



International journal of endocrinology

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

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 17, № 4, 2021

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

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

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

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

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

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

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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;226(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



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, № 4, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 4, 2021

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 24.06.2021 р., протокол № 10

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 15,11
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-іє-116.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

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

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

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

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)

Івашук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилюк М.І. (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)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Поворознюк В.В. (Київ)

Полторацький 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

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 17, № 4, 2021

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (24.06.2021, Protocol № 10)

In Ukrainian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 15,11
Circulation 3000. Order 2021-iej-116.*

Editorial office address:

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

Tel.: +38 (067) 325-10-26

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: PoligrafService PJSC,

Chervoni Riady st., 14, Kharkiv, 61012

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)

Vernyhorodskiy 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

Editor’s Page

Звернення головного редактора	11	Appeal of Editor-in-Chief	11
-------------------------------------	----	---------------------------------	----

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Muhammet Zahid Oncu, Ali Timucin Atayoglu, Hakan Sari, Murat Altuntas</i> Обізнаність хворих на цукровий діабет про імунізацію	15	<i>Muhammet Zahid Oncu, Ali Timucin Atayoglu, Hakan Sari, Murat Altuntas</i> Awareness of diabetic adult patients about immunization	15
<i>Луцицький Є.В., Луцицький В.Є., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.</i> Концентрація ендотеліну, інтерлейкінів-6 і -10 у крові чоловіків, хворих на цукровий діабет	22	<i>E.V. Luchytskiy, V.E. Luchytskiy, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna</i> Blood concentrations of endothelin, interleukins 6 and 10 in men with diabetes mellitus	22
<i>Ташманова А.Б., Рахімова Г.Н., Беркинбаев С.Ф.</i> Оценка достижения целевых уровней гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при помповой инсулинотерапии по модифицированной программе обучения	29	<i>A.B. Tashmanova, G.N. Rakhimova, S.F. Berkinbaev</i> Evaluation of the achievement of target glycemic levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with insulin pump therapy according to a modified training program	29
<i>Прибила О.В.</i> Фармакокінетичні характеристики й морфометричні ефекти інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2 в чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури й власні результати)	35	<i>O.V. Prybyla</i> Pharmacokinetic characteristics and morphometric effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in men and women with type 2 diabetes mellitus (literature review and own results)	35

Декрістол[®]

НИМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

**1 капсула
на тиждень**

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



**1 упаковка
на 5 місяців**

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

**2 капсули
на тиждень**

(протягом 6–12 тижнів)

потім

**1 капсула
на тиждень**

(протягом періоду до 6 місяців)



**2 упаковки
для подолання
дефіциту**

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як допоміжне до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску. За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.



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

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

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

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

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

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

MERCK  **acino**

Гончарова О.А.

Геометрія серця
при клімактеричному синдромі на тлі
цукрового діабету 1-го типу 46

O.A. Goncharova

Heart geometry in climacteric syndrome
on the background
of type 1 diabetes mellitus 46

Gonca Şengül Can, Pelin Uymaz

Визначення вимог
до обізнаності хворих
на інсульт та цукровий діабет типу 2
в турецькій популяції 50

Gonca Şengül Can, Pelin Uymaz

Determination of learning
requirements of stroke patients
with type 2 diabetes
in Turkey sample 50

Огляд літератури

Literature Review

Khardo E., Xhemalaj D., Agaçi F., Kapisyzi P.

Роль тонкогolkової аспіраційної біопсії
та гістологічного дослідження
в оцