine; e-mail: viktoriakravtsiv@gmail.com

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.

V.O. Shidlovskyi[1], O.V. Shidlovskyi[1], V.V. Kravtsiv[2]
[1] I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
[2] Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Clinical Cardiological Center, Lviv, Ukraine

The effect of autoimmune thyroiditis on the organs and systems of the body (a literature review)

Abstract. ***Background.*** In recent years, scientific reports on the effects of autoimmune thyroiditis on the body have been published. They concern separate organs and systems that does not allow receiving the general picture of pathological reactions of the body to autoimmune aggression. The review analyzes the literature sources about the pathological significance of autoimmune thyroiditis for the body as a whole. ***Sources of information.*** The sources of information were reports in domestic and, mainly, foreign periodicals on general medicine, pathophysiology, immunology, and endocrinology. ***Synthesis of evidence.*** The effect of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism on the function of body systems is considered from the standpoint of the interaction of both autoimmune thyroiditis on organs and systems and body systems on the thyroid gland, in particular on the development of its autoimmune pathology. In general, autoimmune thyroiditis and its consequence — hypothyroidism affect all organs and systems of the body without exception by reducing the level of metabolic processes and the accumulation of glucosaminoglycans, mainly glucuronic acid in the tissues of the body. As a result, interstitial edema develops, mainly in muscle tissue, including the muscular layer of the hollow organs of the digestive tract. The clinical symptoms of such lesions depend on the disease severity and the depth of metabolic disorders and have significant individual differences. They concern to all the systems and organs of the body. The effects on the cardiovascular and reproductive systems, musculoskeletal system, gastrointestinal tract are the most significant for health. ***Conclusions.*** The mentioned data expand knowledge and create a holistic view of autoimmune thyroiditis not as a local autoimmune disease of the thyroid gland but as a local manifestation of general autoimmune disease of the body.

Keywords: autoimmune thyroiditis; cardiovascular system; fertility; autoimmune diseases; review

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

UDC 616.441-006-06-08 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230570*

Yu. Korsak[1], L. Nykytiuk[2]
[1] Nuclear Radiology Department, S. Kukura Hospital with Policlinics, Michailovce, Slovakia
[2] Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Diagnosis, clinical importance and management of thyroid nodules

Abstract. *A thyroid nodule is a discrete lesion within the thyroid gland that is radiologically distinct from the surrounding thyroid parenchyma. Thyroid nodules are prevalent in up to 68 % of randomly selected individuals in whom high resolution ultrasound is performed. The majority of nodules are benign. Thyroid nodules are the clinical manifestation of a myriad of pathologic processes. The use of ultrasound has dramatically reduced the number of patients who undergo surgery for nodules. Several risk scoring systems have been developed which aim to reduce interobserver variability and allow clinicians to make decisions regarding further workup and follow-up. The most useful of these is the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) classification. The six tier Bethesda scoring system has reduced variability and increased the ability to clinicians to guide patients with thyroid nodules. There is good correlation between cytology and histopathologic outcomes. A significant proportion of patients will however fall into an indeterminate category. The American Thyroid Association uses a different system based on an estimated risk of malignancy from centers that deal with a high volume of patients with thyroid nodules and malignancy. The availability of molecular markers enhanced with next generation sequencing technology and the expression classifier are added diagnostic aids that can help in management. However, these are not available in many countries and in resource limited settings. A pragmatic approach to the diagnosis of indeterminate nodules includes utilizing pre- and posttest probability, clinical acumen, correlation of ultrasound findings and expert opinion in some settings. Using this approach high risk patients can be appropriately chosen for surgery while relegating patients with lower risk to watchful follow-up.*

Keywords: *thyroid; ultrasound; Bethesda scoring; follicular neoplasm; indeterminate nodule; Thyroid Imaging Reporting and Data System; review*

Introduction

A thyroid nodule is a discrete lesion within the thyroid gland that is radiologically distinct from the surrounding thyroid parenchyma [1]. Thyroid nodules are among the common diseases of the endocrine system, with 3–7 % prevalence by palpation [2]. Goiter affects approximately 15.8 % of the general population and iodine is the main environmental factor that determines goiter prevalence [3]. Palpable thyroid nodules are present in approximately 5 % of women and 1 % of men in iodine sufficient areas [4]. If high-resolution ultrasound (USG) was used, up to 68 % of randomly selected individuals may have nodules — more in women and increasing with age in both sexes [5]. There is a linear increase in the prevalence from almost none at age 15–50 % by the age of 65 years [6]. Thyroid nodules are the clinical manifestation of a myriad of pathologic processes. Nonneoplastic nodules are the result of glandular hyperplasia arising spontaneously or following partial thyroidectomy [7]. Hashimoto's thyroiditis may present with a nodular feel but do not represent an example of true nodule formation. Adenomas are characterized by orderly architecture and few mitoses with no lymphatic or vascular invasion. Necrosis is common in nodules resulting in cyst formation. Nodules are monoclonal and grow slowly reflecting the long time taken

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Никитюк Л.А., асистент кафедри внутрішньої медицини, медичний факультет, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: chutorskaja@ukr.net; контактний тел.: +380505878613
For correspondence: Larisa Nikitiuk, MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: chutorskaja@ukr.net; contact phone: +380505878613
Full list of authors information is available at the end of the article.

by thyroid cells to divide. Most nodules are detected incidentally. Symptoms of growth and invasion such as dysphagia dystonia and stridor are rare. Bleeding into the nodule occurs rarely and presents with increase in size pain and tenderness or even transient thyrotoxicosis. The incidence of thyroid cancer is increasing rapidly and currently appears to be the most rapidly increasing malignancy among men and women in the general population [8]. This appears to be a worldwide phenomenon [9]. The clinician's approach to the thyroid nodule over the years is to primarily distinguish the small number of nodules that harbor a malignancy from the majority that do not. At autopsy, up to 30 % of thyroid glands will harbor malignant nodules which are under 1 cm (microcarcinomas); many but not all of them these will have an indolent course [10]. The approach to the thyroid nodule has been muddled by the lack of standardization of both imaging and cytologic techniques. The availability of high-frequency USG and the development of risk scores that can quantify the risk of thyroid malignancy is a significant advance that has demystified decision-making in thyroid nodules. Several USG features have been identified in multivariate analysis as associated with malignancy, specifically papillary cancer of the thyroid. These include the presence of microcalcifications and nodule hypoechogenicity when compared with strap muscles, irregular margins, shape taller than wide on transverse view, central vascularity [11]. Follicular thyroid cancer has somewhat different features. They are more often iso- or hyperechoic, noncalcified, and regular smooth margins [12]. Some features on USG are associated with a low risk of differentiated thyroid cancer. A spongiform appearance defined as the aggregation of multiple microcystic components in more than 50 % of then nodule is strongly suggestive of a benign nodule [13]. Other USG features include hyperechogenicity, large coarse calcification, peripheral calcifications, puff pastry appearance, and comet tail shadowing.

Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) classification

Several risk scoring systems have been developed which aim to reduce interobserver variability and allow clinicians to make decisions regarding further workup and follow-up. The most useful of these is the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) classification. Similar to the Breast Imaging-Reporting and Data System for breast lesion, the TIRADS system allows the user understand and explain to the patient the risk of malignancy in a nodule and the need for further workup including aspiration [14]. The TIRADS system correlates exceptionally well with the Bethesda system for cytology [15]. The American Thyroid Association uses a different system based on an estimated risk of malignancy from centers that deal with a high volume of patients with thyroid nodules and malignancy [1]. There is a significant correlation between both systems. However, some nodules that do not meet the criteria for malignancy in the American Thyroid Association guidelines appeared have increased risk of malignancy (18.2 %) [16].

USG-guided cytology and the standardization of interpretation of thyroid cytology has reduced ambiguity. The diagnostic groups reported under the six-tiered Bethesda system for reporting thyroid cytopathology have gained widespread acceptance [17]. Several factors contribute to nondiagnostic specimens including nodule component and the fine-needle aspiration cytology (FNAC) technique. Adequate specimens are categorized as benign, malignant, or indeterminate with the latter being divided into three specific categories each correlating with a different malignancy risk. These include atypia of undetermined significance, follicular or Hürthle cell neoplasms, and suspicious for malignancy [18]. 2–3 % of benign nodules as determined by FNAC will subsequently prove to be malignant [19]. Conversely, the same number of malignant nodules on FNAC will prove to be benign [20]. Large studies showed a high degree of concordance between the system and pathology, especially in the definitively benign and the definitively malignant categories with variability in the intermediate categories.

The indeterminate thyroid nodule will be defined as those nodules that have after an initial evaluation (history, physical examination, ultrasound, and FNAC) have received Bethesda classification of either III, IV, or V (BIII, BIV, and BV). This indeterminate category falls into a malignancy risk between 5 % and 75 % and represents up to 40 % of all FNACs. Cytologically indeterminate thyroid nodules are associated with a broad range (5–75 %) of malignant risk and accurately informing definitive management poses a challenge. Advancements in molecular testing of fine-needle aspiration biopsies have improved preoperative diagnostic accuracy and prognostication. For indeterminate nodules, such testing ideally will reduce the need for surgery for benign nodules and potentially guide appropriate extent of initial surgery for malignancy [21].

The association of gene mutations and translocation fusions with thyroid cancer has been described extensively [22]. Over the years, several markers of malignancy have been evaluated. Many of the early markers were suboptimal for clinical use. Panels of markers have been developed to improve efficiency and accuracy and commercialized. The Afirma Gene Expression Classifier (GEC) (Veracyte, Inc., South San Francisco, California, USA) uses microarray technology to analyze mRNA expression of 167 different genes, 142 of which are commonly, and 25 which are uncommonly seen with thyroid cancer. Only BIII and BIV are accepted for analysis and generate two possible results, benign and suspicious. In the BIII and BIV setting, the GEC has negative predictive value (NPV) of 95 and 94 %, respectively. In the BV category, the NPV was only 85 % [23]. The PPV in BIV and BV are low at 38 and 37 %, respectively, reaffirming the role of this test as a rule out (benign) than a rule in test. The usefulness of this test is largely determined by the institutional prevalence of malignancy in nodules [24] and appears to be most useful in a practice setting with the prevalence of malignancy in indeterminate lesions of 15–21 %.

The BIII describes a group of FNAC specimens that contain cells with architectural or nuclear atypia that would not qualify it for BII but does not contain enough suspicious features that would warrant a higher-class assignment. This category was intended for limited use and expected to have a frequency of about 7 %. Usage of this category by cytologists has been variable with studies reporting usage up to 27 %. When patients in this category underwent surgery, malignancy was seen up to 14.5 % [25]. Using USG features to estimate malignancy, risk in BIII lesions has been examined. The reported cancer risk in BIII lesions and high suspicion sonographic features was between 90 and 100 %. The prevalence of at least one suspicious feature on USG in BIII lesions ranged from 18 to 50 % and increased the risk of malignancy to 60–90 % [26]. The overall malignancy rate in these studies was 40–45 %.

Fludeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) has been reported to have a high NPV when applied to the diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. In a systematic review and meta-analysis of six studies, FDG-PET had a low positive predictive value (PPV) (39 %) and a high NPV (96 %), when performed in thyroid nodules with BIII or BIV cytology [27]. Since there is significant interobserver variability in this category [28], one recommended approach is to obtain a second opinion from a high volume cytopathologist. Central cytopathologists from institutions with high volume make fewer indeterminate diagnosis (55 vs. 42 %) than community-based cytopathologists [28]. In one study, a second opinion for a nodule originally read as indeterminate and subsequently reclassified as benign had an NPV 95 %. The second opinion improves diagnostic accuracy from 60 to 74 % and avoids diagnostic surgery in 25 % of patients.

A repeat FNA may reclassify the lesion into a more definitive diagnosis. Malignancy rates are similar with single BIII and two successive BIII diagnoses. This approach has been recently questioned. Recent retrospective studies confirm this high NPV though this may be lower in community-based hospital settings [29]. A composite of clinical ultrasound and cytology and patient preference may be used to decide if surgery is required when molecular testing is not available [30].

Secondary Neoplasm/Suspicious for Follicular Neoplasm (Bethesda IV) consists of either arrangement of follicular cells with cell crowding and microfollicle formation and lacking nuclear features of papillary thyroid carcinoma or almost exclusively of Hürthle (oncocytic cells) [31]. The majority of tumors are benign follicular adenomas driven by the oncogenic RAS mutation with uncertain malignant potential. The risk for malignancy is intermediate (15–30 %). The application of this category has provided a mean prevalence of 10 % (1–25 %) and mean cancer risk of 26 % (14–33 %). Traditionally, diagnostic excision has been used in this category. Molecular markers have added considerably to the diagnostic assessment in this category [32]. Patients with BIV cytology may be followed without surgery. Exceptions include populations with unusual prevalence of malignancy or high pretest probability of disease including family history high-risk sonographic features or prior irradiation. In the presence of these features, the pretest probability will often exceed 50 % reducing the NPV to < 90 %; this would be considered too low to avoid diagnostic thyroidectomy [32].

Aspirates with cytologic features that raise a strong suspicion of malignancy but insufficient for conclusive diagnosis are assigned BV. Approximately 1–6 % of patients are assigned to this category and at an average 75 % of patients have malignancy diagnosed at surgery. The pretest probability of disease is high necessitating surgery in patients with this category. Mutational testing has high specificity with low sensitivity. The seven-panel gene of mutations is associated with a PPV of 80–95 % and an NPV of 72–75 % [33]. Conceivably, a positive test may help plan the extent of surgery; a negative test does not obviate the need for one.

Conclusions

Decision-making in thyroid nodules has significantly improved because of processes available [34], including collaborative work between the endocrinologist, sonologist, cytologist, and surgeon, high-resolution ultrasound, USG-guided FNAC, and on the spot testing for adequacy. The consistent use of ultrasound- and cytology-based scoring systems has greatly reduced uncertainty. The use of clinical data that assesses the risk of malignancy coupled with adequate knowledge of the prevalence malignancy in the population, use of sonographic features in conjunction with the Bethesda scoring system allows for informed decision-making in thyroid nodule.

References

1. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016. 26(1). 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

2. Jiang H., Tian Y., Yan W., Kong Y., Wang H., Wang A., Dou J. et al. The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2016. 13(4). 442. doi: 10.3390/ijerph13040442.

3. Dauksiene D., Petkeviciene J., Klumbiene J., Verkauskiene R., Vainikonyte-Kristapone J., Seibokaite A., Ceponis J. et al. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. Int. J. Endocrinol. 2017. 2017. 8401518. doi: 10.1155/2017/8401518.

4. Song J., Zou S.R., Guo C.Y., Zang J.J., Zhu Z.N., Mi M., Huang C.H. et al. Prevalence of Thyroid Nodules and Its Relationship with Iodine Status in Shanghai: a Population-based Study. Biomed. Environ. Sci. 2016. 29(6). 398-407. doi: 10.3967/bes2016.052.

5. Bojunga J. Ultrasound of Thyroid Nodules. Ultraschall. Med. 2018. 39(5). 488-511. English. doi: 10.1055/a-0659-2350.

6. Li F., Pan D., Wu Y., Peng J., Li Q., Gui X., Ma W. et al. Ultrasound characteristics of thyroid nodules facilitate interpretation of

the malignant risk of Bethesda system III/IV thyroid nodules and inform therapeutic schedule. Diagn. Cytopathol. 2019. 47(9). 881-889. doi: 10.1002/dc.24248.

7. Liang X.W., Cai Y.Y., Yu J.S., Liao J.Y., Chen Z.Y. Update on thyroid ultrasound: a narrative review from diagnostic criteria to artificial intelligence techniques. Chin. Med. J. (Engl.). 2019. 132(16). 1974-1982. doi: 10.1097/CM9.0000000000000346.

8. Olson E., Wintheiser G., Wolfe K.M., Droessler J., Silberstein P.T. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000–2013. Cureus. 2019 Feb 24. 11(2). e4127. doi: 10.7759/cureus.4127.

9. Du L., Wang Y., Sun X., Li H., Geng X., Ge M., Zhu Y. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. BMC Cancer. 2018. 18(1). 291. doi: 10.1186/s12885-018-4081-7.

10. Wang T.S., Goffredo P., Sosa J.A., Roman S.A. Papillary thyroid microcarcinoma: an over-treated malignancy? World J. Surg. 2014. 38(9). 2297-303. doi: 10.1007/s00268-014-2602-3.

11. Abdullah M.I., Junit S.M., Ng K.L., Jayapalan J.J., Karikalan B., Hashim O.H. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. Int. J. Med. Sci. 2019. 16(3). 450-460. doi: 10.7150/ijms.29935.

12. Podda M., Saba A., Porru F., Reccia I., Pisanu A. Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. World J. Surg. Oncol. 2015. 13. 193. doi: 10.1186/s12957-015-0612-8.

13. Hahn S.Y., Shin J.H., Oh Y.L., Kim T.H., Lim Y., Choi J.S. Role of Ultrasound in Predicting Tumor Invasiveness in Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2017. 27(9). 1177-1184. doi: 10.1089/thy.2016.0677.

14. Horvath E., Silva C.F., Majlis S., Rodriguez I., Skoknic V., Castro A., Rojas H. et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. Eur. Radiol. 2017. 27(6). 2619-2628. doi: 10.1007/s00330-016-4605-y.

15. Periakaruppan G., Seshadri K.G., Vignesh Krishna G.M., Mandava R., Sai V.P.M., Rajendiran S. Correlation between Ultrasound-based TIRADS and Bethesda System for Reporting Thyroid-cytopathology: 2-year Experience at a Tertiary Care Center in India. Indian J. Endocrinol. Metab. 2018. 22(5). 651-655. doi: 10.4103/ijem.IJEM_27_18.

16. Yoon J.H., Lee H.S., Kim E.K., Moon H.J., Kwak J.Y. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. Radiology. 2016. 278(3). 917-24. doi: 10.1148/radiol.2015150056.

17. Baloch Z.W., LiVolsi V.A., Asa S.L., Rosai J., Merino M.J., Randolph G., Vielh P. et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn. Cytopathol. 2008. 36(6). 425-37. doi: 10.1002/dc.20830.

18. Ahmadi S., Stang M., Jiang X.S., Sosa J.A. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. Onco Targets Ther. 2016 Nov 7. 9. 6873-6884. doi: 10.2147/OTT.S119980. PMID: 27853381; PMCID: PMC5106236.

19. Teixeira G.V., Chikota H., Teixeira T., Manfro G., Pai S.I., Tufano R.P. Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration. World J. Surg. 2012. 36(1). 69-74. doi: 10.1007/s00268-011-1336-8.

20. Jena A., Patnayak R., Prakash J., Sachan A., Suresh V., Lakshmi A.Y. Malignancy in solitary thyroid nodule: A clinicoradiopathological evaluation. Indian J. Endocrinol. Metab. 2015. 19(4). 498-503. doi: 10.4103/2230-8210.159056.

21. Mitchell J., Yip L. Decision Making in Indeterminate Thyroid Nodules and the Role of Molecular Testing. Surg. Clin. North Am. 2019. 99(4). 587-598. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.002.

22. Ferrari S.M., Fallahi P., Ruffilli I., Elia G., Ragusa F., Paparo S.R., Ulisse S. et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. Gland. Surg. 2018. 7(Suppl. 1). S19-S29. doi: 10.21037/gs.2017.11.07.

23. Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W., Cibas E.S., Chudova D., Diggans J. et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N. Engl. J. Med. 2012. 367. 705-15. doi: 10.1056/NEJMoa1203208.

24. Marti J.L., Avadhani V., Donatelli L.A., Niyogi S., Wang B., Wong R.J., Shaha A.R. et al. Wide Inter-institutional Variation in Performance of a Molecular Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules. Ann. Surg. Oncol. 2015. 22(12). 3996-4001. doi: 10.1245/s10434-015-4486-3.

25. Bongiovanni M., Crippa S., Baloch Z., Piana S., Spitale A., Pagni F., Mazzucchelli L. et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. Cancer Cytopathol. 2012. 120(2). 117-25. doi: 10.1002/cncy.20195.

26. Kim D.W., Lee E.J., Jung S.J., Ryu J.H., Kim Y.M. Role of sonographic diagnosis in managing Bethesda class III nodules. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2011. 32(11). 2136-41. doi: 10.3174/ajnr.A2686.

27. Ruhlmann M., Ruhlmann J., Görges R., Herrmann K., Antoch G., Keller H.W., Ruhlmann V. ^{18}F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography May Exclude Malignancy in Sonographically Suspicious and Scintigraphically Hypofunctional Thyroid Nodules and Reduce Unnecessary Thyroid Surgeries. Thyroid. 2017. 27(10). 1300-1306. doi: 10.1089/thy.2017.0026.

28. Cibas E.S., Baloch Z.W., Fellegara G., LiVolsi V.A., Raab S.S., Rosai J., Diggans J. et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. Ann. Intern. Med. 2013. 159(5). 325-32. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00006.

29. Harrell R.M., Bimston D.N. Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. Endocr. Pract. 2014. 20(4). 364-9. doi: 10.4158/EP13330.OR.

30. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017. 27(3). 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

31. Agarwal S., Bychkov A., Jung C.K., Hirokawa M., Lai C.R., Hong S., Kwon H.J. et al. The prevalence and surgical outcomes of Hürthle cell lesions in FNAs of the thyroid: A multi-institutional study in 6 Asian countries. Cancer Cytopathol. 2019. 127(3). 181-191. doi: 10.1002/cncy.22101.

32. Kargi A.Y., Bustamante M.P., Gulec S. Genomic Profiling of Thyroid Nodules: Current Role for ThyroSeq Next-Generation Sequencing on Clinical Decision-Making. Mol. Imaging Radionucl Ther. 2017. 26(Suppl. 1). 24-35. doi: 10.4274/2017.26.suppl.04.

33. Frey M.K., Kim S.H., Bassett R.Y., Martineau J., Dalton E., Chern J.Y., Blank S.V. Rescreening for genetic mutations using multi-gene panel testing in patients who previously underwent non-informative genetic screening. Gynecol. Oncol. 2015. 139(2). 211-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.08.006.

34. Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., Angelos P., Benvenga S., Cerutti J.M., Dinauer C.A. et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015. 25(7). 716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460.

Received 29.01.2021
Revised 21.02.2021
Accepted 02.03.2021

Information about authors

Yuriy Korsak, MD, PhD, Ass. prof., Nuclear Radiology Department physician, S. Kukura Hospital with Policlinics Michailovce, a.s. Spitalska, 2, Michailovce, 07101, Slovakia; https://orcid.org/0000-0001-8511-0556.
Larisa Nikitiuk, MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: chutorskaja@ukr.net; contact phone: +380505878613; https://orcid.org/0000-0003-3259-4205.

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.

Корсак Ю.[1], Никитюк Л.А.[2]
[1] Відділення ядерної радіології, лікарня і поліклініка Штефана Кукури, м. Міхаловце, Словаччина
[2] Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Діагностика, клінічне значення та лікування вузлів щитоподібної залози

Резюме. Огляд літератури присвячений питанням діагностики та лікування вузлів щитоподібної залози (ЩЗ). Вузли ЩЗ виявили у 68 % випадково відібраних осіб, яким проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) високої роздільної здатності. При цьому більшість вузлів мала доброякісний характер. Вузли ЩЗ є клінічним проявом багатьох патологічних процесів. Застосування УЗД дозволило різко зменшити число оперативних втручань на ЩЗ з приводу вузлового зоба. Розроблено декілька систем оцінки ризику, спрямованих на поліпшення діагностики вузлового зоба, з подальшою можливістю клініцистів приймати рішення щодо подальшого спостереження за хворими на вузловий зоб. Найкориснішою з них є класифікаційна система TIRADS. Шестирівнева система бальних оцінок Bethesda також надає цінну інформацію клініцистам щодо менеджменту вузлів ЩЗ. При цьому встановлена кореляція між цитологічними та гістопатологічними результатами. Однак частка пацієнтів потрапляє до так званої невизначеної категорії. Американська тиреоїдна асоціація використовує систему, що грунтується на оціночному ризику малігнізації вузлів ЩЗ. Наявність молекулярних маркерів вдосконаленої технології найновішого покоління з класифікацією експресії належить до сучасних додаткових діагностичних методів, що можуть сприяти успішному менеджменту тиреоїдних вузлів. Водночас ці методи є недоступними в багатьох країнах. Прагматичний підхід до діагностики таких вузлів містить використання комплексного підходу клініцистів, фахівців з УЗД, цитологів. При використанні цього підходу пацієнтів з високим ризиком можна належним чином відібрати для подальшого хірургічного лікування, а за пацієнтами з меншим ризиком здійснювати динамічне спостереження.

Ключові слова: щитоподібна залоза; ультразвукове дослідження; Bethesda scoring; вузлові утворення; Thyroid Imaging Reporting and Data System; огляд

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.45-006-076-08 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230571

Рыбаков С.И.
г. Вашингтон, США

Инсиденталома надпочечника: что это такое? Часть 1

Резюме. *Обзор литературы и собственные размышления автора посвящены вопросам обнаружения различных форм патологии, которые, будучи часто доброкачественными, могли бы существовать длительное время, если не всю жизнь. Автором предлагается определение термина. Инсиденталома надпочечника — это сборная рабочая категория (группа), включающая различные формы патологии надпочечной железы, преимущественно неопластические, доброкачественные или злокачественные, с признаками гормональной активности или без них, а также образования воспалительного, инфекционного, паразитарного происхождения, последствия травм, аномалии развития, которые случайно обнаруживаются при обследовании больных по поводу вненадпочечниковых заболеваний. Рассматриваются эпидемиологические аспекты инсиденталом надпочечника. В основном это бывают опухоли коркового или мозгового вещества надпочечников, опухолеподобные образования (киста, воспалительная опухоль, гематома). Инсиденталомы надпочечников случайно обнаруживаются при обследовании лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, забрюшинного пространства, почек, позвоночника, грудной клетки, малого таза. Другим источником обнаружения инсиденталом надпочечников являются системные данные аутопсий и редко — операции на органах брюшной полости. Распространенность инсиденталом надпочечников достигает 2–6 %. Наиболее объективные данные могут быть получены по материалам аутопсий. Частота прижизненно обнаруживаемых инсиденталом надпочечников зависит от типа используемых визуализирующих методик исследования (ультразвуковой, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии), возраста, характера обследуемых контингентов лиц, наличия сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), квалификации исследователя. Недавно опубликованы клинические руководства, предлагающие диагностический и терапевтический алгоритм, способный помочь в клинической практике, однако ряд аспектов этой проблемы все еще остаются дискуссионными и требуют дальнейших исследований.*

Ключевые слова: *инсиденталома надпочечника; частота; диагностика*

Инсиденталома надпочечника: первые шаги

Научно-технический прогресс наряду с огромными благами, которые он принес человечеству, имел следствием появление нового класса заболеваний, получивших название болезней цивилизации. Они в основном оказались следствием вторжения человека в биосферу и появления многочисленных факторов, неблагоприятно воздействующих на человеческий организм. Изменения среды обитания, даже в лучшую сторону, также нередко сказываются на здоровье людей. В качестве подобных каузальных факторов можно назвать возрастание темпа жизни, гиподинамию, нарушения питания и др. К числу вредоносных следует безусловно отнести такие, как радиация, электромагнитное излучение, химизация ряда производств и др.

Технические достижения в области медицины способствовали резкому возрастанию частоты обнаружения различных форм патологии, которые, будучи часто доброкачественными, могли бы существовать длительное время, если не всю жизнь. Они зачастую

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

For correspondence: Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net
Full list of author information is available at the end of the article.

не приносят своему носителю особых неприятностей и оказываются случайной находкой при операциях или обследовании по поводу других заболеваний или при аутопсии. Это могут быть доброкачественные, редко злокачественные опухоли, кисты, аномалии развития и др. Здесь уместно вспомнить бытующее крылатое выражение: «Здоровые люди — это недостаточно обследованные больные». Хотя эти формы патологии часто не являются следствием негативных влияний цивилизации, обнаружение их стало возможным именно благодаря ее успехам. Поэтому их правильнее было бы назвать условно болезнями современных высоких технологий, т.к. их возросшее «распространение» стало возможным благодаря внедрению современных неинвазивных диагностических технологий с высокой степенью разрешения (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография) и точных методов лабораторных исследований.

Наглядным примером подобной ситуации является резкое увеличение в последние годы количества случаев обнаружения дополнительных образований в различных органах при использовании указанных методов исследований. Это могут быть бессимптомные опухоли и опухолеподобные образования в щитовидной железе, легких, органах желудочно-кишечного тракта, почках, надпочечниках, матке, яичниках, большинство из которых при дальнейшем обследовании оказываются доброкачественными. Они получили наименование «инсиденталома» с присоединением названия органа, в котором были обнаружены, — «инсиденталома легкого», «инсиденталома щитовидной железы» и др. Например, при компьютерной томографии печени и желчевыводящих путей по поводу желчнокаменной болезни у больного случайно обнаруживают аденому или кисту надпочечника, или при элементарной пальпации шеи по поводу болей в шейном отделе позвоночника может быть случайно выявлен узел в щитовидной железе. В настоящее время инсиденталомы широко представлены практически во всех разделах клинической медицины.

Сам термин «инсиденталома» не несет смысловой нагрузки и лишь указывает, при каких обстоятельствах данное образование было выявлено. Происходит он от английского слова incident — «случайность», «случайное обстоятельство», «побочная линия», «эпизод» и латинского суффикса -ома, что указывает на опухоль, но не всегда, т.к. здесь могут оказаться и опухолеподобные образования, например кисты, аномалии развития. Дословный перевод этого термина звучит как «случайно обнаруженная опухоль» («случайнома»). Кстати, правильно читать и писать его следует «инсиденталома», а не «инциденталома», как делают многие клиницисты. В английском языке отсутствует буква и звук «ц». Применительно к надпочечникам это может быть ряд доброкачественных (аденома) и злокачественных опухолей (карцинома, лимфома), метастазы в надпочечник опухолей других локализаций, воспалительные (абсцесс, туберкулома), паразитарные заболевания (эхинококк), доброкачественные кисты, аномалии развития, последствия травм (гематома). Они в большинстве случаев не имеют отчетливых специфических клинических характеристик и случайно обнаруживаются средствами топической диагностики при обследовании больного по поводу другой, вненадпочечниковой патологии.

В прежние годы обнаружение опухолей и других образований в надпочечниках в силу особенностей их топографоанатомического расположения было возможно, когда они достигали значительных размеров, становились пальпируемыми и сопровождались компрессией окружающих структур (масс-эффект). Для гормоносекретирующих опухолей, даже небольших размеров, диагностика становилась осуществимой при наличии определенных характерных клинических синдромов и положительных результатах гормональных исследований. Бессимптомные, гормонально-неактивные опухоли и другие образования небольших размеров, а их оказалось значительное количество, оставались за пределами диагностических возможностей.

Появление в 60–70-х годах XX в. методик ультразвукового исследования, компьютерной, магнитно-резонансной томографии позволило детально изучить топографо-анатомические характеристики нормальных надпочечников и исходящих из них опухолей. Одной из первых работ подобного плана была публикация N. Karstaedt et al. [1] из Washington University Hospital в Сент-Луисе. Они впервые изучили 200 компьютерных сканограмм брюшной полости, чтобы определить, насколько эффективной могла бы быть эта методика для исследования нормальных и патологически измененных надпочечников. Выбирая оптимальные режимы исследования, они смогли идентифицировать и охарактеризовать надпочечники у 95 % обследованных. При использовании предшествующих методик визуализации это удавалось в половине случаев. Эта же группа авторов провела обследование 29 больных с известным диагнозом опухоли надпочечника и идентифицировала все новообразования, даже до 1 см. Хотя компьютерная томография в состоянии обнаружить нормальные и увеличенные надпочечники «безопасно, быстро и эффективно», было рекомендовано воздерживаться от окончательных суждений без подтверждения диагноза клиническими и лабораторными данными. Параллельно высказано мнение, что компьютерная томография может быть полезной в обнаружении ранее неизвестных, бессимптомных опухолей надпочечников или метастазов в них.

Практика показала, что количество подобных случаев неуклонно возрастает как при направленном исследовании надпочечников, так и при исследованиях по поводу других заболеваний, когда параллельно обнаруживались изменения в надпочечниках. В связи с этим следует ожидать изменения традиционного алгоритма подхода к этим опухолям: клиника — лабора-

торная диагностика — топическая диагностика с перемещением третьего этапа на первый. С этих позиций следует рассматривать возможности диагностики и необходимость лечения случайно обнаруженных бессимптомных опухолей надпочечников.

Официальная история представлений об инсиденталоме надпочечников короткая и насчитывает всего 39 лет. Пионерами разработки этого направления явились американские хирурги-эндокринологи Richard Prinz et al. [2] из Louiola University School of Medicine в Чикаго и G. Geelhoed, E. Dray [3] из George Washington University Hospital в Вашингтоне, которые в 1982 г. практически одновременно опубликовали работы с описанием двух серий больных с опухолями надпочечников, выявленных случайно при компьютерной томографии по поводу других заболеваний органов брюшной полости.

В первой статье был представлен опыт и анализ лечения 9 подобных больных. Во второй были обобщены тактические подходы и результаты лечения 20 больных с бессимптомными опухолями надпочечников без признаков гормональной активности. G. Geelhoed впервые употребил термин «инсиденталома надпочечника». Обе работы были опубликованы в журналах American Medical Association (JAMA) и Surgery. Оба автора 5 апреля 1982 г. одновременно представили свои материалы на Третьей ежегодной сессии Американской ассоциации эндокринных хирургов в Хьюстоне.

Под наблюдением R. Prinz находились 9 больных со случайно выявленными при компьютерной томографии бессимптомными опухолями надпочечников размерами от 1 до 4 см. У 8 из них была артериальная гипертензия. Все больные были подвергнуты тщательному клинико-лабораторному обследованию. Лишь в одном случае было обнаружено повышение содержания катехоламинов, что стало основанием для диагноза феохромоцитомы и прямым показанием для операции. В связи с опасением, что обнаруженные опухоли могли быть злокачественными, остальные больные были оперированы открытым методом из лапаротомного доступа. Патогистологические заключения были следующие: 4 доброкачественные адренокортикальные аденомы, 2 доброкачественные кисты, 1 липома, 1 феохромоцитома.

В качестве подзаголовка к своей статье R. Prinz написал: «Нужна ли операция?» Так как только у одного из восьми больных она оказалась необходимой. В связи с низким риском гиперсекреции и злокачественности автор предупреждает, что «...внимание в интерпретации клинической значимости этих опухолей и осторожность в выборе лечения необходимы». Он рекомендует проведение тщательного гормонального обследования и поиск возможной вненадпочечниковой злокачественной опухоли (метастаз?). Получив соответствующие результаты, можно индивидуализировать выбор метода лечения. В плане риска злокачественности R. Prinz считает минимальным размером опухоли, подлежащей операции, 3 см. Эти взгляды нашли подтверждение и получили развитие в многочисленных работах, опубликованных в последующие годы. Таким образом, R. Prinz предложил медицинскому сообществу новое «образование» (категорию) — случайно обнаруженные образования в надпочечниках (опухоли) и указал, каково должно быть отношение к ним клиницистов. Следует ли рассматривать их как носителей настоящей или будущей злокачественности или гормональной гиперсекреции, что требует агрессивного лечения (операция), или как случайные, радиологически обнаруженные неопасные находки, которыми можно пренебречь? Случайно обнаруженные образования в надпочечниках вскоре получат запоминающееся название (инсиденталома), которое часто порождает неопределенность и сомнения в их трактовке.

Работа G. Geelhoed была опубликована на несколько месяцев позднее, чем статья R. Prinz. Автор отметил, что в предшествующие годы в основном была возможность диагностировать опухоли надпочечников, сопровождавшиеся повышенной гормональной секрецией и соответствующими клиническими признаками. «Ограниченные возможности методик визуализации надпочечников обнаружить анатомический источник функциональных расстройств» являлись основным препятствием для лечения подобных больных. Разработка методов компьютерной томографии надпочечников имела следствием обратную проблему — обнаружение образований (в надпочечниках) с неизвестным или сомнительным клиническим значением. Компьютерная томография стала более надежной основой диагностики, чем клинические признаки или положительные лабораторные показатели. Автор представил результаты обследования и лечения 20 больных с опухолями надпочечников, обнаруженных при компьютерной томографии. Были проанализированы клиническая картина, радиологические характеристики и данные гормональных исследований. Только у одного пациента были обнаружены сомнительные признаки нарушения функции надпочечников. Девять человек были оперированы «исключительно на основании наличия ненормального изображения надпочечника» при КТ. В шести случаях имело место наличие доброкачественных образований, в основном адренокортикальных аденом или кист. В одном случае был удален нормальный надпочечник. У остальных двух больных были диагностированы метастазы рака легкого и у одного — внеорганная забрюшинная саркома. Таким образом, не было диагностировано ни одной гормоносекретирующей опухоли или первичного рака надпочечника. G. Geelhoed установил, что «...случайно обнаруженные только радиологическим путем опухоли надпочечников не содержали необходимой информации, а часто она была даже вредной».

G. Geelhoed не побоялся высказать опасение в связи с потенциальными рисками идентификации подобных бессимптомных опухолей. Он считал, что следует с осторожностью подходить к трактовке радиологических признаков обнаруженного образова-

ния в отсутствие достоверных клинических данных, иначе хирурги будут «оперировать тень». Далее он указывал, что в связи с возросшими возможностями визуализирующих методик хирурги столкнутся со все более возрастающим количеством обнаруживаемых в надпочечниках образований, и следует учитывать, что только наличие последних не является показанием для операции. Отсутствие у подобных больных гормоносекретирующих или первично злокачественных опухолей свидетельствовало, что они подвергались опасным травматическим вмешательствам без особых показаний. Несмотря на свои активные хирургические позиции, в данной ситуации он выступил как защитник надпочечных желез от ненужных операций по нечетким показаниям. В согласии с рядом положений, высказанных R. Prinz, G. Geelhoed также коснулся ряда идентичных вопросов, возникающих в связи с появлением растущего числа «немых» опухолей надпочечников (изменения алгоритмов диагностики, учет наличия клинической симптоматики, обоснование показаний для операции и др.).

G. Geelhoed первым предложил термин «инсиденталома надпочечника» для обозначения опухолей надпочечников и других образований, не обладающих клиническими признаками и случайно обнаруженных одним из методов топической диагностики. Поначалу он придавал этому обозначению некоторый оттенок сарказма и легкомыслия, так как касался он определения некоторых образований, не имеющих реальной клинической опасности. С течением времени это определение утвердилось в медицинской литературе и в медицинской речи, а ряд позиций относительно реального значения инсиденталом в клинической практике были пересмотрены. В дальнейшем роль и значимость этой проблемы нашли подтверждение в принятом в 2002 г. первом Руководстве американских клинических эндокринологов и эндокринных хирургов по ведению больных с инсиденталомами надпочечников [4].

Инсиденталома надпочечника получает «права гражданства» в медицине

Высокая частота обнаружения инсиденталом надпочечников, помимо общего «причинного фактора» — прогресса методов визуализации, возможно, обусловлена еще рядом моментов. Функция надпочечников реализуется путем протекания в них постоянных интенсивных процессов синтеза и метаболизма гормонов и многочисленных промежуточных соединений в сочетании с выраженными пролиферативными процессами в клетках. Следствием является нередкое образование скоплений клеток, обладающих более высоким потенциалом и формирующихся в последующем в аденомы или аденомоподобные образования. Правда, не всегда они характеризуются высокой активностью. Достигая определенных размеров, они становятся доступными для обнаружения средствами визуализации. Подобные процессы не происходят, например, в легких, печени, и количество обнаруживаемых в них образований — инсиденталом гораздо ниже. Следует также учесть, что надпочечники чаще, чем другие органы, оказываются в зоне визуализирующих исследований, проводимых по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, таза, позвоночника, забрюшинного пространства, органов грудной клетки. И наконец, однородная структура, четкие контуры надпочечников и их расположение в окружении однородной ретроперитонеальной клетчатки позволяют сравнительно легко фиксировать изменения их размеров, контуров, плотности, появление дополнительных образований.

Приступая к рассмотрению феномена «инсиденталома надпочечника», который реально возник, утвердился и продолжает расширяться на протяжении последних десятилетий, прежде всего следует определиться с понятием, что следует считать инсиденталомой надпочечника? Необходимо отметить, что уже при формулировке этого понятия существуют различные подходы и разночтения. Некоторые можно считать приемлемыми, другие — спорными, сомнительными. В частности, J. Lau et al. [5] считают, что «инсиденталома — это не столько обозначение заболевания, сколько находка, которая может быть или не быть заболеванием». Более конкретно высказываются J. Bertherat et al. [6]. Они указывают, что «инсиденталома — это образование в надпочечнике, неожиданно (случайно) обнаруженное при диагностической процедуре, которая выполняется безотносительно к нарушениям функций надпочечников или подозрению на их наличие». Примерно одинаково высказываются G. Mansmann et al. [7], которые рассматривают инсиденталомы надпочечников как «клинически немые (бессимптомные) образования, определяемые при диагностических процедурах по поводу других (ненадпочечниковых) заболеваний». W. Young et al. [8] предлагают рассматривать инсиденталому как «образование в надпочечнике более 10 мм в диаметре, обнаруженное при обследовании или лечении заболеваний (condition), не имеющих отношения к патологии надпочечников». Несколько иначе трактует это понятие D. Linos [9]. К инсиденталомам он относит «гормонально-неактивные опухоли, обнаруженные при УЗИ, КТ, МРТ случайно или в результате обследования по поводу болезни, потенциально связанной с патологией надпочечников». При таком подходе рассматриваются только гормонально-неактивные опухоли, хотя обнаруживаемые инсиденталомы могут быть и гормонопродуцирующими, и поиск приобретает частично направленный характер. В связи с расширением этого понятия D. Linos предлагает именовать их адреналомой. Очевидно, следует считать, что обнаружение опухоли у больного, например, с ожирением или артериальной гипертензией при возникновении подозрения о патологии надпочечников уже не является случайным, а имеет характер осознанного поиска возможной причины этих состояний в виде адреналовой патологии.

И наконец, не претендуя на оригинальность и исчерпывающее содержание, рискну предложить свое определение понятия «инсиденталома надпочечника». **Инсиденталома надпочечника — это сборная рабочая категория (группа), включающая различные формы патологии надпочечной железы, преимущественно неопластические, доброкачественные или злокачественные, с признаками гормональной активности или без них, а также образования воспалительного, инфекционного, паразитарного происхождения, последствия травм, аномалии развития, которые случайно обнаруживаются при обследовании больных по поводу вненадпочечниковых заболеваний**.

Больной с инсиденталомой надпочечника подлежит дальнейшему обследованию с целью верификации ее природы, определения клинического и морфологического диагноза, выработки лечебной тактики. Следует отметить, что большинство исследователей сходятся во мнении, что из категории инсиденталом следует исключать образования в надпочечниках, обнаруживаемые у лиц с онкологическим анамнезом или страдающих злокачественными опухолями на момент обследования. Другим критерием для отнесения обнаруженного образования к инсиденталоме считают его размеры свыше 10 мм.

Рассматривая многочисленные варианты трактовки этого понятия, следует указать, что оно не является обозначением определенной нозологической единицы, т.к. не содержит ни морфологических, ни клинических, ни каких-либо других характеристик выявленного образования, а лишь свидетельствует об обстоятельствах его обнаружения. Инсиденталома — это не диагноз, а сборное, временное, рабочее понятие, указывающее на наличие дополнительного образования в органе, в данном случае в надпочечнике. Здесь следовало бы указать еще на одну, по нашему мнению, несообразность. Некоторые хирурги, характеризуя диагнозы и виды операций, выполненных ими на надпочечниках, указывают, например: по поводу аденомы с клиникой синдрома Кушинга произведено столько-то операций, по поводу альдостеромы — столько-то, по поводу инсиденталомы — столько-то (?!). Возникает вопрос: какой вид патологии надпочечников скрывается за столь неопределенным понятием и следовало ли оперировать этого больного вообще? Указание хирурга, что он оперировал больного по поводу инсиденталомы, является свидетельством непрофессионализма, т.к. больной оперировался без клинического диагноза. Обнаружение инсиденталомы выдвигает перед клиницистом необходимость проведения дальнейших исследований — клинических, биохимических, гормональных, генетических с целью выяснения ее природы, установления клинического диагноза и определения тактических подходов.

Инсиденталомы надпочечников, как и других органов, находили и до появления работ R. Prinz и G. Geelhoed, но в силу несовершенства методов топической диагностики, отсутствия клинических характеристик и признаков гормональной активности это происходило редко и значительного внимания им не уделяли. Статистикой инсиденталом по данным аутопсий практически не занимался никто. До 1974 г. в литературе было описано 178 наблюдений случайно обнаруженных гормонально-неактивных опухолей надпочечников [10]. Современные статистики насчитывают многие сотни и тысячи случаев инсиденталом надпочечников, обнаруженных при обследованиях пациентов с различными формами вненадпочечниковой патологии, а также при проведении серийных аутопсий. До недавнего времени, точнее, до начала 80-х годов прошлого столетия инсиденталомы надпочечников являлись казуистическими находками при операциях на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, и то при условии, что они достигали определенных размеров. Образования до 10–20 мм, которые в настоящее время составляют большую часть инсиденталом, чаще всего вообще не обнаруживались и не регистрировались. С внедрением в клиническую практику методов УЗИ, КТ, МРТ обнаружение подобных образований в надпочечниках начало лавинообразно нарастать. По аналогии с известным определением синдрома аутоиммунного дефицита (AutoImmune Deficiency Syndrome — AIDS) в литературе появилось понятие другой эпидемии AIDS (Adrenal Incidentaloma Discovered Serendipitously), свидетельствующее об актуальности и значимости данной проблемы. За последние два десятилетия количество публикаций, посвященных инсиденталомам надпочечников, возросло в 30 раз.

Как свидетельствует опыт прошедших лет, инсиденталома надпочечников представляет серьезную клиническую проблему в связи с ее обширностью и распространенностью, наличием ряда диагностических проблем, отсутствием единых подходов к определению тактических принципов по отношению к подобной категории больных. От правильного решения этих вопросов нередко зависят здоровье и жизнь больного. Для их выяснения бывает необходимо привлечение усилий ряда специалистов и проведение сложных исследований с использованием современного оборудования. Помимо чисто медицинской проблемы, инсиденталомы надпочечников вызвали к жизни ряд организационных и экономических вопросов. Каждый случай обнаружения инсиденталомы требует решения об объеме исследований, необходимых для ее окончательной верификации. Стоимость пакета подобных мероприятий бывает довольно значительной. Столь же высокие суммы необходимы для оперативного лечения в случаях его необходимости. Сюда же следует добавить неоправданные риски осложнений и неблагоприятных исходов при оперативных вмешательствах, выполненных без достаточных показаний. При принятии решения о долгосрочном наблюдении больного также потребуются определенные усилия персонала, расходы для проведения контрольных обследований на этапах наблюдения. При нарастающем с каждым годом коли-

честве инсиденталом означенные расходы могут оказаться достаточно весомым грузом для бюджета здравоохранения.

Как часто встречаются инсиденталомы надпочечников?

Данные о распространенности инсиденталом надпочечников могут быть получены при анализе встречаемости их среди различных контингентов лиц, обследуемых по поводу вненадпочечниковой патологии. Другим источником подобной информации являются результаты аутопсий лиц, умерших от заболеваний ненадпочечникового генеза. Незначительная часть инсиденталом оказываются случайными находками при операциях по поводу заболеваний органов брюшной полости, малого таза, позвоночника. Можно ожидать, что результаты будут отличаться при использовании методик, обладающих различными разрешающими возможностями, зависеть от показаний, по которым проводилось исследование, от состояния, возраста, конституции больных, наличия сопутствующих заболеваний, квалификации исследователя.

Наиболее объективные данные о распространенности инсиденталом надпочечников, очевидно, могут быть получены при изучении материалов аутопсий. При анализе 25 серий [8], включавших сведения о 87 065 аутопсиях, инсиденталомы надпочечников были обнаружены в 6 % случаев. В сборной статистике из публикаций 13 авторов [11], где приводятся сведения о 71 206 аутопсиях, сообщается о 1441 (2,33 %) обнаруженной инсиденталоме надпочечников. Колебания показателей составили 1,05–8,7 % в разных сериях, причем в шести они были выше 3 %. Инсиденталомы регистрировались примерно одинаково часто: у женщин — 3,35 % и у мужчин — 3,7 %. Более четкие различия встречаемости наблюдались в различных возрастных группах.

По данным 57 262 аутопсий, приведенных в 6 публикациях, среди лиц, умерших до 30 лет, инсиденталомы обнаруживались в 0–0,06–0,09 % случаев (цифры соответствуют декадам): 30–59 лет — 1,31–2,71–3,55 %; 60–69 лет — 4,43 % и свыше 70 лет — 6,94 %. Гормонально-неактивные аденомы встречались чаще у лиц, страдавших при жизни сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией. Например, в серии [11] из 739 аутопсий всего было обнаружено 8,7 % несекретирующих аденом. В подгруппе умерших с нормальным при жизни артериальным давлением их было 7,9 %, у лиц с гипертензией — 12,4 %; среди страдавших сахарным диабетом — 16,5 %, без диабета — 7,7 %. Некоторые авторы указывают, что различия в частоте встречаемости инсиденталом надпочечников зависят от сложности дифференциации гиперплазии, гиперпластических узелков и аденом. Так, в публикации C. Reinhard [12] из 498 аутопсий наличие одиночных или множественных узелков было отмечено в 53,7 % случаев и аденом — в 5 %. Диаметр узелков колебался в пределах 0,3–8,0 мм, аденом — 3,2–28,0 мм. Дифференцировать их нередко приходилось по цитоархитектонике и отдельным клеточным характеристикам. Аденомы, как и множественные узелки, чаще наблюдались у больных с гипертензией.

Наиболее крупную объединенную статистику частоты инсиденталом надпочечников по данным аутопсий представили M. Sharlock et al. [13]. В ней содержатся данные 23 авторов, собранные в течение 1941–1999 гг. Из 538 652 вскрытий инсиденталомы надпочечников были выявлены в 3,22 % случаев (0,03–15,5); причем в 8 работах этот показатель был выше 5 %. Однако в крупнейшей статистике в этой серии [14], которая включала данные 321 847 аутопсий, выполненных в 1973–1984 гг., частота инсиденталом надпочечника составила 0,03 %. Отмечено возрастание этого показателя в зависимости от возраста. Из 101 выявленной инсиденталомы 25 % были в возрастной группе до 50 лет, и 75 % — свыше 50 лет.

Показатели частоты прижизненно обнаруживаемых инсиденталом отличаются колебаниями в довольно широком диапазоне по причинам, изложенным выше. Так, японские исследователи [15] при проведении 41 357 ультразвуковых исследований органов брюшной полости и забрюшинного пространства у лиц, 80 % которых были в возрасте 40–59 лет, обнаружили 43 (0,1 %) «ненормальные находки»; с помощью последующей компьютерной томографии — еще у 12 (0,029 %) больных. Распространенность инсиденталом надпочечников при направленном обследовании с помощью УЗИ специально отобранных контингентов больных отчетливо возрастает. Так, среди 1500 лиц с повышенным артериальным давлением было обнаружено 8 (0,6 %) инсиденталом [16].

В ранних работах [17, 18] после введения в практику КТ, в 1982–1986 гг., частота обнаружения инсиденталом надпочечников оставалась невысокой и колебалась в пределах 0,6–0,7 %. В одной серии [17] в результате 2200 исследований было обнаружено 14 (0,63 %) инсиденталом, во второй из 1200 — 88 (0,73 %). Это связывалось с несовершенством моделей первых аппаратов для КТ, трудностями дифференциации аденом малых размеров, отсутствием квалифицированных кадров. В последующие годы частота обнаружения инсиденталом резко возрастала и приблизилась к таковой при аутопсиях; 1,92–2,1–2,27 % (из общего количества 84 451 КТ) [19–21]. В отдельных работах эти показатели возрастали до 4,4 % [22] и даже до 5,05 % [23]. Правда, в первое исследование были включены лица старше 50 лет, у которых эта патология встречается чаще.

В отмеченном выше обзоре M. Scharlock [13] приводятся данные 12 авторов, опубликованные в 1982–2019 гг., включающие опыт 268 346 компьютерных томографий надпочечников. Обращает на себя внимание возрастающая роль этой методики в клинике. Если в 1982–1994 гг. было произведено 79 915 КТ, то в 2006–2019 гг. — 188 431, т.е. в 2,35 раза больше. Возрастало также количество выявляемых инсиденталом надпочечников. В первом периоде их было обнаружено 417 (0,52 %) при колебаниях в отдельных сериях 0,28–

1,85 %. Во втором периоде эти величины равнялись 5749 (3,05 %) и 1,0–5,06 % соответственно. Возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении инсиденталом надпочечников практически такие же, как у компьютерной томографии. Преимуществами магнитно-резонансной томографии являются более точная дифференциация доброкачественных и злокачественных новообразований, отсутствие лучевой нагрузки.

Распространенность инсиденталом надпочечников отличается высокой вариабельностью в различных когортах обследованных лиц с учетом возраста, пола, локализации, размеров и природы обнаруживаемых образований. Анализ характеристик инсиденталом надпочечников по возрасту, полу, локализации свидетельствует, что встречаются они практически в любом возрасте. По данным 41 публикации [13], инсиденталомы надпочечников наблюдались у пациентов в возрасте от 10 до 83 лет, преимущественно в 50–70 лет. Средний возраст обследованных больных равнялся 57,5 года. Соотношение женщин и мужчин в отдельных сериях колебалось в пределах 0,7–2,7. Размеры обнаруживаемых образований равнялись 10–230 мм, в среднем составляя 30 мм. Обращает на себя внимание довольно нередкое обнаружение двусторонних инсиденталом, что наблюдалось в 21 серии из 41. Например, в трех из них, насчитывающих свыше 1000 обследованных лиц каждая (всего 3597), были обнаружены двусторонние инсиденталомы в 473 (13,1 %) случаях [24–26].

Примерно аналогичные данные приводят L. Barzon et al. [11], которые подвергли анализу публикации 26 авторов, включающие сведения о 3868 больных с инсиденталомами надпочечников, выявленными с помощью компьютерной томографии, и представили ряд их характеристик. Наиболее часто они обнаруживались в пятой — седьмой декаде жизни, средний возраст носителей адреналовых инсиденталом составлял 55 лет без особых различий в отдельных возрастных группах. Дополнительные образования в надпочечниках чаще встречались у женщин, чем у мужчин. Соотношение женщин и мужчин в 13 сериях наблюдений равнялось 1,3–1,5 и в двух достигало даже 2,5. Адренокортикальный рак чаще, чем доброкачественные опухоли, встречался в более молодом возрасте и у мужчин. Соотношение женщины/мужчины в семи сериях наблюдений равнялось 0,5 для злокачественных опухолей и 1,7 — для доброкачественных. В правом надпочечнике инсиденталомы обнаруживались в 50–60 % случаев, в левом — в 30–40 %, двусторонние — в 10–15 %. Различия локализации инсиденталом в некоторой степени можно объяснить тем, что часть из них обнаруживаются при ультразвуковом исследовании, которое менее эффективно в выявлении левого надпочечника. В группах лиц, обследованных с помощью компьютерной томографии, и в сериях аутопсий эти различия нивелируются. Средние размеры инсиденталом, определяемых при компьютерной томографии, в большинстве рассматриваемых серий равнялись 3,0–3,5 см, хотя в 5 достигали 4,1–5,9 см. Следует отметить, что размеры образований, которые обнаруживаются при компьютерной томографии, как правило, бывают меньше по сравнению с истинными удаленными во время операции опухолями. Подобная корреляция достигает 15–18 % со знаком «плюс» в сторону истинных величин.

Инсиденталома надпочечника как злокачественная опухоль известна в двух вариантах — первичный рак коры надпочечника/злокачественная феохромоцитома и метастаз(ы) злокачественных опухолей других локализаций в надпочечник. Первичный рак надпочечника — очень редкая, крайне агрессивная опухоль (1–2 случая на 1 миллион населения), редко гормонально-активная, диагностируется в большинстве случаев, когда достигает больших размеров, и среди инсиденталом составляет 2–8 %.

Метастазы в надпочечник встречаются нередко. Надпочечник как объект метастазирования занимает четвертое место среди других органов. Наиболее часто первичными опухолями, метастазирующими в надпочечник, являются злокачественные опухоли легкого, молочной железы, печени, кожная меланома, опухоли почки, предстательной железы, органов желудочно-кишечного тракта [13, 27, 28].

Частота обнаружения инсиденталом у этих категорий больных выше, чем в общей популяции. Она достигала в отдельных сериях наблюдений 4,0–4,4 %, тогда как для лиц без онкологического анамнеза не превышала 0,42 %. У подобных категорий лиц с онкологическим анамнезом риск, что обнаруженное образование является метастазом, очень высокий и достигает 45–73 % [7, 11, 29, 30]. Степень риска возрастает по мере увеличения размеров выявленной находки, т.е. чем она больше, тем вероятнее, что она является первичной карциномой или метастазом. В одном из первых руководств, посвященных инсиденталомам надпочечников [4], отмечается, что риск их злокачественности возрастает по мере увеличения размеров обнаруженного образования. Крайне низким он бывает в инсиденталомах до 3 см и достигает значительных величин при их размерах свыше 6 см. Большинство исследователей не считают возможным расценивать как инсиденталомы образования, случайно выявленные у онкологических больных или оперированных в прошлом (онкологический анамнез). Их считают закономерным признаком распространения опухоли, обнаруженной в процессе рутинного обследования или с целью определения распространенности рака, и рассматривают их как закономерные находки.

Инсиденталомы надпочечников в большинстве случаев являются доброкачественными, функционально-неактивными аденомами. Далее по частоте следуют опухоли, обладающие субклинической и клинически явной гормональной гиперсекрецией (синдром Кушинга, феохромоцитома, альдостерома, андростерома). Определенную часть составляют первичные зло-

качественные опухоли и метастазы в надпочечник(и) опухолей других локализаций. Помимо этого, бывает широко представлен спектр относительно редких образований и опухолей надпочечников (липомы, миелолипомы, гемангиомы, кисты, лимфомы, воспалительные опухоли, гематомы и др.). И наконец, в качестве инсиденталом могут фигурировать изображения опухолей или опухолеподобных образований, исходящие из других органов или структур брюшной полости и забрюшинного пространства, расположенные в непосредственной близости к надпочечникам. Столь широкий спектр заболеваний надпочечников, которые скрываются под маской случайно обнаруженной инсиденталомы, выдвигает перед клиницистом задачу их идентификации (установление клинического и по возможности морфологического диагноза) и определения тактических подходов, но это уже, как говорили братья Стругацкие, совсем другая история.

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

Список литературы

1. Karstaedt N., Sagel S., Stanley R., Melson G.L., Levitt R.G. Computed tomography of the adrenal gland. 1978. 129 (3). 723-730. https://doi.org/10.1148/129.3.723

2. Prinz R.A., Brooks M.H., Churchill R., Graner G.L. et al. Incidental Asymptomatic Adrenal Masses Detected by Computed Tomographic Scanning: Is Operation Required? JAMA. 1982. 248 (6). 701-704. doi: 10.1001/jama.1982.03330060041031

3. Geelhoed G.W., Druy E.M. Management of the adrenal "incidentaloma". Surgery. 1982. 92 (5). 866-74. PMID: 7135206.

4. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002. 19 (2). 1-25. PMID: 14768652.

5. Lau J., Balk E., Rothenberg M. Management of clinically inapparent adrenal mass. Evid. Rep. Technol. Asses. (Sum). 1992. 156. 1-5.

6. Bertherad J., Monsier-Rudar H., Bertagna X. Adrenal incidentaloma. Current Opinion in Oncology. 2002. 14. 58-63.

7. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr. Rev. 2004. 25 (2). 309-40. doi: 10.1210/er.2002-0031.

8. Young W.F. Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N. Engl. J. Med. 2007. 356 (6). 601-10. doi: 10.1056/NEJMcp065470.

9. Linos D. Clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma or Adrenaloma). Adrenal glands. Diagnostic aspects and surgical therapy. Berlin: Springer, 2005. 241-250.

10. Lewinsky B.S., Grigor K.M., Symington T., Neville A.M. The clinical and pathologic features of "non-hormonal" adrenocortical tumors. Report of twenty new cases and review of the literature. Cancer. 1974. 33 (3). 778-90. doi: 10.1002/1097-0142 (197403)33. 3<778. aid-cncr2820330325>3.0.co. 2-t.

11. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur. J. Endocrinol. 2003. 149 (4). 273-85. doi: 10.1530/eje.0.1490273.

12. Reinhard C., Saeger W., Shulbert B. Adrenocortical nodules in postmortem series, Development functional significance and differentiation from adenoma. General Diagnostic Pathology. 1996. 14. 203-208.

13. Kelsall A., Iqbal A., Newell-Price J. Adrenal incidentaloma: cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. Gland Surg. 2020. 9 (1). 94-104. doi: 10.21037/gs.2019.11.19.

14. Kobayashi S., Iwase H., Matsuo K., Fukuoka H., Ito Y., Masaoka A. Primary adrenocortical tumors in autopsy records — a survey of "Cumulative Reports in Japan" from 1973 to 1984. Jpn. J. Surg. 1991. 21 (5). 494-8. doi: 10.1007/BF02470984.

15. Masumori N., Adachi H., Noda Y., Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. Urology. 1998. 52 (4). 572-6. doi: 10.1016/s0090-4295 (98)00277-5.

16. Klüglich M., Duelli R., Zoller W.G., Middeke M. Ultrasound of incidental tumors of the adrenal gland and endocrine hypertension. Bildgebung. 1993. 60 (3). 144-6. (in German). PMID: 8251737.

17. Glazer H.S., Weyman P.J., Sagel S.S., Levitt R.G., McClennan B.L. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. AJR Am. J. Roentgenol. 1982. 139 (1). 81-5. doi: 10.2214/ajr.139.1.81.

18. Belldegrun A., Hussain S., Seltzer S.E., Loughlin K.R., Gittes R.F., Richie J.P. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. Surg. Gynecol. Obstet. 1986. 163 (3). 203-8. PMID: 3750174.

19. Davenport E., Lang-Ping Nam P., Wilson M., Reid A., Aspinall S. Adrenal incidentaloma: management in British district general hospital. Postgrad. Med. 2014. 90 (1065). 565-369. http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132386

20. Maher D.I., Williams E., Grodski S., Serpell J.W., Lee J.C. Adrenal incidentaloma follow-up is influenced by patient, radiologic, and medical provider factors: A review of 804 cases. Surgery. 2018. 164 (6). 1360-1365. doi: 10.1016/j.surg.2018.07.011.

21. Taya M., Paroder V., Bellin E., Haramati L.B. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. Eur. Radiol. 2019. 29 (11). 6245-6255. doi: 10.1007/s00330-019-06202-y.

22. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G., Sperone P., Novello S., Berruti A., Borasio P. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J. Endocrinol. Invest. 2006. 29. 298-302. https://doi.org/10.1007/BF03344099

23. Song J.H., Chaudhry F.S., Mayo-Smith W.W. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am. J. Roentgenol. 2008. 190 (5). 1163-8. doi: 10.2214/AJR.07.2799.

24. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G., Osella G., Masini A.M., Alì A., Giovagnetti M. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. 85 (2). 637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372.

25. Kasperlik-Załuska A.A., Otto M., Cichocki A., Rosłonowska E., Słowińska-Srzednicka J., Jeske W., Papierska L., Zgliczyński W. Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients. Horm. Metab. Res. 2008. 40 (5). 338-41. doi: 10.1055/s-2008-1073167.

26. Kong S.H., Lee S.Y., Shin C.S., Kim S.W., Kim S.Y. Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice. Eur. J. Endocrinol. 2017. 177 (6). 475-483. doi: 10.1530/EJE-17-0372.

27. Nieman L.K. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. 95 (9). 4106-13. doi: 10.1210/jc.2010-0457.

28. Cyranska-Chyrek E., Szczepanek-Parulska E., Olejarz M., Ruchala M. Malignancy Risk and Hormonal Activity of Adrenal Incidentalomas in a Large Cohort of Patients from a Single Tertiary Reference Center. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019. 16 (10). 1872. doi: 10.3390/ijerph16101872.

29. Herrera M.F., Grant C.S., van Heerden J.A., Sheedy P.F., Ilstrup D.M. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery. 1991. 110 (6). 1014-21. PMID: 1745970.

30. Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D., Campbell K.K., Carney J.A., Godley P.A., Harris E.L. et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann. Intern. Med. 2003. 138 (5). 424-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013.

Получено/Received 22.12.2020
Рецензировано/Revised 28.01.2021
Принято в печать/Accepted 10.02.2021

Information about author
Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net

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.

S.I. Rybakov
Washington, DC, USA

Adrenal incidentaloma: what is it? Review 1

Abstract. A review of the literature and the author's own reflections are devoted to the issues of detecting various forms of pathology, which, being often benign, could exist for a long time, if not all life. The author proposes a definition of the term. Adrenal incidentaloma is a combined working category (group) that includes various forms of adrenal pathology, mainly neoplastic, benign or malignant, with or without signs of hormonal activity, as well as formations of inflammatory, infectious, parasitic origin, the consequences of trauma, developmental abnormalities that are found accidentally when examining patients for extra-adrenal diseases. The epidemiological aspects of the adrenal incidentalomas are considered. Basically, these are tumors of the adrenal cortex or medulla, tumor-like formations (cyst, inflammatory "tumor", hematoma). Adrenal incidentalomas are accidentally found during examination of persons with diseases of the gastrointestinal tract, retroperitoneal space, kidneys, spine, chest, and small pelvis. Another source of adrenal incidentaloma detection is autopsy systemic data and, rarely, abdominal surgeries. The prevalence of adrenal incidentalomas reaches 2–6 %. The most objective data can be obtained from autopsy materials. The frequency of adrenal incidentalomas found *in vivo* depends on the type of imaging techniques used (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging), age, features of the surveyed populations, the presence of concomitant diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, etc.), and the qualifications of the researcher. Recently, clinical guidelines proposing a diagnostic and therapeutic algorithm have been published to help in clinical practice; however, several areas are still debatable and require further studies.
Keywords: adrenal incidentaloma; prevalence; diagnosis

Рибаков С.Й.
м. Вашингтон, США

Інсиденталома надниркової залози: що це таке? Частина 1

Резюме. Огляд літератури та власні роздуми автора присвячені питанням виявлення різних форм патології, які, будучи часто доброякісними, могли б існувати тривалий час, якщо не все життя. Автором пропонується визначення терміна. Інсиденталома надниркової залози — це збірна робоча категорія (група), що містить різні форми патології надниркової залози, переважно неопластичні, доброякісні або злоякісні, з ознаками гормональної активності або без них, а також утворення запального, інфекційного, паразитарного походження, наслідки травм, аномалії розвитку, які випадково виявляються при обстеженні хворих із приводу позанаднирникових захворювань. Розглядаються епідеміологічні аспекти інсиденталом надниркової залози. В основному це пухлини коркової або мозкової речовини надниркових залоз, пухлиноподібні утворення (кіста, запальна пухлина, гематома). Інсиденталоми надниркових випадково виявляються при обстеженні осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, заочеревинного простору, нирок, хребта, грудної клітки, малого таза. Іншим джерелом виявлення інсиденталом надниркових є системні дані автопсії та рідко — операції на органах черевної порожнини. Поширеність інсиденталом надниркових досягає 2–6 %. Найбільш об'єктивні дані можуть бути отримані за матеріалами автопсії. Частота прижиттєво виявлених інсиденталом надниркових залоз залежить від типу використовуваних візуалізуючих методик дослідження (ультразвукової, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії), віку, характеру обстежуваних контингентів осіб, наявності супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та ін.), кваліфікації дослідника. Нещодавно опубліковані клінічні настанови, які пропонують діагностичний та терапевтичний алгоритм, що може допомогти в клінічній практиці, однак низка аспектів цієї проблеми все ще залишаються дискусійними і потребують подальших досліджень.
Ключові слова: інсиденталома надниркової залози; частота; діагностика

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.379-008.64-085 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230572*

Яргин С.В.
Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Раннее назначение инсулина при сахарном диабете 2-го типа: плюсы и минусы

Резюме. *Своевременное назначение инсулина позволяет быстро нормализовать уровень гликемии. Показания к ранней инсулинотерапии возникают при дефиците инсулина, часто у молодых пациентов с низкой массой тела; у пожилых больных с саркопенией, хроническими инфекциями; при ранней манифестации микроангиопатических осложнений; при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией. Адекватная инсулинотерапия уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, другие ткани и органы от повреждения. Вместе с тем имеется мнение, что ввиду неблагоприятных эффектов экзогенного инсулина и внедрения новых сахароснижающих препаратов инсулинотерапию нужно начинать как можно позже. К нежелательным эффектам относятся риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждается сочетание инсулинотерапии с другими сахароснижающими препаратами. Отмечается тенденция увеличения с возрастом целевых уровней гликемии. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу. Тяжелая гипергликемия и другие нежелательные эффекты более вероятны при неадекватной инсулинотерапии. В частности, прибавка веса возможна при использовании смесей инсулинов длительного и короткого действия. Отмечена корреляция сахароснижающего эффекта экзогенного инсулина с увеличением массы тела. В свою очередь, тяжелая гипогликемия связана с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, аритмией и другими осложнениями. Наконец, инсулинотерапия сопряжена с рядом неудобств, особенно для пожилых пациентов.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа; гликемический контроль; инсулинотерапия*

Своевременное назначение инсулина при сахарном диабете (СД) 2-го типа позволяет быстро нормализовать уровень глюкозы. Адекватная инсулинотерапия уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, сосуды, другие ткани и органы от повреждающего действия гипергликемии [1–3]. Имеются данные в пользу восстановления функции бета-клеток в условиях инсулинотерапии [4, 5]. Экзогенный инсулин замедляет прогрессирование СД 2-го типа [3, 6], снижает риск осложнений, улучшает перфузию миокарда [2]. Сообщалось, что ранняя инсулинотерапия может привести к ремиссии СД, которая продолжается после отмены инсулина [3–5]. Медикаментозная стимуляция секреции инсулина может со временем привести к снижению функции бета-клеток. Помимо инсулина, со стимуляцией бета-клеток не связано действие следующих препаратов: метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГКТ-2), тиазолидиндионы, акарбоза. Имеются экспериментальные данные в пользу того, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) способствуют сохранению бета-клеток, их пролиферации или неогенезу, но прямые доказательства клинически значимого эффекта у человека отсутствуют. В то же время длительная стимуляция может приводить к дисфункции бета-клеток (ссылки в обзоре) [7].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

For correspondence: Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 (495) 951-67-88.

Инсулинотерапию обычно рекомендуют, если режим питания, образ жизни и прием пероральных сахароснижающих препаратов не позволяют достичь целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [8–12]. Инсулин назначают в момент постановки диагноза СД при тяжелой гипергликемии со значительным дефицитом инсулина (кетоз, снижение массы тела) и выраженной симптоматикой [3]. Показания к ранней инсулинотерапии возникают при дефиците инсулина, часто у молодых пациентов с низкой массой тела; у пожилых больных с саркопенией, кахексией, хроническими инфекциями; при ранней манифестации микроангиопатических осложнений; при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией (слабость, инфекции, кожные заболевания, эректильная дисфункция, никтурия). Концепция раннего старта инсулинотерапии с целью защиты бета-клеток и достижения ремиссии набирает популярность [1, 2]. Вместе с тем существует точка зрения, что ввиду побочных эффектов инсулинотерапии и появления новых эффективных сахароснижающих препаратов инсулин при СД 2-го типа нужно назначать как можно позже [13].

В условиях инсулинотерапии, особенно у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, повышен риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу (ссылки в обзоре) [7]. Тяжелая гипергликемия и другие нежелательные эффекты более вероятны при неадекватной инсулинотерапии. В частности, прибавка веса возможна при использовании смесей инсулинов длительного и короткого действия [3]. Отмечена корреляция сахароснижающего эффекта экзогенного инсулина с увеличением массы тела [14]. В исследовании, сравнившем инсулин и ингибиторы ДПП-4 как варианты терапии второй линии, инсулинотерапия была ассоциирована с увеличением веса, общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском гипогликемии [15]. В свою очередь, тяжелая гипогликемия связана с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, аритмией и другими осложнениями [1]. Наконец, инсулинотерапия сопряжена с рядом неудобств, особенно для пожилых пациентов. Надежды на будущее возлагаются на сенсорные дозаторы с системой регулирования гликемии. Дозаторы (инсулиновые помпы) — актуальная тема [16], которая выходит за рамки настоящего обзора.

Базальный инсулин часто добавляют к пероральным сахароснижающим препаратам. При отсутствии противопоказаний прием метформина можно продолжать вместе с препаратами инсулина [1]. Считается рациональным добавление инсулина к комбинации метформина с агонистами рецепторов ГПП-1 ввиду комплементарности эффектов [2]. Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и общество кардиологов (ESC) недавно расширили показания к использованию агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГКТ-2 [7, 9]. Согласно систематическому обзору [17], комбинация препаратов инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1 эффективна и безопасна. К ее преимуществам относят сравнительно низкий риск гипогликемии, малые дозы инсулина, высокий комплайенс. Эффективность гликемического контроля с помощью комбинации базального инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1 примерно соответствовала таковой базального и прандиального инсулинов, однако преимуществом первой комбинации является снижение массы тела. Согласно обзору и метаанализу, базальный инсулин в сочетании с агонистами рецепторов ГПП-1 имеет преимущество также ввиду уменьшения риска гипогликемических состояний [18].

При повышении уровня HbA1c важно своевременно начать инсулинотерапию с целью защиты бета-клеток от липо- и глюкозотоксичности. В частности, для этого применяются сочетания препаратов инсулина с агонистами рецепторов ГПП-1: гларгин и ликсисенатид или деглюдек и лираглутид. В сравнении с отдельными компонентами эти сочетания характеризовались сходной или более высокой эффективностью, комплайенсом и безопасностью (наряду с некоторым увеличением массы тела) [19]. Как уже отмечалось, инсулин дает возможность гибкого и эффективного контроля гликемии. Механизмы действия инсулина и ингибиторов НГКТ-2 комплементарны; сообщалось, что последние повышают чувствительность тканей к инсулину. Согласно метаанализу, эта комбинация эффективно снижает уровень HbA1c и массу тела [20].

Прогноз СД в значительной мере определяется сердечно-сосудистой патологией. В исследовании UGDP продолжительностью 13 лет участвовали 600 пациентов с СД 2-го типа. Различий по заболеваемости инфарктом миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности между группами больных не выявлено [21]. В исследовании DIGAMI инсулин снижал смертность больных с СД 2-го типа после перенесенного инфаркта миокарда. В DIGAMI 2 было уточнено, что при одинаковом уровне гликемического контроля инсулин не имеет преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами. В то же время выявлена связь уровней глюкозы и HbA1c со смертностью больных СД 2-го типа после инфаркта миокарда [22].

В исследовании ORIGIN продолжительностью 6,2 года были задействованы 12 537 пациентов (12 % с предиабетом, 88 % с недавно диагностированным СД 2-го типа). Опытная группа получала инсулин гларгин, контрольная группа — стандартную терапию. Между группами не было выявлено различий по об-

щей смертности и сердечно-сосудистым конечным точкам. Среди пациентов с предиабетом в группе инсулинотерапии была снижена частота прогрессирования в манифестный СД одновременно с повышением массы тела и учащением эпизодов тяжелой гипергликемии. Последняя, в свою очередь, ассоциирована с риском сердечно-сосудистых осложнений (смерть при явлениях аритмии) [23]. Согласно ретроспективному анализу данных ORIGIN, риск сердечно-сосудистых конечных точек в группе инсулинотерапии оказался ниже, чем в контрольной группе [24]. В исследовании UKPDS продолжительностью 10 лет [25] интенсивный гликемический контроль (ИГК) с помощью инсулина сопровождался снижением HbA1c и прибавкой массы тела. ИГК снижал риск инфаркта миокарда к концу исследования на 21 %. При ретроспективном анализе данных UKPDS в группе ИГК отмечено снижение смертности [26]. Исследование также подтвердило профилактический эффект ИГК против микрососудистых осложнений [25, 26].

Более поздние исследования ACCORD, ADVANCE и VADT не выявили статистически достоверного снижения смертности и риска макроангиопатических осложнений СД 2-го типа под действием ИГК, а в исследовании ACCORD в условиях ИГК отмечено достоверное повышение сердечно-сосудистой и общей смертности. Во всех названных исследованиях среди средств ИГК использовался инсулин [27–29]. Аналогичные результаты получены также в других исследованиях [30]. Как отмечалось выше, снижение смертности под воздействием ИГК зафиксировано в UKPDS. Однако ADVANCE, ACCORD и VADT включали больных в среднем старшего возраста, с большей длительностью СД; вероятно, их контингент лучше соответствовал генеральной совокупности пациентов с СД 2-го типа. Результаты трех более поздних исследований актуальнее в связи с использованием современной терапии. Что касается микроангиопатических осложнений, то в ACCORD, ADVANCE и VADT отмечено замедленное прогрессирование альбуминурии в условиях ИГК (в ACCORD статистическая достоверность исчезла под конец исследования). ИГК снижал частоту нефропатии в ADVANCE, но не влиял на заболеваемость ретинопатией. Согласно ретроспективному анализу данных ADVANCE, в группе ИГК отмечено снижение частоты нефропатии (но не смертности вследствие нее). Ввиду малого числа случаев выраженной нефропатии к этим данным предлагалось относиться с осторожностью; различия могли быть связаны со сравнительно низким артериальным давлением в группе ИГК. В исследовании ACCORD имелись достоверные различия между группами ИГК и стандартного гликемического контроля по частоте ампутаций, периферической нейропатии, снижению остроты зрения и операций по поводу катаракты. Однако, как уже отмечалось, смертность в ACCORD была выше в группе ИГК [7, 29].

Известно, что ИГК сопровождается риском гипогликемии и другими побочными эффектами, снижением качества жизни многих больных и значительными затратами. Предполагается, что около 20 % пациентов с СД 2-го типа получают ненужное им лечение, в частности, излишне интенсивную инсулинотерапию, ассоциированную с риском гипогликемии [31]. Существует мнение, что связанные с ИГК риски могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения возраста и длительности СД. ИГК может быть показан у относительно молодых больных СД 2-го типа, тогда как пациентам старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы [32, 33].

Средний возраст и продолжительность жизни пациентов с СД 2-го типа увеличиваются; вместе с возрастом нарастают риски осложнений, в том числе связанные с гипогликемией. Предложены рекомендации по менеджменту СД 2-го типа в пожилом возрасте [8, 34]. По поводу инсулинотерапии отметим следующее: препараты инсулина назначают при невозможности достигнуть целевых уровней с помощью двух- или трехкомпонентных схем. Добавление инсулина гларгин к пероральной терапии улучшает гликемический контроль и снижает риск гипогликемии по сравнению с усиленной неинсулиновой терапией (например, метформин плюс глибенкламид) [35]. Гларгин и детемир примерно одинаково эффективны у молодых и пожилых пациентов; их применение сопровождается низкой частотой гипогликемии (подробности в обзоре) [34]. Известно, что тяжелая гипогликемия у лиц пожилого возраста сопряжена с риском церебральных и сердечно-сосудистых осложнений, в особенности при наличии атеросклероза.

Общая астенизация и саркопения нередки в пожилом возрасте. Саркопения ассоциирована с инсулинорезистентностью, низкой физической активностью и психосоциальными проблемами. Саркопения может наблюдаться при кахексии или сочетаться с ожирением. Инсулин обладает анаболическим действием и усиливает синтез белков, что оправдывает его назначение при саркопении и кахексии. Иногда приходится балансировать между рисками, связанными с гипогликемией и нехваткой в организме инсулина. Отмечалось, что пожилые пациенты по сравнению с молодыми получают меньше пользы от метформина, а также от ингибиторов НГКТ-2 и агонистов ГПП-1, которые снижают массу тела [3, 34]. Согласно метаанализу, минимум смертности при СД 2-го типа наблюдается при значениях индекса массы тела 28–30 кг/м^2, что трактуется как лишний вес [36]. Предполагается, что у пожилых пациентов снижение массы тела под воздействием лекарственных средств не увеличивает ожидаемую продолжительность жизни [3]. Особое значение в пожилом возрасте имеют артериальная гипертензия и дислипидемия. Инсулинотерапия в пожилом возрасте требует индивидуального подхода. Как правило, предпочтительны относитель-

но простые схемы, в особенности при коморбидности и общей слабости. Целевые уровни HbA1c и глюкозы определяются с учетом возраста, показателей физического и психического здоровья, сопутствующих заболеваний и социально-экономических условий. Отмечена тенденция увеличения с возрастом индивидуальных целевых уровней вплоть до рекомендаций гликемического контроля только при наличии связанных с гипергликемией симптомов [11].

Заключение

Своевременное назначение инсулина при СД 2-го типа делает возможным эффективный гликемический контроль, снижение липо- и глюкозотоксичности, а также защиту бета-клеток. Не исключено, что стимулирующие секрецию инсулина препараты рано или поздно способствуют нарушению функции бета-клеток. Помимо инсулина, со стимуляцией бета-клеток не связано действие следующих лекарственных средств: метформин, игибиторы НГКТ-2, тиазолидиндионы, акарбоза.

Выделяют следующие группы показаний к раннему назначению инсулина при СД 2-го типа: впервые выявленный СД с выраженной гипергликемией и клинической симптоматикой, значительным дефицитом инсулина, невозможность поддержания целевого уровня HbA1c, в особенности при наличии осложнений диабета, хронических инфекций, саркопении или другой сопутствующей патологии, на которую можно воздействовать с помощью инсулина. Наконец, показания возникают при острых заболеваниях, тяжелых инфекциях, хирургических операциях.

К нежелательным эффектам инсулинотерапии относятся гипогликемия и прибавка массы тела. Гиперинсулинемия может способствовать дислипидемии и атеросклерозу. По мере увеличения возраста связанные с ИГК риски могут превысить ожидаемый полезный эффект. Проведение ИГК имеет смысл у относительно молодых больных СД 2-го типа, тогда как пациентам старшего возраста с латентной или явной сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы. Очевидно, подход должен быть индивидуальным, с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов.

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

Список литературы

1. Hanefeld M., Fleischmann H., Siegmund T., Seufert J. Rationale for timely insulin therapy in type 2 diabetes within the framework of individualised treatment: 2020 update. Diabetes Ther. 2020. 11(8). 1645-66. doi: 10.1007/s13300-020-00855-5.

2. Owens D.R. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. Diabetes Technol. Ther. 2013. 15(9). 776-85. doi: 10.1089/dia.2013.0081.

3. Gendeleka G.F., Gendeleka A.N. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020. 16(1). 86-91. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130.

4. Ferrannini E., Mari A. β-Cell function in type 2 diabetes. Metabolism. 2014. 63(10). 1217-27. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.012.

5. Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet. 2008. 371(9626). 1753-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.

6. Pistrosch F., Kohler C., Schaper F. et al. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2013. 50(4). 587-95. doi: 10.1007/s00592-012-0451-9.

7. Jargin S.V. Some aspects of the drug therapy of type 2 diabetes mellitus in overweight patients. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2019. 15(5). 410-8. (in Russian). doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180046.

8. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018. 41(12). 2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

9. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.

10. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C., D'Alessio D.A., Davies M.J. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020. 43(2). 487-493. doi: 10.2337/dci19-0066.

11. Riddle M.C., Gerstein H.C., Holman R.R., Inzucchi S.E., Zinman B., Zoungas S., Cefalu W.T. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. Diabetes Care. 2018. 41(6). 1121-4. doi: 10.2337/dci18-0018.

12. Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Am. J. Ther. 2020. 27(1). e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088.

13. Jacob S. Insulin therapy: as late as possible. Dtsch. Med. Wochenschr. 2016. 141(8). 579-80. doi: 10.1055/s-0042-102890. (in German)

14. Barazzoni R., Gortan Cappellari G., Ragni M., Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. Eat. Weight Disord. 2018. 23(2). 149-157. doi: 10.1007/s40519-018-0481-6.

15. Nyström T., Bodegård J., Nathanson D., Thuresson M., Norhammar A., Eriksson J. Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. 123. 199-208. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.004.

16. Umpierrez G.E., Klonoff D.C. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. Diabetes Care. 2018. 41(8). 1579-1589. doi: 10.2337/dci18-0002.

17. Cimmaruta D., Maiorino M.I., Scavone C., Sportiello L., Rossi F., Giugliano D., Esposito K., Capuano A. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Expert Opin. Drug Saf. 2016. 15(suppl. 2). 77-83. doi: 10.1080/14740338.2016.1221402.

18. Eng C., Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014. 384(9961). 2228-34. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0.

19. Wysham C.H., Campos C., Kruger D. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (iDegLira) and insulin glargine U100/lixisenatide (iGlarLixi), two novel co-formulations of a basal insulin and a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in patients with diabetes not adequately controlled on oral antidiabetic medications. Clin. Diabetes. 2018. 36(2). 149-59. doi: 10.2337/cd17-0064.

20. Tang H., Cui W., Li D., Wang T., Zhang J., Zhai S., Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes. Metab. 2017. 19(1). 142-147. doi: 10.1111/dom.12785.

21. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 1996. 124(1 Pt 2). 104-9. doi: 10.7326/0003-4819-124-1_part_2-199601011-00005.

22. Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S. et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur. Heart J. 2005. 26(7). 650-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehi199.

23. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., Díaz R., Jung H., Maggioni A.P., Pogue J. et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N. Engl. J. Med. 2012. 367(4). 319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.

24. The Origin Trial Investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. Eur. Heart J. 2013. 34(40). 3137-44. doi: 10.1093/eurheartj/eht332.

25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998. 352(9131). 837-53. PMID: 9742976.

26. 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.

27. Pothineni N.V., Mehta J.L. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2015. 373(10). 977-8. doi: 10.1056/NEJMc1508386.

28. Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J., Woodward M., Li Q., Cooper M.E., Hamet P. et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care. 2016. 39(5). 694-700. doi: 10.2337/dc15-2322.

29. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., Basile J., Calles J., Cohen R.M., Cuddihy R. et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010. 376(9739). 419-30. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60576-4.

30. Haghighatpanah M., Nejad A.S.M., Haghighatpanah M., Thunga G., Mallayasamy S. Factors that Correlate with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Complications. Osong Public Health Res. Perspect. 2018. 9(4). 167-174. doi: 10.24171/j.phrp.2018.9.4.05.

31. Ghabban S.J., Althobaiti B., Farouk I.M., Al Hablany M., Ghabban A., Alghbban R., Harbi S., Albalawi A.E. Sr. Diabetic Complications and Factors Affecting Glycemic Control Among Patients With Type II Diabetes Mellitus Attending the Chronic Illness Clinics at Tabuk, Saudi Arabia. Cureus. 2020. 12(11). e11683. doi: 10.7759/cureus.11683.

32. Huri H.Z., Lim L.P., Lim S.K. Glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with renal complications. Drug Des. Devel. Ther. 2015. 9. 4355-71. doi: 10.2147/DDDT.S85676.

33. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J. et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009. 360(2). 129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.

34. Meneilly G.S., Knip A., Miller D.B. et al.; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes in Older People. Can. J. Diabetes. 2018. 42(suppl. 1). S283-95. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.021.

35. Papa G., Fedele V., Chiavetta A., Lorenti I., Leotta C., Luca S., Rabuazzo A.M. et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. Acta Diabetol. 2008. 45(1). 53-9. doi: 10.1007/s00592-007-0023-6.

36. Kwon Y., Kim H.J., Park S., Park Y.G., Cho K.H. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. PLoS One. 2017. 12(1). e0168247. doi: 10.1371/journal.pone.0168247.

Received 02.02.2021
Revised 18.02.2021
Accepted 02.03.2021

Information about author

Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 (495) 951-67-88; https://orcid.org/0000-0003-4731-1853.

Conflicts of interests. Authors 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.

S.V. Jargin
RUDN University, Moscow, Russian Federation

Timely insulin administration in type 2 diabetes mellitus: pros and cons

Abstract. The timely insulin administration can promptly normalize the blood glucose level. Indications for early insulin therapy include severe insulin deficiency, often in young patients with low body weight; elderly people with sarcopenia and chronic infections; early manifestation of microvascular complications; insufficient effectiveness of two- or three-component combinations of anti-diabetic drugs; severe symptoms associated with hyperglycemia. Adequate insulin therapy reduces lipo- and glucotoxicity, protects beta cells, other tissues and organs from damage. At the same time, there is an opinion that, in view of adverse effects of exogenous insulin and appearance of new anti-diabetic drugs, the insulin therapy should be started as late as possible. Adverse effects include the risk of hypoglycemia, weight gain and possibly also cardiovascular complications. Combinations of insulin with other hypoglycemic drugs are discussed. There is a tendency for the target glycemic levels to increase with age. Obviously, the approach must be individual, taking into account the age, clinical and laboratory data, comorbidities and preferences of patients. Hyperinsulinemia itself can contribute to dyslipidemia and atherosclerosis. Severe hyperglycemia and other adverse effects are more likely with inadequate insulin therapy. In particular, weight gain is possible with long-acting and short-acting insulin mixtures. Correlation of the glucose-lowering effect of exogenous insulin with an increase in body weight was noted. In turn, severe hypoglycemia is associated with major adverse cardiovascular events, arrhythmias, and other complications. Finally, insulin therapy comes with a number of inconveniences, especially for older patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic control; insulin therapy

Яргін С.В.
Російський університет дружби народів, м. Москва, Російська Федерація

Раннє призначення інсуліну при цукровому діабеті 2-го типу: плюси і мінуси

Резюме. Своєчасне призначення інсуліну дозволяє швидко нормалізувати рівень глікемії. Показання до ранньої інсулінотерапії виникають при дефіциті інсуліну, часто у молодих пацієнтів з низькою масою тіла; у літніх хворих із саркопенією, хронічними інфекціями; при ранній маніфестації мікроангіопатичних ускладнень; при недостатній ефективності дво- або трикомпонентних схем; при вираженій симптоматиці, пов'язаній з гіперглікемією. Адекватна інсулінотерапія зменшує ліпо- і глюкозотоксичність, захищає бета-клітини, інші тканини та органи від ушкодження. Разом з тим є думка, що через несприятливі ефекти екзогенного інсуліну і впровадження нових цукрознижуючих препаратів інсулінотерапію потрібно розпочинати якомога пізніше. До небажаних ефектів належать ризик гіпоглікемії, збільшення маси тіла та, можливо, серцево-судинних ускладнень. Обговорюється поєднання інсулінотерапії з іншими цукрознижуючими препаратами. Відзначається тенденція до збільшення з віком цільових рівнів глікемії. Гіперінсулінемія сама по собі може сприяти дисліпідемії й атеросклерозу. Тяжка гіперглікемія та інші небажані ефекти більш вірогідні при неадекватній інсулінотерапії. Зокрема, збільшення ваги можливе при використанні сумішей інсулінів тривалої та короткої дії. Відзначена кореляція цукрознижуючого ефекту екзогенного інсуліну зі збільшенням маси тіла. У свою чергу, тяжка гіпоглікемія пов'язана з основними несприятливими серцево-судинними подіями, аритмією та іншими ускладненнями. Нарешті, інсулінотерапія пов'язана з низкою незручностей, особливо для літніх пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; глікемічний контроль; інсулінотерапія

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК [616.12-008.331:616.379-008.64]-085 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573*

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

Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія

Резюме. *В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених сучасному стану проблеми цукрового діабету (ЦД) і артеріальної гіпертензії (АГ). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, АГ та ЦД 2-го типу після ожиріння є одними з провідних чинників серцево-судинного ризику, які найбільш поширені серед населення світу. За останні 30 років поширеність АГ зменшилась до однієї четвертої частини населення світу, але захворюваність на ЦД зросла з 4,7 до 8,5 %, і прогноз на майбутнє свідчить про подальший драматичний приріст. Покращення обізнаності, лікування та контролю цих захворювань є основною метою глобальної системи охорони здоров'я. Поширеність АГ у хворих на ЦД 2-го типу до трьох разів вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання АГ і ЦД суттєво збільшує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань. Несприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи. Крім того, відомо, що кардіоваскулярна автономна нейропатія, яка виникає в результаті пошкодження вегетативних нервових волокон, що іннервують серце та судини, є вагомим ускладненням ЦД 2-го типу, особливо за наявності системної АГ. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані із спільними патофізіологічними механізмами, основними системними та метаболічними чинниками, що можуть сприяти коморбідності ЦД і АГ. Наведені класифікація, особливості діагностики АГ, особливості оцінки ураження органів, опосередкованого АГ. Аналізуються питання, пов'язані з основними підходами до лікування артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті; використанням блокаторів ренін-ангіотензинової системи, блокаторів кальцієвих каналів, тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, блокаторів бета-адренергічних рецепторів, альфа-адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів; особливостями комбінованої терапії та лікування резистентної артеріальної гіпертензії.*

Ключові слова: *цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; огляд*

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу після ожиріння є одними з провідних чинників серцево-судинного ризику [1], які найбільш поширені серед населення світу [2]. За останні 30 років поширеність АГ зменшилась до однієї четвертої частини населення світу [3, 4], але захворюваність на ЦД зросла з 4,7 до 8,5 %, і прогноз на майбутнє свідчить про подальший драматичний приріст [5]. Покращення обізнаності, лікування та контролю цих захворювань є основною метою глобальної системи охорони здоров'я [6, 7]. Поширеність АГ у хворих на ЦД 2-го типу до трьох разів вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання АГ та ЦД суттєво збільшує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [8, 9]. Несприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи. Крім того, відомо, що кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН), яка виникає в результаті пошкодження вегетативних нервових волокон, що іннервують серце і судини, є вагомим ускладненням ЦД 2-го типу, особливо за наявності системної артеріальної гіпертензії [10, 11].

Вегетативна нервова система відіграє значну роль у системі кровообігу та регуляції артеріального тиску (АТ) [12]. Ушкодження нервових волокон, що іннервують серце та судини, призводить до відхилень у контролі частоти серцевих скорочень (ЧСС) та судинної динаміки

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenkov@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676761184.
For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenkov@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com, phone: +38 (067) 676761184.
Full list of authors information is available at the end of the article.

[13]. Відомо, що аналіз варіативності ритму серця (ВРС) є широко використовуваним інструментом для оцінки вегетативної регуляції міокарда [14]. Пригнічення ВРС пов'язане з різними патологічними станами, включаючи ССЗ, зокрема АГ і цукровий діабет [15]. Однак, незважаючи на докази, що ВРС знижується за наявності одного з цих станів, залишається невідомим, чи змінюється ВРС за наявності коморбідності ЦД 2-го типу та системної артеріальної гіпертензії. Крім того, встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу, а також пацієнтів з АГ спостерігається зниження толерантності до фізичного навантаження, що також є потужним предиктором серцево-судинної та загальної смертності [11, 16].

Артеріальна гіпертензія і ЦД 2-го типу мають декілька спільних патофізіологічних механізмів, що виправдовують існування їх коморбідності. Інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія (ГІ), активація оксидантного стресу (ОС) та субклінічне хронічне системне низькоінтенсивне запалення (ХСНЗ) є найбільш вивченими. Зокрема, ГІ індукує ІР і зумовлює розвиток АГ у нормотензивних пацієнтів без ЦД; викликає реконструкцію та ригідність артерій, підвищує активність симпатичної нервової системи, стимулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та реабсорбцію Na^+ в нирках [7]. Крім того, надмірний ОС та субклінічне ХСНЗ є визначальними чинниками дисфункції ендотелію, порушень реактивності судин, підвищеної опірності периферичних судин і порушень обміну глюкози та ліпідів. Усі ці механізми призводять до підвищення рівня АТ і глюкози у плазмі крові шляхом змін гемодинамічного та гліколіпідного обміну [17]. Однак вищевказані патофізіологічні зміни задокументовані лише в експериментальних та обсерваційних дослідженнях, обмежуючи статистичну значущість причинних наслідків. Різні підходи до критеріїв включення/виключення хворих, упередженість вибору пацієнтів і обернених причинно-наслідкових зв'язків зумовлюють невизначеність причинно-наслідкової взаємодії між АГ і ЦД 2-го типу. Водночас аналіз результатів менделівської рандомізації (MR), ймовірно, може сприяти відповіді на це запитання [18]. Отже, D. Sun et al. (2019) провели MR-аналіз, використовуючи сотні однонуклеотидних поліморфізмів (SNPs), корельованих з АГ, як інструментальних змінних прогнозування ЦД 2-го типу і навпаки. Автори скористались GWAS-базою даних Біобанку Великобританії, який включає генотипи понад 300 000 дорослих. Критерії включення: представники обох статей, європейське походження та відсутність діагностованих серцево-судинних захворювань. В результаті проведених досліджень встановлено, що генетична схильність до ЦД 2-го типу асоціюється із 7% підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії. Зокрема, ЦД 2-го типу був пов'язаний із підвищенням систолічного АТ (САТ) на 0,67 мм рт.ст., однак не з показниками діастолічного артеріального тиску. І навпаки, генетична схильність до АГ або підвищений рівень АТ не пов'язані з ЦД 2-го типу. Автори виявили значну плейотропію у взаємозв'язках між АГ та розвитком ЦД 2-го типу [18]. Результати проведеного аналізу свідчать, що ЦД 2-го типу є причинним чинником АГ, а не навпаки. Отже, завданням профілактики АГ при ЦД 2-го типу може бути досягнення стійкої компенсації захворювання, а не цільового рівня АТ [18]. Однак причинний вплив ЦД 2-го типу на приєднання АГ є статистично та клінічно незначущим. В обох випадках розвиток ЦД 2-го типу або АГ, як передбачається генетичними варіантами, не виправдовує сильної асоціації, що спостерігається між двома станами *per se*. Слід враховувати різні причинно-наслідкові чинники при ЦД 2-го типу у пацієнтів з АГ і навпаки. Гіперінсулінемія, абдомінальне ожиріння, субклінічне ХСНЗ та клас використовуваних антигіпертензивних препаратів можуть мати більше значення при розвитку ЦД 2-го типу, ніж безпосередньо артеріальна гіпертензія. З іншого боку, ГІ, ригідність артерій, порушення функції нирок і гіперглікемія сприяють приєднанню/прогресуванню АГ [19].

Отже, ЦД 2-го типу є причинним чинником розвитку артеріальної гіпертензії. Однак у складній мережі взаємопов'язаних станів, причетних до АГ та ЦД 2-го типу, слід шукати більш релевантні чинники. Менделівська рандомізація може надати вагому підтримку для ідентифікації таких шляхів. Метою майбутніх досліджень повинно бути визначення та опрацювання конкретних завдань з причинно-наслідковим значенням для запобігання АГ та ЦД 2-го типу. В цьому плані ГІ може бути хорошим кандидатом [7].

На рис. 1 наведені основні системні та метаболічні чинники, що можуть сприяти коморбідності ЦД, АГ, ССЗ та хронічних хвороб нирок [20, 21].

Класифікація артеріальної гіпертензії

В табл. 1 наведені класифікація офісного АТ та визначення ступенів АГ (згідно з останніми рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH) і International Society of Hypertension (ISH) [22–24].

Діагностика артеріальної гіпертензії

Відомо, що фізіологічний циркадний профіль АТ характеризується зниженням АТ під час сну і підвищенням при пробудженні. Фізіологічні циркадні ритми АТ мають 24-годинний ритм, що проявляється збільшенням АТ вранці, незначним зниженням після прийому їжі та більш вираженим вночі. Варіативність параметрів АТ вночі характеризується зниженням АТ перед сном, базальним рівнем під час сну та підвищенням АТ перед пробудженням. За ступенем нічного зниження АТ розрізняють наступні категорії: достатнє зниження АТ вночі (10–20 %) оцінюється як dippers (фізіологічне), > 20 % — як over-dippers, недостатнє зниження АТ вночі < 10 % — як non-dippers, підвищення АТ вночі — night-peakers. Розподіл хворих на категорії «night-peakers», «non-dippers», «dippers» та «over-dippers» зумовлює необхідність аналізу особливостей впливу рівня активності пацієнта протягом дня, особливостей і відмінностей сну і/або положення тіла тощо [25–27].

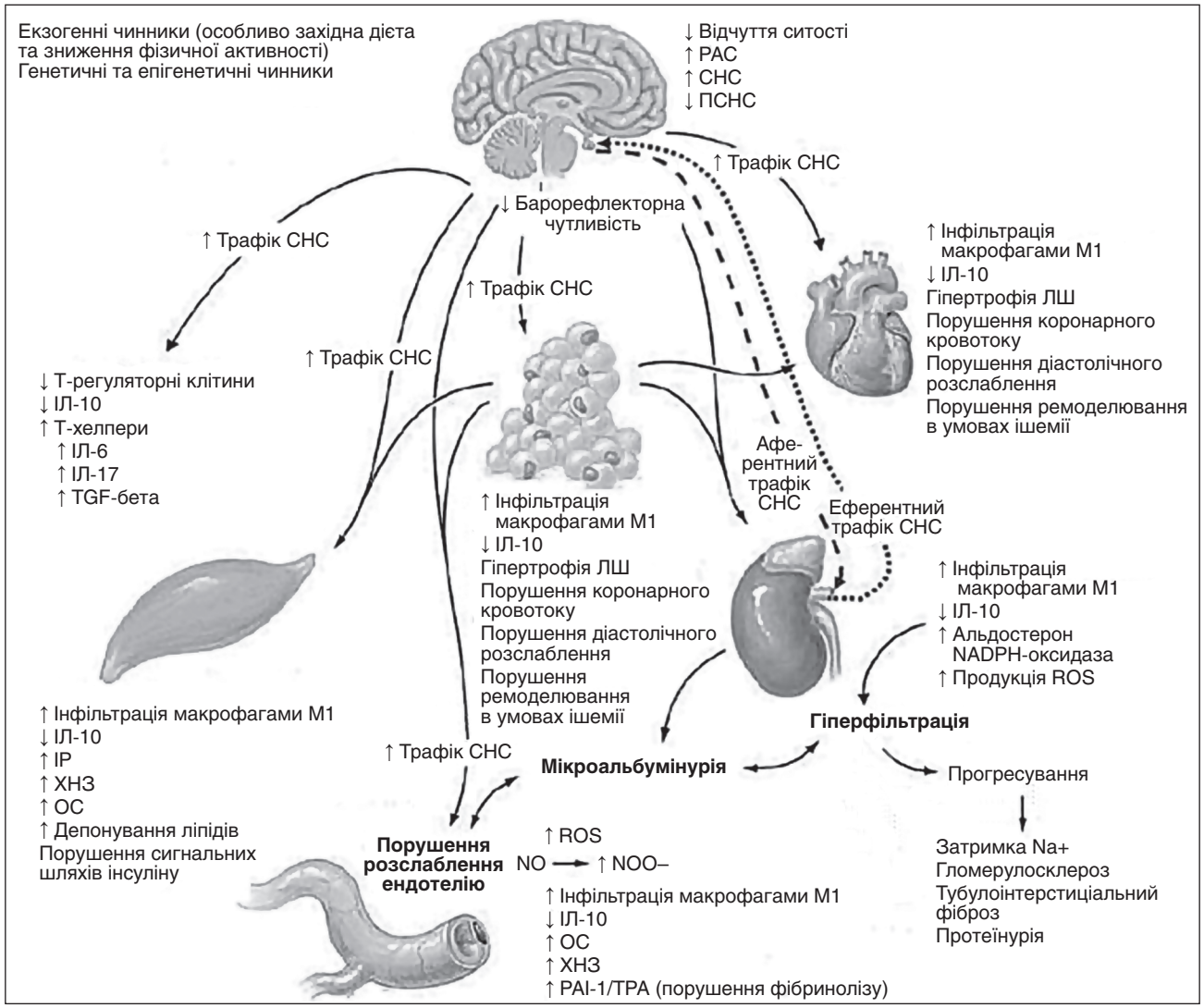


Рисунок 1. Системні та метаболічні чинники, що сприяють коморбідності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань і хронічної хвороби нирок [21]

Примітки: ІЛ — інтерлейкін; IP — інсулінова резистентність; ЛШ — лівий шлуночок; ОС — оксидантний стрес; ПСНС — парасимпатична нервова система; РАС — ренін-ангіотензинова система; СНС — симпатична нервова система; ХНЗ — хронічне низькоінтенсивне запалення; NADPH — відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид; NO — оксид азоту; NOO– — пероксинітрит; PAI-1 — інгібітор активатора плазміногену-1; ROS — активні форми кисню; TGF-бета — трансформуючий фактор росту бета; TPA — тканинний активатор плазміногену.

Таблиця 1. Класифікація офісного артеріального тиску[a] та визначення ступенів АГ[b] [22–24]

Категорії АТ	САТ (мм рт.ст.)		ДАТ (мм рт.ст.)
Оптимальний	< 120	і	< 80
Нормальний	120–129	і/або	80–84
Високонормальний	130–139	і/або	85–89
АГ 1-го ступеня	140–159	і/або	90–99
АГ 2-го ступеня	160–179	і/або	100–109
АГ 3-го ступеня	≥ 180	і/або	≥ 110
Ізольована систолічна АГ[b]	≥ 140	і	< 90

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; [a] — категорія АТ визначається відповідно до показників АТ у положенні сидячи та найвищого рівня АТ, будь то САТ або ДАТ; [b] — ізольована систолічна гіпертензія оцінюється 1-м, 2-м або 3-м ступенем відповідно до значень САТ у зазначених діапазонах. Ця ж класифікація використовується для всіх вікових груп > 16 років. Якщо рівні САТ і ДАТ пацієнта потрапляють у різні категорії, то враховується більш високий ступінь АГ. Ізольована систолічна АГ також може поділятися на ступені відповідно до рівня підвищення САТ.

Відсоток пацієнтів із ЦД, в яких при амбулаторному обстеженні вперше діагностована АГ, становить 32 %, при проведенні добового моніторингу АТ (ДМАТ) — додатково +17 %. Верифікація прихованої амбулаторної АГ вказує на її особливе значення в «масках» АГ у хворих на цукровий діабет. Крім того, значна поширеність категорії «non-dippers» при ЦД (≈ 70 %) може мати безпосереднє відношення до прогнозування смертності в цій та інших групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Однак патофізіологічні механізми, що поєднують порушення стану серцево-судинної автономної нервової системи і підвищену смертність внаслідок ССЗ за ЦД, залишаються нез'ясованими [28, 29].

Пригнічення біологічно-опосередкованих процесів зниження показників АТ вночі (non-dippers) у хворих на ЦД 2-го типу з АГ, а також фізіологічним АТ може сприяти високому ризику приєднання/прогресування мікро- і макросудинних ускладнень. Повідомляється, що порушення циркадного ритму АТ/параметрів циркадного профілю АТ з формуванням паттерна non-dippers потребує проведення скринінгу щодо синдрому апное уві сні (особливо у випадках резистентних АГ), а також постуральної гіпотензії (однієї з ознак діабетичної КАН). У хворих на ЦД з приєднанням і/або прогресуванням КАН часто спостерігається постпрандіальна гіпотензія (ще один важливий компонент 24-годинної мінливості АТ), яка може бути виявлена за допомогою добового моніторингу. Зокрема, проведення ДМАТ у хворих на ЦД 2-го типу з КАН виявило, що клінічні форми, тяжкий перебіг захворювання супроводжуються приєднанням більш високих показників САТ і пульсового АТ, особливо вночі та в ранні ранкові години, наявністю більш високого відсотка пацієнтів із статусом non-dippers [28].

В табл. 2 наведені особливості діагностики артеріальної гіпертензії (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

В табл. 3 наведені особливості визначення АГ за офісними та позаофісними значеннями АТ (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

Особливості оцінки ураження органів, опосередкованого артеріальною гіпертензією

В табл. 4 наведені особливості оцінки ураження органів, опосередкованого АГ (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

Лікування артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті

В табл. 5 наведені порогові значення офісного АТ, при яких слід розпочати лікування (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

Таблиця 2. Діагностика артеріальної гіпертензії [23, 24]

Клінічне вимірювання АТ (офісний і домашній)	Правила вимірювання: — після ≥ 5 хв відпочинку і не раніше ніж через 1 год після вживання кави, міцного чаю і через 30 хв після паління; — у положенні сидячи з опорою спини, манжетка на рівні серця (нижній край на 2 см вище від ліктьового згину); — нагнітання повітря в манжету до рівня, що перевищує зникнення тонів на ≈ 20 мм рт.ст.; — швидкість зниження тиску в манжеті — не > 2 мм рт.ст./с; — вимірювання не < 2 разів з інтервалом не < 1 хв на кожній руці. При різниці САТ на двох руках > 10 мм рт.ст. слід враховувати результати вимірювання на руці з вищими значеннями АТ. Визначають середнє значення; — при окружності плеча > 32 см слід користуватися широкою манжетою; — з метою діагностики ОГ у пацієнтів із ЦД рекомендовано вимірювати АТ через 2 хв перебування у вертикальному положенні. Зниження САТ > 20 мм рт.ст. або ДАТ > 10 мм рт.ст. свідчить про ОГ	
ДМАТ	Доцільно проводити: — при високому нормальному АТ за даними неодноразових клінічних вимірювань з метою діагностики прихованої АГ; — суттєвій різниці офісного та домашнього АТ; — підозрі на АГ «білого халата»; — значних коливаннях офісного АТ під час одного або різних відвідувань лікаря; — резистентній до терапії АГ; — епізодах гіпотензії; — для оцінки ДІ (ступеня зниження нічного АТ). У нормі відзначається зниження нічного АТ. Ступінь зниження нічного АТ характеризує ДІ. ДІ = 100 % × (АТд – АТн)/АТд × 100 %	
	Типи добових кривих залежно від величини ДІ	
	Dippers — 10–20 %	Сприятливий прогноз
	Non-dippers < 10 %	Несприятливий прогноз: ризик серцево-судинних ускладнень, нічної гіпоперфузії серця і головного мозку
	Night-peakers < 0 %	
	Over-dippers > 20 %	

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; АТд — середньоденний АТ; АТн — середньонічний АТ; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ДІ — добовий індекс; ДМАТ — добове моніторування АТ; ОГ — ортостатична гіпотензія; САТ — систолічний артеріальний тиск.

В табл. 6 наведені цільові значення АТ на тлі терапії АГ у пацієнтів з ЦД (за умови доброї переносимості) [30, 31].

Раціональне харчування та фізична активність

В табл. 7 наведені основні рекомендації щодо модифікації способу життя [24, 32–41].

Основні положення лікування АГ у хворих на цукровий діабет (24, 31, 42–46)

1. Пацієнти з коморбідними ЦД і АГ відносяться до хворих із високим і дуже високим ступенем ризику серцево-судинних захворювань, згідно з яким визначається стратегія антигіпертензивного лікування.

Таблиця 3. Визначення АГ за офісними та позаофісними значеннями АТ [23, 24]

Категорії	САТ/ДАТ (мм рт.ст.)		
Офісний[a]	АТ ≥ 140	і/або	≥ 90
Амбулаторний АТ			
Денний (неспання)	≥ 135	і/або	≥ 85
Нічний (сон)	≥ 120	і/або	≥ 70
Добовий	≥ 130	і/або	≥ 80
Домашній АТ	≥ 130	і/або	≥ 85

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; [a] — звичайний (стандартний) офісний АТ.

Таблиця 4. Оцінка ураження органів, опосередкованого артеріальною гіпертензією [23, 24]

Основні скринінгові тести	Показання і трактування
12-канальна ЕКГ	Діагностування ГЛШ та інших можливих відхилень, а також реєстрація ЧСС та ритму серця
Співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі	Верифікація підвищення рівня екскреції альбуміну
Креатинін крові та ШКФ	Діагностування можливих захворювань нирок
Фундоскопія	Діагностування гіпертонічної ретинопатії, особливо у пацієнтів з АГ 2-го або 3-го ступеня
Більш детальний скринінг	
Ехокардіографія	Оцінка структури та функції серця (у випадках, коли ця інформація впливатиме на тактику лікування)
УЗД сонної артерії	Верифікація атеросклеротичних бляшок або стенозу, особливо у пацієнтів з цереброваскулярною патологією або судинними захворюваннями іншої локалізації
УЗД черевної порожнини та допплерографія	— Оцінка розмірів і структури нирок (наприклад, рубцювання ниркової паренхіми) та виключення обструкції як можливої основної причини ХХН та АГ; — діагностування аневризматичної дилатації та судинних захворювань; — діагностування аденоми або феохромоцитоми надниркових залоз (переважно КТ або МРТ для детального обстеження); — дослідження ниркових артерій з метою виявлення реноваскулярної хвороби, особливо за наявності асиметричності ураження нирок
ШПХ	Індекс ригідності аорти та артеріосклерозу
ГПІ	Діагностування хвороб судин нижніх кінцівок
Тестування когнітивної функції	Оцінка когнітивного профілю у пацієнтів із симптомами, що свідчать про когнітивні порушення
Нейровізуалізація	Оцінка наявності ішемічної або геморагічної травми мозку, особливо в пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або зниженням когнітивних функцій

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; ГЛШ — гіпертрофія ЛШ; ГПІ — гомілково-плечовий індекс; КТ — комп'ютерна томографія; ЛШ — лівий шлуночок; МРТ — магнітно-резонансна томографія; УЗД — ультразвукове обстеження; ХХН — хронічна хвороба нирок; ЧСС — частота серцевих скорочень; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ШПХ — швидкість пульсової хвилі.

Таблиця 5. Порогові значення офісного АТ, при яких слід розпочати лікування [23, 24]

Вік	Порогові значення офісного САТ (мм рт.ст.)					Порогові значення офісного ДАТ (мм рт.ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ХКС	+ інсульт/ТІА	
18–65 років	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140[a]	≥ 140[a]	≥ 90
65–79 років	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140[a]	≥ 140[a]	≥ 90
≥ 80 років	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90

Примітки: АТ — артеріальний тиск; АГ — артеріальна гіпертензія; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ТІА — транзиторна ішемічна атака; ХКС — хронічний коронарний синдром; ХХН — хронічна хвороба нирок; ЦД — цукровий діабет; [a] — лікування може бути розглянуто у пацієнтів з дуже високим ризиком та високонормальним рівнем САТ (130–140 мм рт.ст.).

Таблиця 6. Цільові значення АТ на тлі терапії АГ у пацієнтів з цукровим діабетом (за умови доброї переносимості) [30, 31]

Вік	Систолічний АТ (мм рт.ст.)	Діастолічний АТ (мм рт.ст.)
18–65 років	≥ 120 і < 130	≥ 70 і < 80
> 65 років	≥ 130 і < 140	

Примітки: АТ — артеріальний тиск; АГ — артеріальна гіпертензія; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ЦД — цукровий діабет.

Таблиця 7. Модифікація способу життя [24, 32–41]

Зменшення вживання солі	Існують вагомі докази взаємозв'язку між високим споживанням кухонної солі та підвищенням АТ. Необхідно зменшити кількість солі, доданої під час приготування їжі та за столом. Уникати або обмежувати споживання продуктів з високим вмістом солі, таких як соєвий соус, фаст-фуд та оброблена їжа (processed food), включаючи хліб і крупи з високим вмістом солі
Раціональна дієта	Харчування, багате цільнозерновими продуктами, фруктами, овочами, ω-3 ПНЖК і молочними продуктами, а також зменшення споживання їжі з високим вмістом насичених жирних кислот і трансжирів, наприклад використання DASH-дієти. Збільшити споживання овочів з високим вмістом природних нітратів, що знижують АТ (листові овочі, салати та буряк). Інші корисні продукти та поживні речовини, що включають продукти з високим вмістом магнію, кальцію та калію (авокадо, горіхи, насіння, бобові та тофу)
Раціональне споживання напоїв	Помірне споживання кави, зеленого та чорного чаю. Інші напої, що можуть бути корисними, включають чай каркаде (гібіскус), гранатовий сік, сік буряка та какао
Обмеження споживання алкоголю	Існує позитивний лінійний зв'язок між споживанням алкоголю, АТ, поширеністю АГ і ризиком ССЗ. Рекомендована добова межа споживання алкоголю становить два стандартні напої для чоловіків та 1,5 для жінок (10 г алкоголю/стандартний напій)
Зменшення ІМТ	Слід використовувати етнічні граничні значення для ІМТ та окружності талії. Альтернативно для всіх груп населення рекомендується співвідношення окружності талії до зросту < 0,5
Відмова від паління	Паління є основним чинником ризику розвитку ССЗ, обструктивних захворювань легень і онкологічних захворювань. Рекомендується відмова від паління, зокрема використання відповідних програм відмови від паління
Регулярна фізична активність	Регулярні аеробні вправи та вправи на зростання стійкості організму до фізичних і психічних стресів можуть бути корисними для профілактики і лікування АГ. Аеробні вправи середньої інтенсивності (ходьба, біг підтюпцем, їзда на велосипеді, йога або плавання) протягом 30 хв 5–7 днів на тиждень або високоінтенсивний інтервальний тренінг, що передбачає чергування коротких періодів інтенсивної активності з наступними періодами відновлення меншої активності
Контроль стресових ситуацій	Хронічний стрес пов'язаний з приєднанням та/або прогресуванням збільшення АТ. Результати рандомізованих клінічних випробувань свідчать, що трансцендентальна медитація/формування уваги до внутрішніх процесів (фізичних і психічних) сприяє зменшенню проявів стресу, рівня АТ
Додаткові, альтернативні ліки	Значна частка пацієнтів з АГ використовують додаткові, альтернативні ліки (в таких регіонах, як Африка та Китай), проте для оцінки ефективності та безпеки цих ліків необхідним є проведення відповідних клінічних випробувань. Таким чином, використання такого лікування на сьогодні не може бути рекомендованим

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; ІМТ — індекс маси тіла; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ω-3 ПНЖК — ω-3 поліненасичені жирні кислоти; DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension.

2. Діагностика та визначення ступеня АГ у хворих на ЦД проводиться за тими ж принципами, що і в загальній популяції.

3. Цільові значення АТ на тлі терапії залежать від віку пацієнтів і переносимості досягнутих показників артеріального тиску.

4. Пацієнтам із ЦД та АГ доцільно призначати метаболічно нейтральні лікарські засоби.

5. Необхідно забезпечити найбільш ранній початок лікування з досягненням оптимальної підтримуючої дози антигіпертензивних засобів і з регулярною її корекцією протягом життя хворого.

6. Необхідно забезпечити початок лікування із застосуванням мінімальних ефективних доз одного або двох препаратів з метою досягнення максимального ефекту при мінімальному відсотку побічних ефектів.

7. Медикаментозна антигіпертензивна терапія призначається у випадках збільшення показників АТ ≥ 140/90 мм рт.ст. Мета: досягнення цільового рівня < 130/80 мм рт.ст. (< 140/80 у пацієнтів літнього віку).

8. Цільовий рівень АТ повинен становити 140/90 мм рт.ст. Однак у хворих без надмірного навантаження ліками, молодих пацієнтів з альбумінурією та/або АГ в поєднанні з чинниками ризику атеросклерозу цільовий рівень АТ повинен становити < 130/80 мм рт.ст.

9. Медикаментозна терапія АГ при ЦД передбачає застосування антигіпертензивних лікарських засобів, насамперед препаратів, що мають ангіо- і нефропротекторні властивості, а саме препаратів із групи блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС).

10. Стратегія лікування повинна включати інгібітор РАС та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ДГП-БКК) та/або тіазидоподібні діуретики (ТПД).

11. При АТ < 160/100 мм рт.ст. у хворих на ЦД лікування рекомендовано починати з одного препарату — інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА II), при АТ > 160/100 мм рт.ст. — з двох лікарських препаратів.

12. Необхідно забезпечити своєчасне використання комбінованої терапії у випадках, коли неможливо досягти цільових рівнів АТ при монотерапії.

13. При резистентній АГ (РАГ) до основної трикомпонентної фіксованої терапії додають лікарські антигіпертензивні засоби другого ряду (резерву).

14. Якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності > 1,8 ммоль/л (ЦД з ураженням органів-мішеней) або > 2,6 ммоль/л (неускладнений ЦД), з метою первинної профілактики необхідно призначення статинів.

15. Зниження рівня глюкози та корекція дисліпопротеїнемій (ДЛП) згідно з існуючими рекомендаціями.

Бажані характеристики антигіпертензивних препаратів [24]:

1) лікування повинно базуватися на фактичних даних щодо можливостей запобігання захворюваності/смертності;

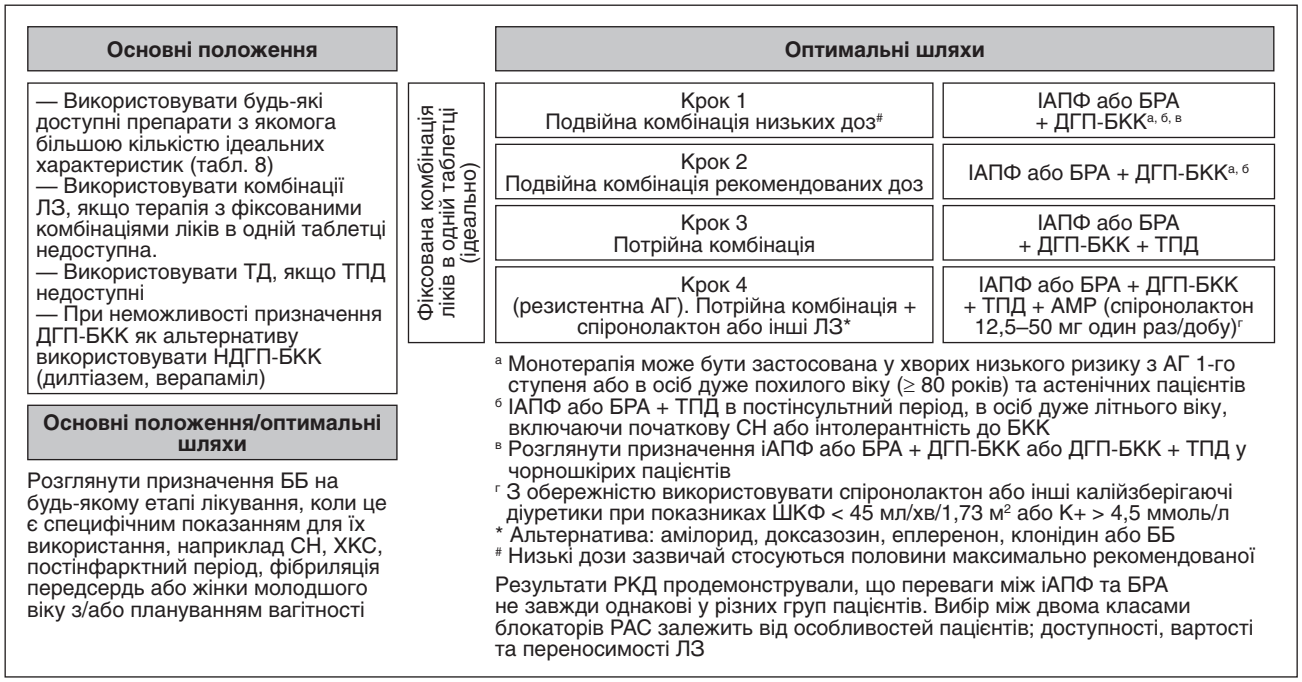


Рисунок 2. Загальні принципи стратегії лікування артеріальної гіпертензії [24]

Примітки: АМР — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; ББ — блокатори бета-адренергічних рецепторів; БКК — блокатори кальцієвих каналів; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; ДГП-БКК — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ЛЗ — лікарські засоби; НДГП-БКК — недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; РАС — ренін-ангіотензинова система; РКД — рандомізовані контрольовані дослідження; СН — серцева недостатність; ТД — тіазидні діуретики; ТПД — тіазидоподібні діуретики; ХКС — хронічний коронарний синдром; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

2) використання режиму, що забезпечує цілодобовий контроль АТ (один раз на добу);

3) лікування повинно бути доступним та/або економічно вигідним порівняно з іншими препаратами;

4) добра переносимість антигіпертензивного препарату/препаратів;

5) докази переваг використання препарату серед груп населення, в яких він застосовується.

На рис. 2. наведені загальні принципи стратегії лікування АГ (ISH, 2020) [24].

Блокатори ренін-ангіотензинової системи

Інгібітори РАС в основному включають інгібітори АПФ та БРА та демонструють сприятливий ефект щодо зменшення альбуміну в сечі [47]. Інгібітори РАС з огляду на їх позитивний вплив на стан ІР та ренопротекторні властивості відносять до антигіпертензивних засобів першої лінії для хворих на цукровий діабет [48]. З огляду на вищезазначене інгібітори РАС рекомендують для лікування хворих на ЦД з мікроальбумінурією та/або протеїнурією [44]. Однак з результатів метааналізу декількох досліджень за участю хворих на ЦД з АГ випливає, що інгібітори РАС як антигіпертензивні лікарські засоби першого ряду не проявили себе з кращого боку порівняно з іншими категоріями препаратів. Зокрема, проводився аналіз ефективності інгібіторів РАС щодо ступеня зменшення серцево-судинної смерті, смертності від усіх причин, частоти порушення функції нирок і частоти серцево-судинних захворювань. Узагальнені ефекти продемонстрували менші ризики, однак статистично значущої різниці не виявлено [49]. Отримані дані відповідали результатам відповідних основних рекомендацій [44, 46].

Існує кілька клінічних настанов щодо раціонального лікування хворих на ЦД з АГ, в яких інгібітори РАС рекомендовані як антигіпертензивні препарати першої лінії [48]. Однак, з точки зору статистичного аналізу, в певних протоколах досліджень в деяких випадках спостерігаються суттєві відмінності. Зокрема, ймовірні чинники полягають у наступному [47]:

— порівняння ефективності інгібіторів РАС з блокаторами кальцієвих каналів (ББК), або з блокаторами бета-адренергічних рецепторів (ББ), або з діуретиками;

— запропоновані цільові показники АТ;

— достатня ефективність призначених препаратів;

— період спостереження за протоколом дослідження;

— критерії включення/виключення пацієнтів із порушеннями функції нирок;

— серцево-судинні події в анамнезі (позитивні/негативні).

Згідно з результатами численних досліджень, сформульоване положення, що блокатори РАС, а саме іАПФ і БРА II, є пріоритетними при лікуванні АГ у хворих на ЦД 1-го і 2-го типу, хоча в кількох попередніх дослідженнях не виявлено переваг іАПФ і БРА II над іншими антигіпертензивними препаратами щодо запобігання серцево-судинним подіям у пацієнтів із цукровим діабетом. Препаратам цієї групи властива не тільки виражена антигіпертензивна дія, але і здатність не погіршувати, а, за даними низки авторів, поліпшувати чутливість тканин до інсуліну та гальмувати розвиток ЦД 2-го типу [42, 49–51]. Фармакологічні агенти із груп іАПФ і БРА II чинять кардіо- і ренопротекторні ефекти щодо хворих на ЦД та знижують ризик розвитку серцево-судинних подій і прогресування діабетичної хвороби нирок. При лікуванні пацієнтів із ЦД та АГ препарати груп іАПФ і БРА II загалом виявляють порівнянну антигіпертензивну, кардіо- і ренопротекторну ефективність [44, 52, 53]. Проте хворим на ЦД необхідно уникати одночасного прийому двох блокаторів РАС, зокрема й інгібітора реніну аліскірену, через підвищений ризик тяжких ниркових ускладнень, гіперкаліємії та гіпотензії [54].

У літературі триває дискусія щодо можливих переваг якогось із цих класів препаратів. Зокрема, результати ONTARGET-Trial, у якому порівнювали ефективність раміприлу і телмісартану, показали наступне [51, 55]:

— раміприл не має переваг над телмісартаном;

— телмісартан статистично значуще не поступається раміприлу за частотою серцево-судинних подій, інсульту та загальної смертності;

— спростоване припущення, що активність телмісартану щодо рецепторів активації проліферації пероксисом-γ може зробити цей препарат більш ефективним щодо запобігання або затримки розвитку цукрового діабету.

Отже, іАПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II [55, 51]:

— не чинять негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, знижують ІР периферичних тканин;

— чинять нефропротекторну дію, що не залежить від їх антигіпертензивного ефекту;

— іАПФ з метою нефропротекції призначають хворим на ЦД 1-го і 2-го типів при виявленні мікроальбумінурії і протеїнурії навіть при нормальному значенні АТ;

— терапію іАПФ/БРА II слід проводити під контролем рівня креатиніну і K^+ плазми (особливо за наявності хронічної хвороби нирок);

— прийом іАПФ/БРА II слід скасувати через два тижні після ініціації терапії, якщо гіперкаліємія > 6 ммоль/л або креатинін плазми > 30 % від вихідних значень;

— протипоказані при двосторонньому стенозі ниркових артерій, вагітності та лактації, гіперкаліємії > 5,5 ммоль/л.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів — препарати першої лінії, що використовуються в лікуванні хворих на ЦД із артеріальною гіпертензією. Взагалі БКК метаболічно нейтральні, мають виражені антигіпертензивні, антиоксидантні, протизапальні, антипроліферативні та антиагрегаційні властивості, суттєво поліпшують функцію ендотелію. Крім того, ДГП-БКК пролонгованої дії сприяють покращенню чутливості тканин до інсуліну. Необхідно зазначити, що ДГП-БКК третього покоління (амло-

дипін), БКК бензодіазепінового та фенілалкіламінового ряду чинять кардіо-, вазо- і ренопротекторні ефекти [51]. Отже, блокатори кальцієвих каналів [31, 43, 46]:

— усі БКК метаболічно нейтральні, суттєво не впливають на стан вуглеводного, ліпідного і пуринового обмінів і не підвищують ризик розвитку ЦД 2-го типу;

— блокатори кальцієвих каналів чинять нефропротекторні ефекти, знижують вираженість мікроальбумінурії, сповільнюють прогресування діабетичної хвороби нирок;

— дигідропіридинові БКК тривалої дії є препаратами вибору для лікування ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії;

— блокатори кальцієвих каналів є препаратами першої лінії, що використовуються для лікування АГ при вагітності. Їх бажано призначати жінкам з АГ репродуктивного віку, які планують вагітність.

Увага до комбінації іАПФ з БКК зумовлена її наступними перевагами [56]:

— ефективне зниження як САТ, так і діастолічного артеріального тиску;

— вплив на судинну стінку (зменшення жорсткості судин);

— вазодилатуючий ефект;

— кардіопротекторні ефекти;

— нейрорегуляторний вплив на механізми підвищення артеріального тиску;

— нефропротекторні ефекти;

— покращення метаболізму.

Тіазидні й тіазидоподібні діуретики

Тіазидні діуретики (ТД) й ТПД належать до препаратів першої лінії в лікуванні артеріальної гіпертензії. До основних показань/протипоказань використання діуретиків у лікуванні хворих на ЦД з АГ необхідно віднести наступне [31, 43, 46]:

— тіазидні діуретики в дозах 12,5–25 мг/добу не викликають гіперглікемії, ДЛП, гіпокаліємії;

— тіазидні діуретики і ТПД протипоказані хворим зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м^2 і пацієнтам з подагрою;

— петльові діуретики призначають пацієнтам з ЦД та АГ за наявності хронічної серцевої недостатності (ХСН), а також хворим з АГ при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2;

— вживання калійзберігаючих діуретиків можна розглянути при РАГ у схемі з використанням більше 3 антигіпертензивних препаратів, якщо ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м^2;

— призначення спіроноланктону і еплеренону при показниках ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2 зумовлене високим ризиком погіршення функції нирок і приєднанням гіперкаліємії;

— з метою корекції АТ при ХСН у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом доцільним є використання калійзберігаючих діуретиків;

— при ЦД осмотичні діуретики не використовуються.

Блокатори бета-адренергічних рецепторів

До основних показань/протипоказань для використання ББ у лікуванні АГ у хворих на ЦД слід віднести наступне [31, 43, 46]:

— блокатори бета-адренергічних рецепторів призначають пацієнтам з ЦД і АГ, хворим на хронічний коронарний синдром (ХКС) (перенесений інфаркт міокарда, ХКС), з фібриляцією передсердь, при вагітності або її плануванні (перевага надається селективним ББ);

— неселективні ББ з метою корекції АТ не рекомендується використовувати у пацієнтів з цукровим діабетом. Фармакологічні агенти цієї групи антигіпертензивних препаратів негативно впливають на стан ліпідного обміну, глікемічний контроль, підвищують ризик ЦД 2-го типу внаслідок посилення периферичної інсулінорезистентності;

— пацієнтам з ЦД і АГ рекомендується призначення кардіоселективних ББ (бісопролол, метопролол) і ББ з вазодилатуючими ефектами (карведилол, небіволол), що не впливають негативно на вуглеводний і ліпідний обмін, здатні підвищувати чутливість тканин до інсуліну.

Препарати четвертої лінії в лікуванні АГ

Альфа-адреноблокатори

Результати дослідження ALLHAT показали, що використання блокаторів альфа-адренорецепторів (АБ) порівняно з ТД призводило до підвищення частоти розвитку серцевих та цереброваскулярних ускладнень. Таким чином, АБ (доксазозин, празозин) недоцільно застосувати як лікарські препарати першої лінії при лікуванні артеріальної гіпертензії. Найбільш раціонально застосовувати їх в комбінованій терапії хворих на ЦД із АГ (як препарати 3-ї або 4-ї лінії), насамперед при резистентній формі АГ, а також РАГ з ожирінням. Взагалі альфа-адреноблокатори [31, 43, 46]:

— мають сприятливий метаболічний профіль дії;

— блокатори альфа-адренорецепторів слід застосовувати у складі комбінованої терапії АГ у хворих на ЦД із доброякісною гіперплазією передміхурової залози;

— блокатори альфа-адренорецепторів слід з обережністю призначати хворим на ЦД з клінічними формами автономної нейропатії, що проявляються ортостатичною гіпотензією, яку може провокувати прийом препаратів даної групи.

Резистентна АГ

Резистентна АГ — це утримання показників АТ на рівні 140/90 мм рт.ст. (незважаючи на терапевтичну стратегію, що включає модифікацію способу життя, використання діуретичних фармакологічних агентів у поєднанні з двома іншими антигіпертензивними препаратами, які належать до різних класів, у відповідних дозах) [43]. Перш ніж діагностувати РАГ, слід виключити інші захворювання/стани. В табл. 8 наведена диференціальна діагностика артеріальної гіпертензії згідно з рекомендаціями American Diabetes Association (ADA) [43].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (антагоністи альдостерону)

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) ефективні для лікування РАГ у хворих на ЦД 2-го типу при комбінації з інгібіторами РАС, БКК та діуретиками, частково тому, що АМР зменшують активність симпатичної ланки автономної нервової системи [43, 57]. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також зменшують альбумінурію та мають додаткові переваги щодо впливу на стан серцево-судинної системи [58–60]. Однак АМР в поєднанні з іАПФ або БРА II можуть збільшити ризик епізодів гіперкаліємії. Профілактика гіперкаліємії полягає в обмеженні вживання продуктів, багатих калієм, втраті калію при використанні діуретиків або препаратів, що зв'язують калій [43, 58], проте необхідні довгострокові дослідження, щоб оцінити роль АМР у цих процесах.

На рис. 3 наведені сучасні рекомендації ADA щодо лікування АГ у хворих на цукровий діабет [43, 46].

Таблиця 8. Диференціальна діагностика артеріальної гіпертензії [43]

Захворювання/стани	Визначення діагнозу
Вторинна АГ*	АГ, що спричинена та/або посилюється іншими ЛЗ та/або захворюваннями
Псевдорезистентна АГ	Клінічна АГ внаслідок відсутності ефективності АГ-препаратів, технічного стану апаратів для вимірювання АТ
Маскована АГ	АТ < 140/90 мм рт.ст.; денний АТ ≥ 135 або ≥ 85 мм рт.ст.
АГ «білого халата»	АТ ≥ 140 або ≥ 90 мм рт.ст.; денний АТ < 135/85 мм рт.ст.

Примітки: * — до вторинних причин АГ належать деякі ендокринні захворювання, захворювання нирок, органічні стадії захворювань нирок і гормони, зокрема тестостерон; до препаратів, що підвищують АТ, належать нестероїдні протизапальні препарати, протинабрякові препарати та інші; АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; ЛЗ — лікарські засоби.

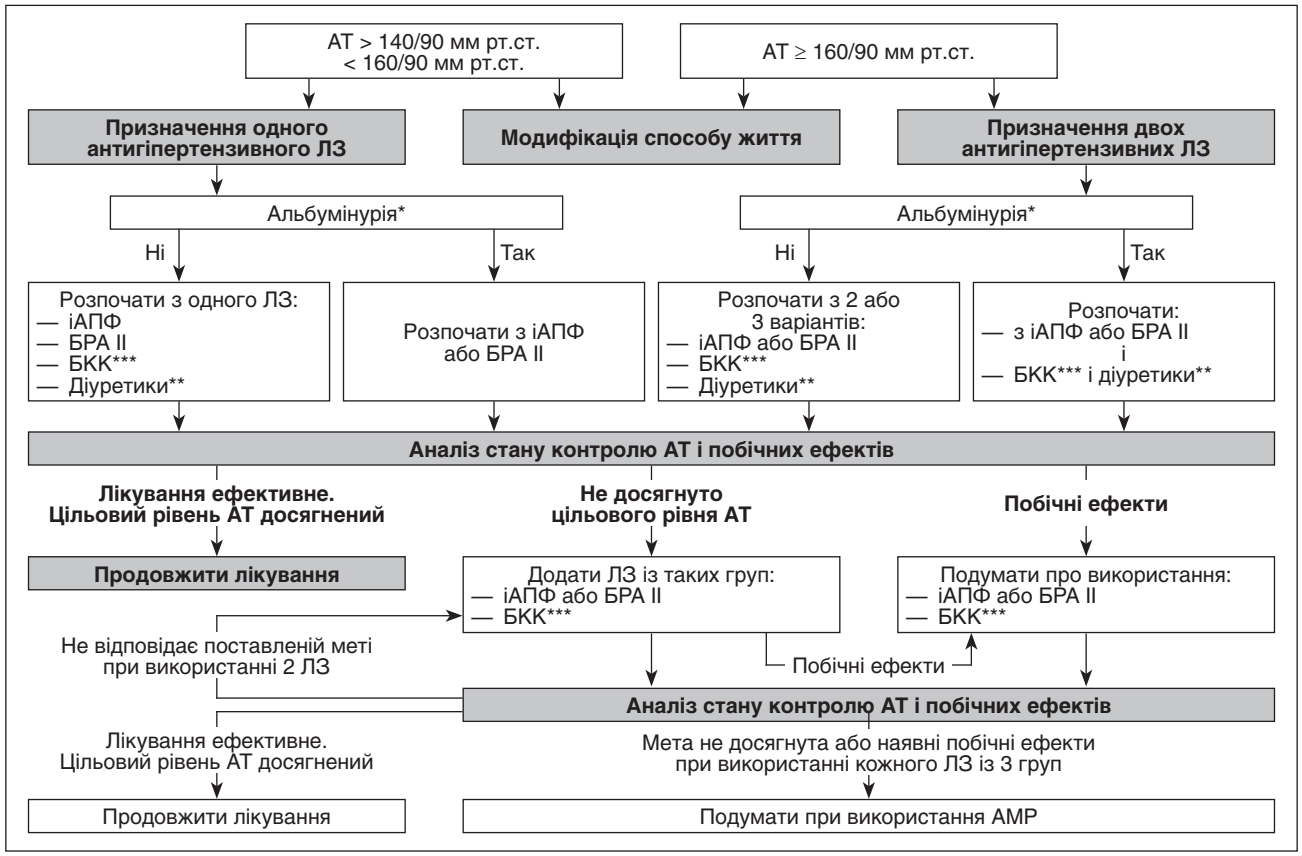


Рисунок 3. Рекомендації ADA (2020) щодо лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет [43, 46]

Примітки: * — іАПФ або БРА II рекомендуються для лікування АГ у пацієнтів із САКС 30–299 мг/г креатиніну та обов'язково призначаються хворим з САКС 300 мг/г креатиніну; ** — тіазидоподібний діуретик (хлорталідон та індапамід) — нетіазидні діуретики тривалої дії, показані для зменшення серцево-судинних подій; *** — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; АГ — артеріальна гіпертензія; АМР — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; АТ — артеріальний тиск; ББ — блокатори β-адренергічних рецепторів; БКК — блокатори кальцієвих каналів; БРА II — блокатори рецепторів ангіотензину II; іАПФ — інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту; ЛЗ — лікарський засіб; САКС — співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі.

Комбінована терапія

До переваг комбінованої антигіпертензивної терапії слід віднести [56]:

— ефективність у зниженні артеріального тиску;

— зручність у застосуванні (особливо при фіксованих комбінаціях);

— підвищення прихильності пацієнта до лікування;

— синергізм антигіпертензивних ефектів препаратів;

— можливість зниження побічних ефектів за рахунок зменшення дози одного або обох препаратів комбінації.

Хворі на ЦД 2-го типу з АГ у переважній більшості випадків потребують комбінованої антигіпертензивної терапії, оскільки контроль АТ у цих хворих є дуже складним [43, 46, 60]. Отже, якщо цільовий рівень АТ не досягається при монотерапії стандартними дозами, слід застосовувати додаткову антигіпертензивну терапію. Для осіб, у яких розглядається комбінована терапія з іАПФ, ДГП-БКК є кращим вибором порівняно з ТД/тіазидоподібними діуретиками. Зокрема, рекомендації, що свідчать на користь використання комбінованої терапії іАПФ/ББК у людей з ЦД 2-го типу, базуються на результатах дослідження ACCOMPLISH, в якому порівнювали ефективність комбінованого лікування беназеприлом/амлодипіном та терапії беназеприлом/хлорталідоном. У дослідженні взяли участь 6946 хворих на ЦД 2-го типу, 2842 з яких віднесені до групи з особливо високим ризиком внаслідок серцевої, цереброваскулярної патології або ХХН в анамнезі. Первинна комбінована кінцева точка — ІМ, інсульт, смерть внаслідок ССЗ, госпіталізація з приводу ХКС, реанімаційні заходи при зупинці серця та коронарна реваскуляризація. Встановлено, що беназеприл/амлодипін зменшували появу первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з беназеприлом/хлорталідоном у всіх пацієнтів з ЦД 2-го типу (8,8 проти 11 %; ЧСС 0,79, 95% ДІ 0,68–0,92) та хворих, яких відносили до групи високого ризику (13,6 проти 17,3 %, ЧСС 0,77, 95% ДІ 0,64–0,93) [60].

Серед найбільш адекватних комбінацій антигіпертензивних препаратів, що мають доказову базу і можуть застосовуватися у хворих на ЦД із АГ, доцільно рекомендувати [51]:

— інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + тіазидоподібні діуретики;

— блокатори рецепторів ангіотензину II + дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + тіазидоподібні діуретики;

— інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + тіазидоподібні діуретики;

— блокатори рецепторів ангіотензину II + тіазидоподібні діуретики;

— дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + тіазидоподібні діуретики;

— дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лерканідипін) + блокатори β-адренергічних рецепторів (із вазодилатуючою дією).

Отже, проблема ефективності лікування і поліпшення прогнозу у хворих на ЦД із АГ залишається дуже складною. Успіх у лікуванні пацієнтів залежить від дотримання таких положень: ефективність антигіпертензивних властивостей лікарського препарату, здатність досягнути цільового рівня «офісного» АТ, показників ДМАТ, оскільки хворі на ЦД із АГ переважно належать до категорії non-dipper; досягнення і збереження високої прихильності до терапії протягом багатьох років; виражені ренопротекторні ефекти. Метою майбутніх досліджень повинно бути визначення та опрацювання конкретних завдань з причинно-наслідковим значенням для запобігання розвитку АГ та цукрового діабету.

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

Гонорар: не задекларовано.

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

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

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation website). 2020. Available from: https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html. Accessed 06/28/2020.

2. Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E., Feigin V., Mensah G.A., Naghavi M., Murray C.J.L. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. Circulation. 2015. 132. 1667-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.

3. Zhou B., Bentham J., Di Cesare M., Bixby H., Danaei G., Cowan M.J., Paciorek C.J. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 191 million participants. Lancet. 2017. 389(10064). 37-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.

4. NICE 2019. Hypertension in adults: diagnosis and management. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng136.

5. Lin J., Thompson T.J., Cheng Y.J., Zhuo X., Zhang P., Gregg E., Rolka D.B. Projection of the future diabetes burden in the United States through 2060. Popul. Health Metr. 2018. 16(1). 9. doi: 10.1186/s12963-018-0166-4.

6. Muntner P., Einhorn P.T., Cushman W.C., Whelton P.K., Bello N.A., Drawz P.E., Green B.B. et al. Blood pressure assessment in adults in clinical practice and clinic-based research: JACC scientific expert panel. J. Am. Coll. Cardiol. 2019. 73(3). 317-35. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.069.

7. Colussi G., Da Porto A., Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. J. Hum. Hypertens. 2020. 34(2). 91-3. doi: 10.1038/s41371-019-0268-x.

8. Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L.R., Manrique C., Sowers J.R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2014. 43(1). 103-22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.

9. Savoia C., Touyz R.M. Hypertension, diabetes mellitus, and excess cardiovascular risk: importance of baseline systolic blood pressure. Hypertension. 2017. 70(5). 882-3. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09764.

10. Carthy E.R. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. Ann. Med. Surg. (Lond). 2013. 3(1). 2-7. doi: 10.1016/j.amsu.2013.11.002.

11. Bassi D., Cabiddu R., Mendes R.G., Tossini N., Arakelian V.M., Caruso F.C.R., Bonjorno Júnior J.C. et al. Effects of coexistence hypertension and type II diabetes on heart rate variability and cardiorespiratory fitness. Arq. Bras. Cardiol. 2018. 111(1). 64-72. doi: 10.5935/abc.20180105.

12. Mori H., Saito I., Eguchi E., Maruyama K., Kato T., Tanigawa T. Heart rate variability and blood pressure among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. Hypertens. Res. 2014. 37(8). 779-84. doi: 10.1038/hr.2014.73.

13. Amiya E., Watanabe M., Komuro I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system. Ann. Vasc. Dis. 2014. 7(2). 109-19. doi: 10.3400/avd.ra.14-00048.

14. Dong J.G. The role of heart rate variability in sports physiology. Exp. Ther. Med. 2016. 11(5). 1531-6. doi: 10.3892/etm.2016.3104.

15. Arroyo-Carmona R.E., López-Serrano A.L., Albarado-Ibañez A., Mendoza-Lucero F.M., Medel-Cajica D., López-Mayorga R.M. et al. Heart rate variability as early biomarker for the evaluation of diabetes mellitus progress. J. Diabetes Res. 2016. 2016. 8483537. doi: 10.1155/2016/8483537.

16. Jin L., Min G., Wei C., Min H., Jie Z. Exercise training on chronotropic response and exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp. Ther. Med. 2017. 13(3). 899-904. doi: 10.3892/etm.2017.4084.

17. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. Can. J. Cardiol. 2018. 34(5). 575-84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.

18. Sun D., Zhou T., Heianza Y., Li X., Fan M., Fonseca V.A., Qi L. Type 2 diabetes and hypertension. Circ. Res. 2019.124(6). 930-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314487.

19. Tsimihodimos V., Gonzalez-Villalpando C., Meigs J.B., Ferrannini E. Hypertension and diabetes mellitus: coprediction and time trajectories. Hypertension. 2018. 71(3). 422-8. doi: 10.1161/HYPER TENSIONAHA.117.10546.

20. Sowers J.R. Diabetes mellitus and vascular disease. Hypertension. 2013. 61(5). 943-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.

21. Khangura D., Hong J., Kurukulasuriya R., Sowers J.R. Diabetes and hypertension. In: Saldaña J.R., ed. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. 37. 573-86. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_37.

22. Poulter N.R., Castillo R., Charchar F.J., Schlaich M.P., Schutte A.E., Tomaszewski M., Touyz R.M. et al. Are the American Heart Association/American College of Cardiology high blood pressure guidelines fit for global purpose? Thoughts from the International Society of Hypertension. Hypertension. 2018. 72. 260-2. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11452.

23. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Europ. Heart J. 2018. 39(33). 3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

24. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020. 75 (6). 1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

25. Valenza G., Citi L., Garcia R.G., Taylor J.N., Toschi N., Barbieri R. Complexity variability assessment of nonlinear time-varying cardiovascular control. Sci. Rep. 2017. 7. 42779. doi: 10.1038/srep42779.

26. Stergiou G.S., O'Brien E., Myers M., Palatini P., Parati G., Kollias A., Birmpas D. et al.; STRIDE BP Scientific Advisory Board. STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: Systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2019. 21(11). 1616-22. doi: 10.1111/jch.13710.

27. Stergiou G.S., Palatini P., Modesti P.A., Asayama K., Asmar R., Bilo G., de la Sierra A. et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. J. Hypertens. 2020. 38(7). 1235-43. doi: 10.1097/HJH.0000000000002341.

28. Serhiyenko V.A., Serhiyenko L.M., Serhiyenko A.A. Recent advances in the treatment of neuropathies in type 2 diabetes mellitus patients: focus on benfotiamine (review and own data). In: Berhardt L.V., ed. Advances in Medicine and Biology (Numbered series). New York: Nova Science Publishers, 2020. 166. Ch. 1. 1-80.

29. Vinik A.I., Casellini C., Parson H.K., Colberg S.R., Nevoret M.L. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. Front Neurosci. 2018 Aug 27. 12. 591. doi: 10.3389/fnins.2018.00591.

30. Rabi D.M., McBrien K.A., Sapir-Pichhadze R., Nakhla M., Ahmed S.B., Dumanski S.M., Butalia S. et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can. J. Cardiol. 2020. 36(5). 596-624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086.

31. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. Diabetes mellitus. 2019. 22(1S1). 1-144. doi: 10.14341/DM221S1. (In Russian).

32. He F.J, Li J., Macgregor G.A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013. 346. f1325. doi: 10.1136/bmj.f1325.

33. Gay H.C., Rao S.G., Vaccarino V., Ali M.K. Effects of different dietary interventions on blood pressure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2016. 67(4). 733-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853.

34. Cicero A.F.G., Grassi D., Tocci G., Galletti F., Borghi C., Ferri C. Nutrients and nutraceuticals for the management of high normal blood pressure: an evidence-based consensus document. High Blood Press. Cardiovasc. Prev. 2019. 26(1). 9-25. doi: 10.1007/s40292-018-0296-6.

35. Xie C., Cui L., Zhu J., Wang K., Sun N., Sun C. Coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. J. Hum. Hypertens. 2018. 32(2). 83-93. doi: 10.1038/s41371-017-0007-0.

36. Roerecke M., Kaczorowski J., Tobe S.W., Gmel G., Hasan O.S.M., Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017. 2(2). e108-e20. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30003-8.

37. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017. 390(10100). 1345-422. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

38. Costa E.C., Hay J.L., Kehler D.S., Boreskie K.F., Arora R.C., Umpierre D., Szwajcer A. et al. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Sports Med. 2018. 48(9). 2127-42. doi: 10.1007/s40279-018-0944-y.

39. López A.L.S. Effectiveness of the mindfulness-based stress reduction program on blood pressure: a systematic review of literature. Worldviews Evid. Based Nurs. 2018. 15(5). 344-52. doi: 10.1111/wvn.12319.

40. Wang J., Xiong X. Evidence-based Chinese medicine for hypertension. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2013. 2013. 978398. doi: 10.1155/2013/978398.

41. Liwa A.C., Smart L.R., Frumkin A., Epstein H.A., Fitzgerald D.W., Peck R.N. Traditional herbal medicine use among hypertensive patients in sub-Saharan Africa: a systematic review. Curr. Hypertens. Rep. 2014. 16(6). 437. doi: 10.1007/s11906-014-0437-9.

42. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., Callender T., Perkovic V., Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015. 313(6). 603-15. doi: 10.1001/jama.2014.18574.

43. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., Rossing P. et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017. 40. 1273-84. doi: 10.2337/dci17-0026.

44. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Himmelfarb D., DePalma C. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Forse on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018. 71. 1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.

45. Mooradian A.D. Diabetes and atherogenic dyslipidemia. In: Saldaña J.R., ed. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. 38. 587-96. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_38.

46. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. Diabetes Care. 2020. 43(Suppl. 1). S111-S34. doi: 10.2337/dc20-S010.

47. Bando H. Recommended management of hypertensive patients with diabetes for renin-angiotensin system (RAS) inhibitors. Diab. Res. Open Access. 2020. 2(1). 4-8. doi: 10.36502/2020/droa.6161.

48. Haneda M., Noda M., Origasa H., Noto H., Yabe D., Fujita Y., Goto A., Kondo T., Araki E. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. J. Diabetes Investig. 2018. 9(3). 657-97. doi: 10.1111/jdi.12810.

49. Bangalore S., Fakheri R., Toklu B., Messerli F.H. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2016. 352. doi: 10.1136/bmj.i438.

50. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M. et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N. Engl. J. Med. 2015. 373(22). 2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.

51. Serhiyenko A.A., Serhiyenko V.A. Diabetic cardiomyopathy: treatment. 2020. 16(8). 93-104. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine). doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222888.

52. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E., Craig J.C., Tonelli M., Salanti G., Wiebe N. et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet. 2015. 385(9982). 2047-56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4.

53. Catala-Lopez F., Macias Saint-Gerons D., Gonzalez-Bermejo D., Rosano G.M., Davis B.R., Ridao M., Zaragoza A. et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. PLoS Med. 2016. 13(3). e1001971. doi: 10.1371/ journal.pmed.1001971.

54. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V., de Zeeuw D., Haffner S.M., Solomon S.D., Chaturvedi N. et al. Cardiorenal end 4129 points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2012. 367(23). 2204-13. doi: 10.1056/NEJMoa1208799.

55. Mancia G., Schumacher H., Redon J., Verdecchia P., Schmieder R., Jennings G., Yusoff K. et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011. 124(16). 1727-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008870.

56. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. Arterial Hypertension (Poland). 2019. 23(3).183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.

57. Iliescu R., Lohmeier T.E., Tudorancea I., Laffin L., Bakris G.L. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2015. 309(7). F583-F94. doi: 10.1152/ajprenal.00246.2015.

58. Bakris G.L., Pitt B., Weir M.R., Freeman M.W., Mayo M.R., Garza D., Stasiv Y. et al.; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015. 314(2). 151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446.

59. Filippatos G., Anker S.D., Böhm M., Gheorghiade M., Køber L., Krum H., Maggioni A.P. et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur. Heart J. 2016. 37. 2105-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132.

60. Tobe S.W., Gilbert R.E., Jones C., Leiter L.A., Prebtani A.P.H., Woo V. 2018 Clinical Practice Guidelines. Treatment of Hypertension. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can. J. Diabetes. 2018. 42(Suppl. 1). S186-9. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.011.

Отримано/Received 15.01.2021
Рецензовано/Revised 09.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkov@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

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.

V.O. Serhiyenko, O.O. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetes mellitus and arterial hypertension

Abstract. This review article summarizes the existing literature on the current state of the problem of diabetes mellitus and arterial hypertension. According to the World Health Organization, hypertension and type 2 diabetes mellitus, after obesity, are among the leading cardiovascular risk factors that are most common among the world's population. Over the past 30 years, the prevalence of hypertension has decreased to a quarter of the world's population, but the incidence of diabetes mellitus has increased from 4.7 to 8.5 %, and the forecast for the future indicates a further dramatic increase. Improving awareness, treatment and control of these diseases is a major goal of the global health system. The prevalence of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus is up to three times higher than in patients without diabetes mellitus, and the combination of hypertension and diabetes mellitus significantly increases the likelihood of developing cardiovascular disease. The unfavorable relationship between these two conditions, accelerating the processes of atherosclerosis, can cause negative pathophysiological changes in the cardiovascular system. Also, it is known that cardiovascular autonomic neuropathy, resulting from damage to the autonomic nerve fibers that innervate the heart and blood vessels, is a significant complication of type 2 diabetes mellitus, especially in the presence of systemic hypertension. In particular, the issues related to common pathophysiological mechanisms, main systemic and metabolic factors that may contribute to the development of diabetes mellitus and hypertension comorbidity are analyzed. Classification, features of diagnosis of arterial hypertension, assessment of the disorders of the organs mediated by arterial hypertension are presented. Issues related to the main approaches of arterial hypertension treatment in diabetes mellitus are analyzed, namely prescription of the inhibitors of the renin-angiotensin system, calcium channel blockers, thiazide, and thiazide-like diuretics, beta-adrenergic receptor antagonists, alpha-blockers, mineralocorticoid-receptor antagonists as well as the features of combined therapy and treatment of resistant arterial hypertension.

Keywords: diabetes mellitus; arterial hypertension; review

International Journal of Endocrinology

Клінічний випадок
/Clinical Case/

УДК 616.22-077.271:616.-009.11:616-093.97 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230574*

Черенько С.М.[1], Боднар М.Р.[2], Глаголєва А.Ю.[1]
[1] Міжнародний медичний центр «СітіДоктор», центр ендокринної хірургії, м. Київ, Україна
[2] Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, радіонуклідне відділення, м. Львів, Україна

Неповоротний гортанний нерв, обумовлений аномальним ходом правої підключичної артерії (arteria lusoria), у пацієнтки з рецидивуючим папілярним тиреоїдним раком: перший в Україні документований клінічний випадок

Резюме. ***Актуальність.*** *Аберантна права підключична артерія (arteria lusoria, AL) є рідкісною судинною аномалією дуги аорти в людини, що спостерігається з частотою 0,1–2,5 % та має важливе клінічне значення через поєднану аномалію ходу нижнього гортанного нерва (неповоротний гортанний нерв, НГН), імовірність пошкодження якого в тиреоїдній хірургії різко зростає. Уперше в Україні детально описаний клінічний випадок передопераційної діагностики AL, інтраопераційної ідентифікації НГН та проаналізований сучасний стан розробки питання.* ***Мета:*** *на прикладі історії пролікованої пацієнтки з папілярним тиреоїдним раком та аналізу світової літератури показати важливість дослідження анатомії дуги аорти з імовірним утворенням AL, що, у свою чергу, викликає ембріональне аномальне формування НГН із високим ризиком його пошкодження при операціях на щитоподібній залозі.* ***Матеріали та методи.*** *Наведений випадок рецидивуючого папілярного раку щитоподібної залози в молодої жінки, яка була двічі оперована (тотальна тиреоїдектомія з лівобічною радикальною дисекцією шиї, правобічна латеральна та центральна редисекція шиї), перед другою операцією при комп'ютерній томографії виявлена аномалія правої підключичної артерії. Запідозрена наявність правобічного НГН, що було підтверджено під час операції за допомогою електрофізіологічного нейромоніторингу. Аналіз відповідної світової літератури засвідчив актуальність питання, відсутність вітчизняних аналогів.* ***Результати****. На підставі отриманих при комп'ютерній томографії (із 3D-реконструкцією великих судинних структур шиї) зображень було встановлене аберантне відгалуження правої підключичної артерії від дистальної частини дуги аорти — AL. Було припущене існування нервової аномалії — НГН праворуч. Шляхом застосування електронейромоніторингу та дисекції правого блукаючого нерва під час операції судинно-нервова аномалія була підтверджена, що дозволило уникнути хірургічних ускладнень у вигляді порушення функції гортані, успішно провести хірургічне лікування шийних метастазів тиреоїдного раку.* ***Висновки.*** *Плануючи операції на щитоподібній залозі, слід мати на увазі можливість існування судинної аномалії дуги аорти з відповідним ризиком пошкодження нижнього гортанного нерва, що має неповоротний хід. Рентгенологічне або сонографічне обстеження може виявити аберантне розташування правої підключичної артерії, а застосування електронейромоніторингу — знайти НГН для уникнення його пошкодження при операціях на шиї.*

Ключові слова: *неповоротний гортанний нерв; arteria lusoria; тиреоїдна хірургія*

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Черенько Сергій Макарович, доктор медичних наук, професор, керівник центру ендокринної хірургії, Міжнародний медичний центр «СітіДоктор», м. Київ, Україна; e-mail: sergmakar5@gmail.com
For correspondence: Sergii Cherenko, MD, PhD, Professor, Head of the Center for Endocrine Surgery, CityDoctor International Medical Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergmakar5@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Аберантна права підключична артерія (arteria lusoria) є рідкісною судинною аномалією дуги аорти в людини, що спостерігається з частотою 0,1–2,5 % [1].

Складний процес ремоделювання 6-парної цервікальної артеріальної сегментарної будови ембріона, що відповідає шести бранхіальним (зябровим) аркам, із поступовою облітерацією правої гілки парної (на той час в ембріона) аорти та трансформацією її в праву підключичну артерію може порушуватися з невідомих причин з утворенням зв'язку правої підключичної артерії не з висхідною аортою, а з низхідною частиною дуги аорти (дистальніше від шостої міжсегментарної цервікальної артерії) (рис. 1) [2].

Таким чином, замість типового розташування основних гілок дуги аорти у вигляді (рахуючи від серця) плечоголовного стовбура, лівої загальної сонної артерії та лівої підключичної артерії спостерігається інша конструкція: відгалуження окремо правої загальної сонної артерії, лівої загальної сонної артерії, лівої підключичної артерії та дистальніше — аномальної правої підключичної артерії. Остання набула назву arteria lusoria, що найчастіше піднімається догори та проходить позаду трахеї та стравоходу, спускаючись далі до правої верхньої кінцівки, даючи відгалуження правої хребтової артерії та внутрішньої грудної артерії.

B. Adachi and G.D. Williams [3, 4] описують 4 основні (класичні) варіанти аномалії відходження правої підключичної артерії від дуги аорти (рис. 2), а загалом дослідники виділяють 8 анатомічних типів аномалії дуги аорти [5].

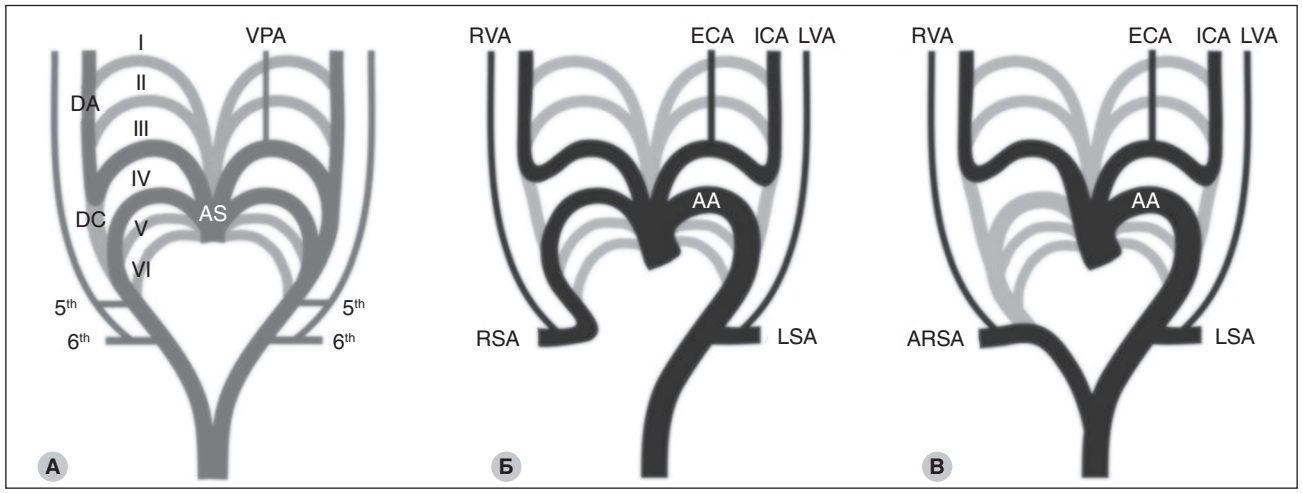


Рисунок 1. Анатомія розвитку дуги аорти, що пояснює механізм утворення arteria lusoria [2]: А. Ембріологічний розвиток дуг аорти за Rathke. Б. Нормальне розташування в дорослого. В. Arteria lusoria situs. I — перша бранхіальна дуга; II — друга бранхіальна дуга; III — третя бранхіальна дуга; IV — четверта бранхіальна дуга; V — п'ята бранхіальна дуга; VI — шоста бронхіальна дуга. 5th — п'ята шийна міжсегментарна артерія; 6th — шоста шийна міжсегментарна артерія; AA — дуга аорти; AS — аортальний синус; ARSA — аберантна права підключична артерія; DA — дорсальна аорта; DC — каротидна протока; ECA — зовнішня сонна артерія; ICA — внутрішня сонна артерія; LSCA — ліва підключична артерія; LVA — ліва хребетна артерія; RSCA — права підключична артерія; RVA — права хребетна артерія; VPA — вентральна глоткова артерія

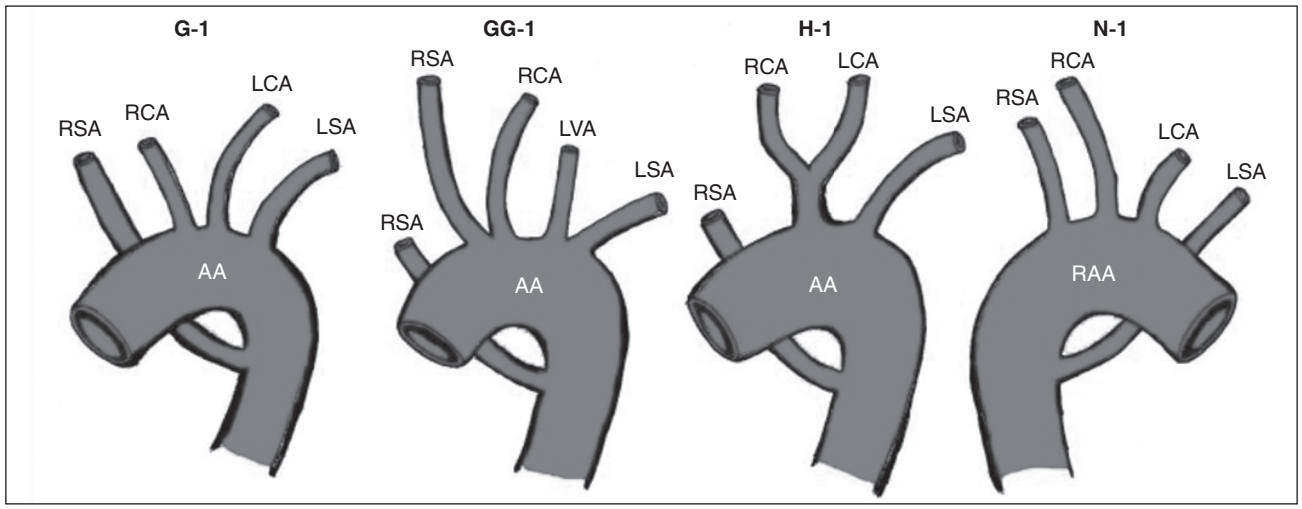


Рисунок 2. Основні варіанти аномалії відходження правої підключичної артерії від дуги аорти (за [3, 4]): AA — дуга аорти; RAA — права дуга аорти; RSA — права підключична артерія; RCA — права загальна сонна артерія; LCA — ліва загальна сонна артерія; LVA — ліва хребетна артерія; LSA — ліва підключична артерія

Така судинна аномалія вперше була відзначена ще в 1735 р. P.M. Hunauld [6], а в 1794 р. була вперше відкрита та описана D. Bayford [7] причина дисфагії, пов'язаної з аберантним ходом правої підключичної артерії (позаду трахеї і стравоходу), яку назвали *dysphagia lusoria* (похідне від популярного терміна *lusus naturae* — «примха (гра) природи», що використовували для опису загадкового утворення судинного кільця з подвійної дуги аорти ембріона).

Клінічне значення згаданої судинної аномалії правої підключичної артерії полягає в декількох аспектах. Перший — суто судинний. Несправжня артерія схильна до утворення аневризм, аж до розриву останніх із високою летальністю. Можливі розширення устя аберантної артерії, що навіть має окрему назву (дивертикул Коммереля), подвоєння загальної сонної артерії, інші судинні вади. Хірургічне лікування є складним і небезпечним. Перевагу віддають ендоваскулярним втручанням.

Другий аспект — симптоматика механічного стиснення стравоходу, трахеї, нервових структур шиї незвичайним розташуванням судинного стовбура одразу перед хребтом, що зумовлює дисфагію, задишку, біль. Слід зазначити, що симптомні варіанти arteria lusoria становлять лише 10 % від усіх випадків аномалії [1, 5].

Третім клінічним аспектом (саме йому присвячена ця стаття) є пов'язана з ембріональною вадою аномалія правого нижнього (поворотного) гортанного нерва, а саме неповоротний його хід. Адже власне термін «поворотний гортанний нерв» (n. recurrens laryngeus) відбиває вимушене ембріональне зміщення донизу (каудально) й дорзально нижнього гортанного нерва після його відгалуження від блукаючого нерва великими судинами — ліворуч нерв огинає спереду назад і знизу дугу аорти, а праворуч — праву підключичну артерію, після чого повертається на шию в трахеостравохідній борозні та проникає в гортань під щитоподібним хрящем. Таким чином, у випадку arteria lusoria, не маючи перепони на своєму шляху від блукаючого нерва, правий нижній гортанний нерв повертає до гортані одразу на шиї й має короткий шлях довжиною до 5–8 см залежно від рівня його відгалуження від n. vagus (розрізняють три різновиди напрямку неповоротного нерва: низхідний — косо зверху донизу до впадіння в гортань; поперечний — під прямим кутом від блукаючого нерва; висхідний — косо знизу догори).

Ця анатомічна деталь може загрожувати випадковим пошкодженням нижнього гортанного нерва під час операцій на шиї (переважно на щитоподібній залозі). Сучасна тиреоїдна хірургія передбачає свідоме націлене виявлення ходу нижніх гортанних нервів та їх збереження, що запобігає змінам функції гортані та зменшує частоту таких ускладнень, як порушення мовлення, ковтання та дихання внаслідок парезу поворотних нервів [8]. Для цього використовують як візуальний контроль, так і апаратний метод електрофізіологічного нейромоніторингу [8, 9]. Проте у випадку аномалії природного нормального ходу гортанних нервів ризик їх пошкодження різко зростає [9, 10]. Імовірно, що це є однією з причин неможливості досягнути нульового результату травми гортанних нервів у тиреоїдній хірургії, де частота післяопераційного парезу гортані навіть у досвідчених фахівців сягає 0,5–1 % [8]. Частіше відзначається правобічне пошкодження гортанного нерва. Однією з причин цього може бути набагато менша частота неповоротного ходу лівого гортанного нерва (переважно у випадку situs viscerus inversus) [1, 5, 11].

З огляду на загалом безсимптомне існування судинної аномалії правої підключичної артерії зрозуміло, що більшість випадків операцій на щитоподібній та прищитоподібних залозах проходять в умовах недіагностованої завчасно arteria lusoria та неповоротного ходу правого нижнього гортанного нерва, тому травма нерва в таких умовах є справою випадку.

Зазвичай діагностика аберантної правої підключичної артерії відбувається під час комп'ютерної томографії (магнітно-резонансної томографії, ангіографії) або допплерівського дослідження судин шиї з інших причин. В ідеалі це має помітити досвідчений рентгенолог та повідомити пацієнта і хірурга. Останній уже в міру обізнаності вживає заходів щодо виявлення ходу неповоротного гортанного нерва та уникнення його травмування. Націлений пошук неповоротного гортанного нерва в умовах регулярного використання інтраопераційного нейромоніторингу тиреоїдними хірургами несподівано виявив дуже високу частоту досліджуваної аномалії — аж до 6 % [12] з висновком про необхідність пошуку arteria lusoria за допомогою допплерографії в усіх пацієнтів перед операцією. Водночас суцільний передопераційний контроль за допомогою комп'ютерної томографії можливої судинної аномалії (arteria lusoria) дозволив діагностувати протягом подальшої операції на щитоподібній залозі неповоротний гортанний нерв у 9 з 1574 хворих (що відповідає звичним цифрам поширення цієї патології — 0,57 %) [13].

У світовій літературі є достатньо прикладів опису згаданої судинно-нервової аномалії [14–18], автори пропонують власні алгоритми пошуку та підтвердження діагнозу, анатомічні орієнтири та варіанти проходження девіантного нерва, наполягають на обов'язковому використанні нейромоніторингу при операціях на шиї. Водночас випадків вчасного доопераційного визначення наявності arteria lusoria, яке б стало підгрунтям для націленого інтраопераційного пошуку неповоротного гортанного нерва в тиреоїдній хірургії в Україні, ми не знайшли, попри згадки про схожі інтраопераційні знахідки [19].

Хочемо поділитися клінічним спостереженням випадку аномального розташування правої підключичної артерії в пацієнтки з метастатичним папілярним раком щитоподібної залози, що потребувала повторного хірургічного втручання на шиї з відповідними ризиками порушення функції гортані, яких була змога уникнути завдяки правильному рентгенологічному діагнозу та інтраопераційним діям.

Мета: на прикладі добре ілюстрованого клінічного випадку показати можливість виявлення рідкісної судинної аномалії дуги аорти, що викликає неповоротний хід правого нижнього гортанного нерва, а також шляхи уникнення його пошкодження під час операції на шиї.

Матеріали та методи

На лікуванні з приводу поширеного папілярного раку щитоподібної залози перебувала пацієнтка К., 37 років. У квітні 2019 року їй було проведене хірургічне лікування в обсязі тотальної тиреоїдектомії з центральною та лівобічною латеральною радикальною модифікованою дисекцією шиї. Операція пройшла з візуальним контролем нижнього лівого та верхніх гортанних нервів, правий поворотний гортанний нерв при цьому не був знайдений. Ускладнень не спостерігали. Враховуючи поширений характер патології — T2N1вMx (макропрепарат показано на рис. 3), призначене лікування радіоактивним йодом із подальшим спостереженням на тлі терапії левотироксином.

Віддалені метастази при сцинтиграфії всього тіла не зареєстровані, однак висловлена підозра щодо імовірного метастатичного ураження лімфатичних вузлів правих латеральних колекторів шиї, ретротрахеальних лімфовузлів праворуч. Протягом лабораторного біохімічного моніторингу після початкового зниження тиреоглобуліну крові (від 74 нг/л до 12–4,5–2,5 нг/л) відзначалося поступове зростання його концентрації за нормального рівня антитіл до тиреоглобуліну (від 2,56 до 4,32 нг/мл) за останні 6 місяців. Враховуючи повільне зростання розміру підозрілих лімфатичних вузлів праворуч у 2–4 колекторах та ретротрахеально (шостий колектор) за даними сонографії та МРТ (8–10–12 мм), їх слабку здатність до накопичення радіоактивного йоду за даними сцинтиграфії після лікування радіоактивним йодом, прийняте рішення провести повторну операцію: радикальну модифіковану дисекцію правих латеральних колекторів шиї з редисекцією центрального відділу шиї праворуч. Перед операцією було призначене повторне дослідження шляхом мультиспіральної комп'ютерної томографії з 3D-реконструкцією для кращого визначення хірургічних цілей та доступу в умовах фіброзно-злукових змін шиї. Рентгенологом зафіксована судинна аномалія дуги аорти. На підставі цих даних під час повторної операції (редисекції шиї в березні 2020 р.) був виявлений та підтверджений (за допомогою нейромоніторингу) неповоротний варіант правого нижнього гортанного нерва, який збережено від пошкодження під час видалення метастатично уражених лімфатичних вузлів.

Результати

За даними комп'ютерно-томографічного дослідження, перед другою операцією в пацієнтки була виявлена судинна аномалія дуги аорти — аберантне відходження правої підключичної артерії від низхідного відділу дуги аорти: дистальніше від інших гілок — правої та лівої загальних сонних артерій та лівої підключичної артерії (рис. 4).

Ревізія знімків МРТ, що виконувалася за 4 місяці до цього, підтвердила можливість запідозрити таку аномалію раніше — на рисунках видно розташування судинного стовбура позаду від трахеї та стравоходу на контрольній МРТ в грудні 2019 р. (рис. 5).

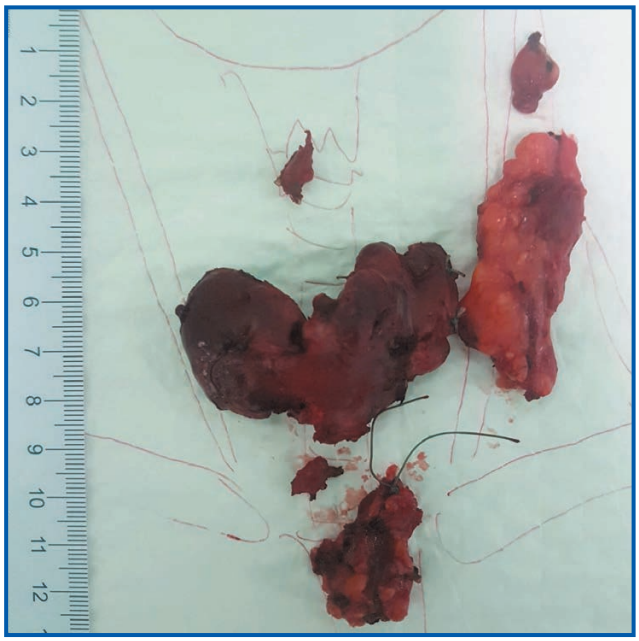


Рисунок 3. Макропрепарат видаленої щитоподібної залози з папілярним раком та метастазами лімфатичних вузлів шиї в пацієнтки К. під час першої операції

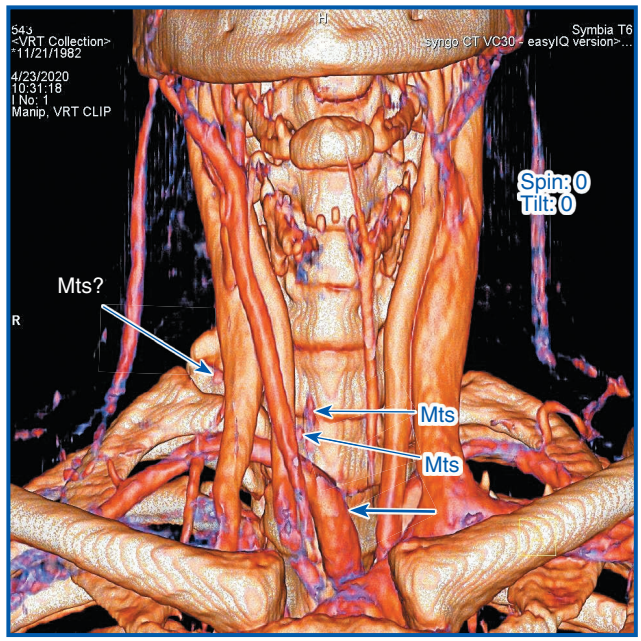


Рисунок 4. Виявлення аномального ходу правої підключичної артерії (a. lusoria, позначено стрілкою) при мультиспіральній комп'ютерній томографії з 3D-реконструкцією судин шиї та дуги аорти

З огляду на встановлений факт наявності arteria lusoria операція на лімфатичних колекторах шиї на додаток до труднощів, пов'язаних із рубцюванням тканин центрального відділу шиї, ускладнювалась імовірним неповоротним ходом правого нижнього гортанного нерва.

Тому обов'язковим технічним елементом операції було залучення електрофізіологічного нейромоніторингу гортанних нервів (NIM2, Medtronic) для пошуку правого нижнього гортанного нерва. Хід операції: коміроподібний старий післяопераційний рубець висічено, верхній клапоть рани відпрепаровано догори, подальший доступ через серединну лінію визначено недоцільним через виражений фіброз тканин. Операцію продовжено шляхом правого латерального доступу вздовж переднього краю m. sternocleidomastoideus. Був виділений правий судинно-нервовий пучок та проведене методичне стимулювання блукаючого нерва по його передній поверхні зверху до низу від рівня відгалуження лицьової вени й до підключичної вени. Гарний звуковий та осцилографічний сигнал із манжети спеціальної інтубаційної трубки, електроди якої прилягають до голосових складок гортані, при стимулюванні струмом 1,0 мА впродовж інтраопераційного нейромоніторингу чітко інформували про те, що нижній гортанний нерв до рівня m. omohyoideus ще не відокремився від n. vagus. Після виявлення точки, де сигнал нейромоніторингу зникав, проведена дисекція тканин навколо блукаючого нерва і виявлений стовбур неповоротного правого нижнього гортанного нерва завтовшки 1,5–2 мм, який

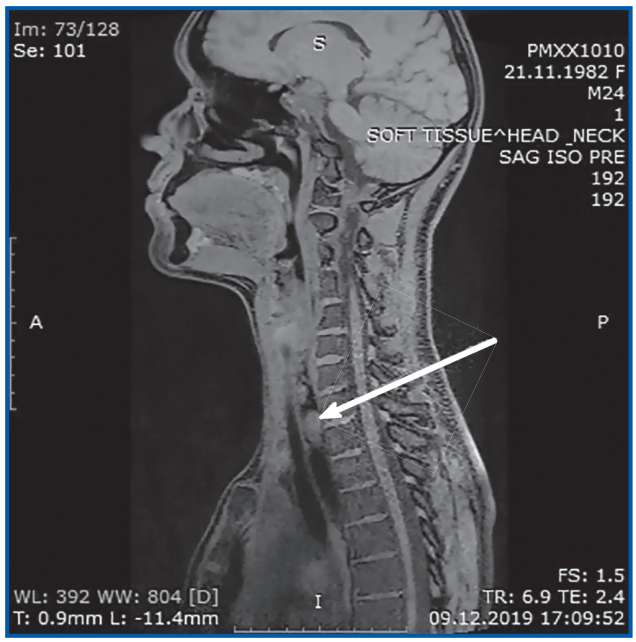


Рисунок 5. Візуалізація аномального судинного стовбура позаду від трахеї та стравоходу (позначено стрілкою) на МРТ у грудні 2019 р.

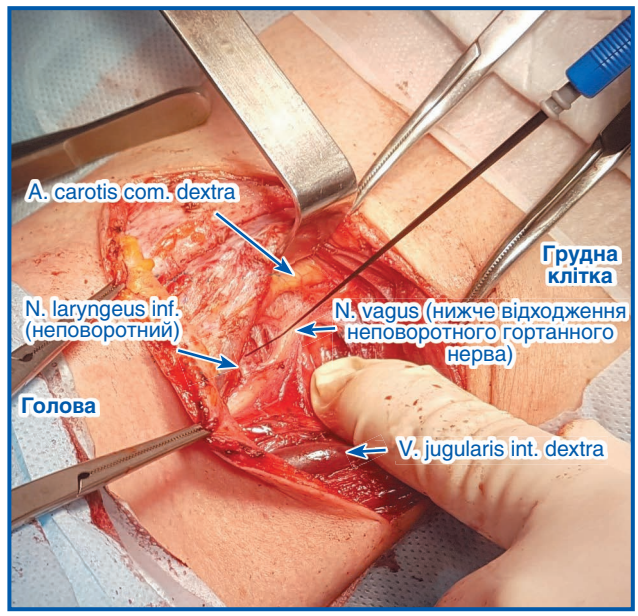


Рисунок 6. Топографія блукаючого нерва, неповоротного нижнього гортанного нерва та застосування інтраопераційного нейромоніторингу (електрод торкається неповоротного гортанного нерва)

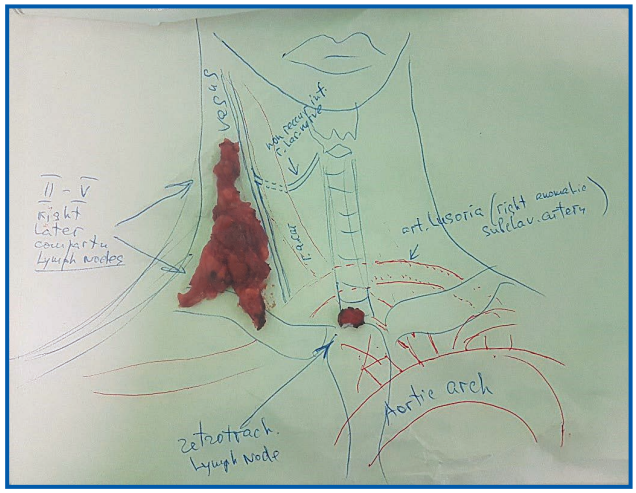


Рисунок 7. Макропрепарат другої операції: клітковина з лімфовузлами II–V колекторів шиї праворуч зі схематичним зображенням аномальної a. lusoria та неповоротного нижнього гортанного нерва

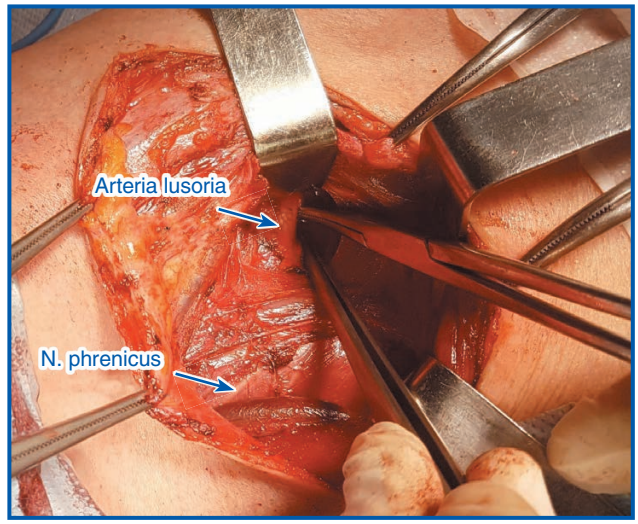


Рисунок 8. Стовбур аберантної правої підключичної артерії (a. lusoria) без видимих аневризматичних змін

відходив перпендикулярно до n. vagus в напрямку гортані. Електронейростимуляція малим струмом вздовж виявленого нерва давала чіткий сигнал від скорочення m. vocalis гортані, що точно підтверджувало природу даної нервової структури та збережену функцію гортані (топографію нервових структур та застосування інтраопераційного нейромоніторингу подано на рис. 6).

Точне визначення топографії судин і нервів правої половини шиї дозволило провести ретельну радикальну латеральну дисекцію лімфатичних вузлів шиї із збереженням яремної вени та всіх нервових структур. Видалена клітковина з лімфовузлами II–V колекторів шиї праворуч (зліва це було зроблене під час першої операції рік тому). Макропрепарат наведений на фото (рис. 7). Патогістологічне дослідження підтвердило наявність метастазів у чотирьох із 12 лімфовузлів (розміром 6–7 мм).

На останньому етапі операції були виділені трахея та стравохід, знайдений стовбур аберантної правої підключичної артерії (видимих аневризматичних ділянок не помічено — рис. 8), видалена клітковина з підозрілими на метастази лімфовузлами, що лежали над судиною (гістологічне дослідження не підтвердило метастатичного ураження).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Пацієнтка виписана через 2 дні додому.

Контрольний рівень тиреоглобуліну та візуалізаційні методи обстеження (сонографія, комп'ютерна томографія) засвідчили відсутність рецидиву (ТГ крові через 3, 6, 11 міс. відповідно 1,1; 1,0 та 0,9 нг/мл).

Наведений клінічний випадок є першим для України деталізованим описом доволі рідкісної судинно-нервової аномалії людини, важливої для ендокринних та судинних хірургів.

Висновки

Відомості щодо аномального розташування правої підключичної артерії (arteria lusoria), отримані від рентгенологів або лікарів-сонографістів перед втручанням на шиї (насамперед у тиреоїдній хірургії), дозволяють передбачити існування анатомічної аномалії правого нижнього гортанного нерва, а саме неповоротний характер його ходу, та запобігти його травмі з невідворотними наслідками у вигляді порушення функції гортані та глотки.

Інтраопераційний електронейромоніторинг гортанних нервів дозволяє знайти та зберегти неповоротний гортанний нерв на ділянці його відгалуження від блукаючого нерва та прослідкувати його хід.

Хірург, спрямовуючи пацієнта на комп'ютерну томографію (або МРТ чи допплерографію) перед операцією на шиї, має ставити перед радіологами чітке завдання виявлення можливого аномального ходу правої підключичної артерії (arteria lusoria).

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

Список літератури

1. Myers P.O., Fasel J.H.D., Kalangos A., Gailloud P. Arteria lusoria: Developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. Annales de Cardiologie et d'Angeiologie. 2010. 59. 147-154. https://doi.org/10.1016/j.ancard.2009.07.008

2. Rathke H. Ueber die Entwickelung der Arterien, welche bei den Saugethieren von den Bogen der Aorta ausgehen. Arch. F. Anat. 1843. 270-302 (in German).

3. Williams G.D., Aff H.M., Schmeckebier M., Edmonds H.W., Grand E.G. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in the american whites and negroes. Anat. Rec. 1932. 54. 247-251.

4. Adachi B. Das Arterien System Der Japaner. In: Kyoto editor. Verlag der Kaiserlich-Japanischen Universitat. Kenyusha Press. 1928. 1. 29-41.

5. Natsis K.I., Tsitouridis I.A., Didagelos M.V., Fillipidis A.A., Vlasis K.G., Tsikaras P.D. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch in 633 angiographies: clinical significance and literature review. Surg. Radiol. Anat. 2009. 31. 319. https://doi.org/10.1007/s00276-008-0442-2.

6. Hunauld P.M. Examen de quelques parties d'un singe. Hist. Acad. Roy Sci. 1735. 2. 516-23.

7. Bayford D. An account on a singular case of obstructed deglutition. Memoirs Med. Soc. London. 1794. 2. 271-82.

8. Lorenz K., Dralle H., Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Langenbecks Arch. Surg. 2004. 389. 620. https://doi.org/10.1007/s00423-004-0505-8

9. Randolph G.W., Dralle H. with the International Intraoperative Monitoring Study Group. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. The Laryngoscope. 2011. 121(1). 1-16. Doi: 10.1002/lary.21119.

10. Cherenko S.M., Larin O.S., Palamarchuk V.O. The role of intraoperative electro-physiological monitoring of laryngeal nerves in thyroid surgery. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2009. 4(28). 29-35. (in Ukrainian)

11. Henry J.F., Audiffret J., Denizot A. et al. The nonrecurrent inferior laryngeal nerve: review of 33 cases, including two on left side. Surgery. 1988. 104(6). 977-984.

12. Donatini G., Carnaille B., Dionigi G. Increased detection of non-recurrent inferior laryngeal nerve (NRLN) during thyroid surgery using systematic intraoperative neuromonitoring (IONM). World J. Surg. 2013. 37. 91-93. doi: 10.1007/s00268-012-1782-y.

13. Gao E., Zou X., Zhou Y., Xie D., Lan J., Guan H. Increased Prediction of Right Nonrecurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery Using Preoperative Computed Tomography With Intraoperative Neuromonitoring Identification. World J. Surg. Oncol. 2014. 12. 262. Doi: 10.1186/1477-7819-12-262.

14. Toniato A., Mazzarotto R., Piotto A. et al. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. World J. Surg. 2004. 28(7). 659-661. doi: 10.1007/s00268-004-7197-7.

15. Propescu R., Constantinoiu S. Lesions of the laryngeal nerves during thyroidectomy — what's new? Chirurgia. 2014. 109(4). 439-444. PMID: 25149604.

16. Avisse C., Marcus C., Delattre J.F., Marcus C., Cailliez-Tomasi J.P., Palot J.P., Ladam-Marcus V., Menanteau B., Flament J.B. Right nonrecurrent inferior laryngeal nerve and arteria lusoria: the diagnostic and therapeutic implications of an anatomic

anomaly Review of 17 cases. Surgical and Radiologic Anatomy. 1998. 20. 227-232. https://doi.org/10.1007/BF01628900

17. Konschake M., Zwierzina M.E., Pechriggl E.J., Moriggl B., Brenner E., Hörmann R., Prommegger R. The nonrecurrent laryngeal nerve: A clinical anatomic mapping with regard to intraoperative neuromonitoring. Surgery. 2016. 160(1). 161-168. https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.12.021

18. Galushko D.A., Asmaryan A.G., Pasko M.A. Clinical anatomy and features of the irreversible laryngeal nerve in thyroid surgery. Clinical case. Clinical and Experimental Thyroidology. 2016. 12(3). 31-36. https://doi.org/10.14341/ket2016331-36 (in Russian)

19. Shidlovsky V.O., Shidlovsky O.V., Deikalo I.M., Lipsky V.M. Standard and non-standard situations in thyroid surgery. Hospital Surgery. 2013. 3. 21-24. (in Ukrainian)

Отримано/Received 16.02.2021
Рецензовано/Revised 02.03.2021
Прийнято до друку/Accepted 11.03.2021

Information about authors

Sergii Cherenko, MD, PhD, Professor, Head of the Center for Endocrine Surgery, CityDoctor International Medical Center, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-9762-2911
Mykola Bodnar, MD, Head of the Radionuclide Department, Lviv Oncology Regional Medical and Diagnostic Center, Lviv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-4263-6755
Anastasia Glagoleva, MD, Head of the Surgical Department, Center for Endocrine Surgery, CityDoctor International Medical Center, Kyiv, Ukraine

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.

S.M. Cherenko[1], M.R. Bodnar[2], A.Yu. Glagoleva[1]
[1] CityDoctor International Medical Center, Center for Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine
[2] Lviv Oncology Regional Medical and Diagnostic Center, Lviv, Ukraine

Non-recurrent laryngeal nerve, caused by aberrant right subclavian artery (arteria lusoria), in a female patient with recurrent papillary thyroid carcinoma: the first well-illustrated clinical case in Ukraine

Abstract. ***Background.*** The aberrant right subclavian artery (lat. *arteria lusoria*, AL) is a rare vascular abnormality of the aortic arch in humans, which occurs with a frequency of 0.1–2.5 % and is of great clinical importance due to the associated abnormality of the lower laryngeal nerve (non-recurrent laryngeal nerve, NLN), the risk of damage to which during thyroid surgery increases dramatically. For the first time in Ukraine, the clinical case of preoperative diagnosis of AL, intraoperative identification of NLN is comprehensively described and the current state of the issue is analyzed. The purpose was to show the importance of studying the aortic arch anatomy with a possible presence of AL, which in turn causes abnormal embryonic formation of NLN with a high risk of its damage during thyroid surgery, based on the case history of a treated female patient with papillary thyroid cancer. ***Materials and methods.*** A case of recurrent papillary thyroid cancer in a young woman who underwent surgery twice (total thyroidectomy with left radical neck dissection, right lateral and central neck redissection) is described. Before the second surgery, an abnormal right subclavian artery has been identified using computed tomography. The presence of right NLN was suspected, which was confirmed by electrophysiological neuromonitoring during surgery. The analysis of the relevant world literature showed the urgency of the issue and the lack of similar case reports in Ukrainian scientific literature. ***Results.*** Based on the computed tomography scans (with 3D reconstruction of the main vascular structures of the neck), the aberrant right subclavian artery coming from the distal part of the aortic arch was found (AL). The existence of a nerve abnormality was assumed — right NLN. By the use of electroneuromonitoring and dissection of the right vagus nerve during the operation, the vascular-nervous anomaly was confirmed, which helped avoid surgical complications leading to laryngeal dysfunction and perform a surgical treatment for cervical metastases of thyroid cancer successfully. ***Conclusions.*** When a thyroid surgery is planned, one should keep in mind the possibility of a vascular abnormality of the aortic arch with a corresponding risk of damage to the inferior laryngeal nerve, which can be non-recurrent. X-ray or sonography may reveal an aberrant location of the right subclavian artery, and the use of electroneuromonitoring may facilitate the identification of NLN to avoid its damage during the neck surgery.

Keywords: non-recurrent laryngeal nerve; arteria lusoria; thyroid surgery

International Journal of Endocrinology

Лист в редакцію
/Letter to the Editor/

Прудиус П.Г.[1], Поляк Р.О.[1], Дідук О.О.[1], Прудиус В.Є.[2]
[1] Комунальне некомерційне підприємство «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна
[2] Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Досвід застосування апарату вакуумної терапії V-02 та вакуумного масажу в лікуванні ліподистрофій

Вступ

Ліподистрофії в місцях ін'єкцій є найпоширенішим місцевим ускладненням інсулінотерапії. Історія вивчення цього ускладнення розпочалася ще в 1926 р., коли були описані ділянки ліпоатрофії в місцях введення інсуліну. При переході від використання інсулінів тваринного походження до людських інсулінів і до аналогів інсуліну на зміну імуноопосередкованій атрофічній формі ліподистрофії прийшла гіпертрофічна, пов'язана з анаболічною та мітогенною відповіддю на інсулін. Попри тривалу історію вивчення багато питань, пов'язаних з механізмами формування, діагностикою та профілактикою інсулінової ліподистрофії, залишаються невирішеними [1].

Ліподистрофії розглядаються як місцеві реакції у відповідь на введення інсуліну. Їх розподіляють на два види: ліпоатрофію (ділянки в місці ін'єкції у вигляді зменшення жирової тканини) і ліпогіпертрофію (в місці ін'єкції розвивається жирове ущільнення).

Ліпогіпертрофії в місцях ін'єкцій виявляються у 40–70 % хворих на цукровий діабет (ЦД), які отримують інсулін. У багатьох дослідженнях показано, що наявність ліпогіпертрофії асоційована з погіршенням глікемічного контролю: підвищенням рівня глікованого гемоглобіну і варіабельністю глікемії, нез'ясованою гіпоглікемією, збільшенням доз інсуліну. Таким чином, ліпогіпертрофія підвищує економічні витрати, пов'язані з ЦД [2].

Найважливішим фактором ризику розвитку індукованої інсуліном ліпогіпертрофії є порушення техніки ін'єкцій: недостатня ротація місць ін'єкцій, введення інсуліну в ділянки ліподистрофії, мала площа зони ін'єкцій і надмірна довжина голок. Навчання пацієнтів техніці ін'єкцій інсуліну є основою профілактики цього ускладнення. Припинення ін'єкцій у ділянку ліпогіпертрофії, регулярна ротація місць ін'єкцій забезпечують можливість адекватної титрації дози інсуліну і досягнення цільового глікемічного контролю.

Відсутність кровоносних судин поблизу створюваного депо інсуліну в ділянках ліпогіпертрофії призводить до зниження абсорбції інсуліну, що залежить від дифузії молекул через ендотеліальний бар'єр у кровотік. Абсорбція інсуліну в зонах ліподистрофії може бути відтермінованою, що створює ризик чергування епізодів неконтрольованої гіперглікемії та гіпоглікемії [2]. Ситуація стає ще більш непередбачуваною, коли пацієнт чергує ін'єкції в місця ліпогіпертрофії та в ділянки незміненої підшкірної клітковини.

Ліподистрофії — це місцеві реакції у відповідь на введення інсуліну, що характеризуються місцевою або загальною втратою чи відсутністю підшкірної жирової клітковини. Тому надзвичайно важливо, щоб лікарі та середній медичний персонал, які надають допомогу людям із ЦД, мали настороженість щодо виявлення та своєчасного розв'язання цієї проблеми.

На нашу думку, одним із ефективних методів терапії є апаратне фізіотерапевтичне лікування, а саме застосування апарата вакуумної терапії V-02 у комбінації з масажем в місцях ін'єкцій інсуліну.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Прудиус Пилип Григорович, к.м.н., головний лікар, Комунальне некомерційне підприємство «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради», вул. Мічуріна, 32, м. Вінниця, 21010, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: P. Prudius, Vinnytsia regional clinical endocrinology center, Michurina st., 32, Vinnytsia, 21010, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Вакуумний масаж — це неінвазивна техніка механічного масажу, що виконується за допомогою механічного пристрою, який піднімає шкіру за допомогою відсмоктування, створює шкірну складку та мобілізує її.

Вплив вакуумного масажу на шкіру й епідермальні шари шкіри можна розділити на три основні підгрупи: загальні, фізичні та фізіологічні ефекти. Найкраще в дослідженнях були описані фізичні (покращення еластичності шкіри) та фізіологічні (збільшення кількості фібробластів і колагенових волокон) ефекти [3].

В численних дослідженнях вивчався вплив вакуумного масажу на ліподистрофію. Результати показали збільшення кількості фібробластів порівняно з контрольною стороною, потовщення епідермісу (хоча і незначне) в більшості випадків і зменшення шкірного інтерстиціального простору. Фібробласти змінилися на секретуючий фенотип на стороні, яка піддавалась лікуванню, тоді як на контрольній стороні (на якій не проводили вакуумний масаж) їх фенотип залишався нормальним. Декілька авторів відзначали значне поліпшення товщини шкірної складки, а саме на 50 %, яке тривало через 6 місяців спостереження, незалежно чи ні від подальшого лікування [4–6].

Метою дослідження було визначити ефективність використання в реальній клінічній практиці апарата вакуумної терапії V-02 та вакуумного масажу для лікування ліподистрофій у хворих на цукровий діабет.

Методи

За 2019 рік у відділенні відновного лікування були проліковані 125 пацієнтів з ліподистрофіями. Значну частку даних хворих становили діти — 72 пацієнти, що становило 57,6 %, решту 42,4 % становили дорослі. В усіх 125 пацієнтів була виявлена гіпертрофічна форма ліподистрофій (ліпогіпертрофії).

Результати

Після третього сеансу вакуумної терапії з масажем у 90 пацієнтів (72 %) відзначалося пом'якшення ліподистрофій, а після четвертого сеансу — ще у 35 пацієнтів (28 %). У 70 пацієнтів (56 %) на шостий день лікування спостерігалось зменшення розмірів ділянок ліподистрофій. Для зменшення тривалості перебування хворого в стаціонарі та підвищення ефективності лікування усім пацієнтам було запропоноване подальше лікування в амбулаторних умовах.

Підсумок

Ліподистрофія в місцях ін'єкцій інсуліну залишається однією з найбільш актуальних проблем діабетології. Поліпшення якості препаратів інсуліну призвело до клінічної трансформації інсулінових ліподистрофій: на зміну атрофічній формі прийшла гіпертрофічна. Результати сучасних досліджень свідчать про значну поширеність ділянок ліпогіпертрофії в місцях ін'єкцій інсуліну. Наявність ліпогіпертрофії асоційована з погіршенням якості глікемічного контролю та підвищенням дози інсуліну. Тим самим ліпогіпертрофії завдають величезних економічних збитків, знижуючи ефективність використання ресурсів охорони здоров'я.

У зв'язку з цим не викликає сумнівів необхідність своєчасної діагностики ліпогіпертрофії в місцях ін'єкцій інсуліну. Систематичний огляд і пальпація всіх місць ін'єкцій повинні бути обов'язковим елементом моніторингу пацієнтів з ЦД, які отримують інсулін. Велике значення при цьому має навчання лікарів і медичних сестер методики пальпації місць ін'єкцій [7].

Допоміжні методи лікування, а саме апаратна фізіотерапія, може допомогти в лікуванні ліподистрофій і, як наслідок, покращити компенсацію ЦД, яка в Україні все ще далека від задовільної. В дослідженні нашої клініки показана висока ефективність лікування ліпогіпертрофій. До того ж наш досвід свідчить про те, що ефективність лікування збільшується пропорційно до кількості сеансів. Тому дана процедура може бути запроваджена та проводитися на амбулаторному етапі надання допомоги для досягнення результату повного виліковування ліподистрофій і збільшення місць ін'єкцій для інсулінотерапії.

Список літератури

1. Blanco M., Hernández M.T., Strauss K.W., Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diabetes Metab. 2013. № 39(5). P. 445-53. doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.

2. Madhu S.V. The clinical relevance of lipohypertrophy. Int. J. Diabetes Dev. Ctries. 2019. № 39. P. 417-418. https://doi.org/10.1007/s13410-019-00763-w

3. Moortgat P., Anthonissen M., Meirte J., Van Daele U., Maertens K. The physical and physiological effects of vacuum massage on the different skin layers: a current status of the literature. Burns Trauma. 2016. № 4. P. 34. doi: 10.1186/s41038-016-0053-9.

4. Klimontov V.V., Lazarev M.M., Letyagin A.J., Bulumbaeva D.M., Bgatova N.P. Lipodystrophy at the insulin injection sites: current trends in epidemiology, diagnostics and prevention. Diabetes mellitus. 2020. № 23(2). P. 161-173. (In Russian). https://doi.org/10.14341/DM12095

5. Tsadik A.G., Atey T.M., Nedi T. et al. Effect of insulin-induced lipodystrophy on glycemic control among children and adolescents with diabetes in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. J. Diabetes Res. 2018. № 2018. P. 4910962. https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/4910962

6. Deeb A., Abdelrahman L., Tomy M. et al. Impact of insulin injection and infusion routines on lipohypertrophy and glycemic control in children and adults with diabetes. Diabetes Ther. 2019. № 10(1). P. 259-267. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s13300-018-0561-7

7. Singha A., Bhattarcharjee R., Ghosh S. et al. Concurrence of lipoatrophy and lipohypertrophy in children with type 1 diabetes using recombinant human insulin: two case reports. Clin. Diabetes. 2016. № 34(1). P. 51-53. https://doi.org/https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.51

Отримано 09.02.2021

До 50-річчя професора Ольги Аркадіївни Гончарової

18 березня 2021 року виповнилося 50 років доктору медичних наук, професору кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти Гончаровій Ользі Аркадіївні.

Ольга Аркадіївна народилася в сім'ї науковців (батько — фахівець із будівництва доріг, мати — у галузі ендокринології), тому тривоги і радості, пов'язані з науковою діяльністю, завжди впливали на домашню атмосферу. Уже під час навчання в школі вона мріяла про вступ до медичного інституту. Навчаючись у дев'ятому класі, вечорами працювала санітаркою процедурного кабінету 30-ї міської клінічної лор-лікарні в Харкові. Щоб підвищити шанси стати лікарем, у випускному класі вчилася у вечірній школі при заводі «Серп і молот». У ті роки 70 % набору в медичний інститут становили абітурієнти з 2-річним стажем, і лише третина місць відводилася на всіх інших. Виявилося, що на заповітні 70 % не вистачило 6 днів стажу, і довелося вступати на загальних підставах. Однак це вдалося майбутньому професору медицини з першого разу.

Під час навчання на педіатричному факультеті Харківського медичного інституту О.А. Гончарова активно брала участь у роботі наукового гуртка з фізіології під керівництвом професора Ф.П. Ведяєва. За матеріалами досліджень виступала на наукових студентських конференціях. Уже на четвертому курсі була керівником гуртка «Юний медик» при Будинку дитячої та юнацької творчості. Після закінчення інституту навчалася в інтернатурі при Харківській медичній академії післядипломної освіти (ХМАПО) із проходженням заочної частини в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». Згодом, у 1996–1999 рр., завідувала ендокринологічним кабінетом в обласній студентській лікарні м. Харкова. У цей же час удосконалювала педагогічну діяльність, викладаючи предмет «Медична підготовка» у старших класах у середній школі № 1.

У 1999–2002 рр. О.А. Гончарова навчалася в аспірантурі на кафедрі ендокринології та дитячої ендокринології ХМАПО під керівництвом професора О.М. Білецької. У 2002 р. захистила кандидатську дисертацію на тему «Гемодинаміка та метаболічні показники у жінок в клімактеричному періоді, хворих на цукровий діабет 1-го типу». Це був перший захист дисертації в новоствореній спеціалізованій вченій раді при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». Матеріали дисертації стали основою виданого у 2005 році навчального посібника «Клімактеричний синдром у жінок, хворих на цукровий діабет 1-го типу» у співавторстві з професорами Т.Ф. Татарчук і Ю.І. Караченцевим.

Після закінчення аспірантури і до сьогодні О.А. Гончарова працює в ХМАПО на кафедрі ендокринології та дитячої ендокринології. У 2013 р. успішно захистила докторську дисертацію на тему «Аутоімунний тиреоїдит менопаузи» під керівництвом члена-кореспондента НАМН України Ю.І. Караченцева. У 2014 р. отримала звання професора, має вищі категорії з ендокринології і дитячої ендокринології, проводить консультативний прийом у поліклініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

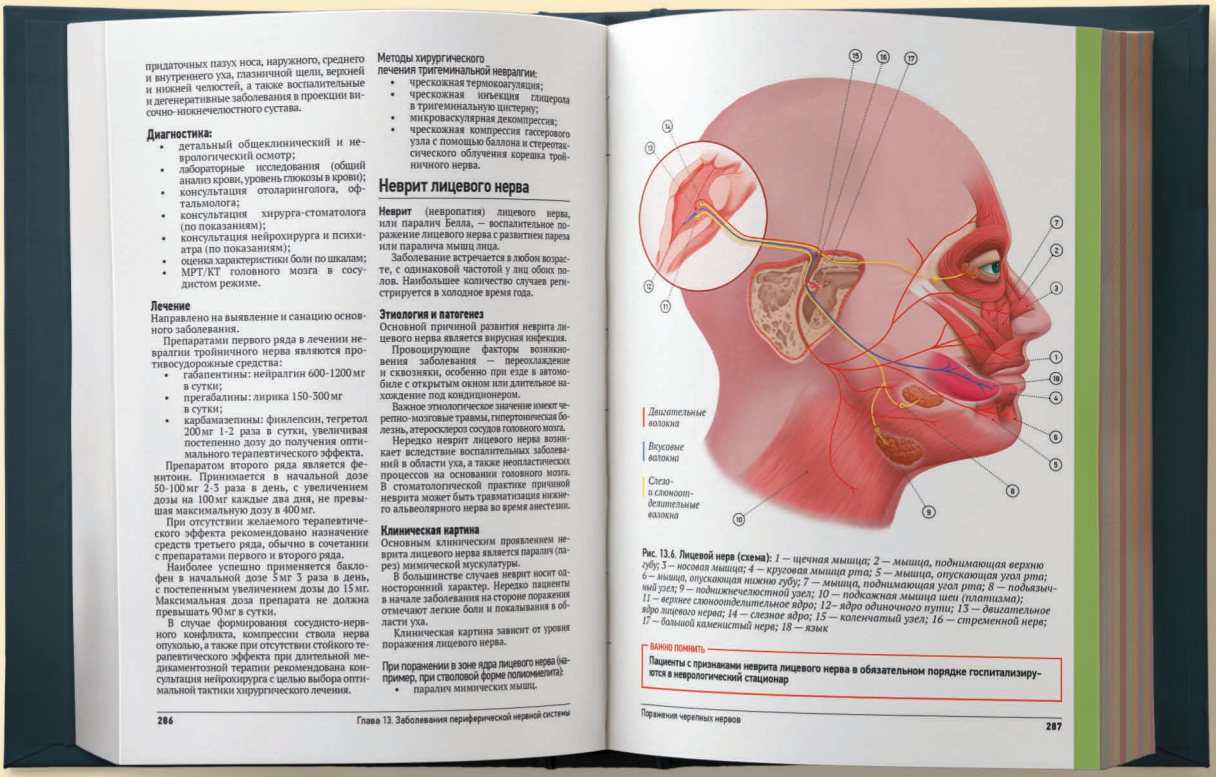
Професор О.А. Гончарова є автором 226 наукових публікацій, співавтором трьох монографій («Дисліпідемії при ендокринних захворюваннях», «Цукровий діабет 2-го типу: скринінг і фактори ризику», «Автоімунна тиреоїдна патологія») і трьох навчальних посібників. Бере активну участь у роботі наукових форумів різного рівня, у тому числі і зарубіжних, входить до складу редколегії «Міжнародного ендокринологічного журналу» і журналу «Проблеми ендокринної патології».

Серед пріоритетів наукової діяльності О.А. Гончарової на перший план висуваються вивчення впливу гормональної та імунної перебудови в жінок у перименопаузальний період на перебіг цукрового діабету і захворювання щитоподібної залози, ступеня забезпечення селеном населення різних областей України, впливу дефіциту селену на тиреоїдний гомеостаз. За її безпосередньої участі розроблена та впроваджена в практику роботи Золочівської ЦРЛ Харківської області постійно діюча система раннього виявлення цукрового діабету.

Професор О.А. Гончарова постійно удосконалює лекційний матеріал з урахуванням новітніх досягнень медицини. Як лектор вміє зацікавити слухачів. Ольга Аркадіївна зустрічає свій ювілей у розквіті професійної діяльності як талановитий, прогресивний науковець і лікар.

Щиро вітаємо Ольгу Аркадіївну з ювілеєм, бажаємо здоров'я, щастя, реалізації поставлених цілей та творчого натхнення!

Редакційна колегія «Міжнародного ендокринологічного журналу»



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

Диагностика:

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

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

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

- габапентины: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалины: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепины: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

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

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

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

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

Методы хирургического лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термокоагуляция;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную цистерну;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия гассерового узла с помощью баллона и стереотактического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

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

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

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция.

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

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

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

Клиническая картина

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

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

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

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

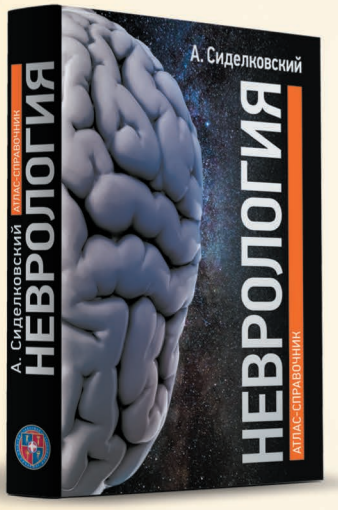
- паралич мимических мышц.

Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): *1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подъязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подкожная мышца шеи (платизма); 11 — верхнее слюноотделительное ядро; 12– ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коленчатый узел; 16 — стременной нерв; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык*

ВАЖНО ПОМНИТЬ

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

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



Із питань придбання книги
«**Неврологія: атлас-довідник**»
звертайтеся за тел.:
(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26

Пропонований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу.

Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів.

Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології.

Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

Еутирокс®

Левотироксин натрію

Оптимальний **підбір** дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях[1]
- Оригінальний левотироксин європейської якості[2]
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу[3]
- Сприятливий профіль безпеки[4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс® 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкардит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.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.

UA-EUTH-IMI-052020-012
RUS-CIS/EUT/0520/0007

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

MERCK acino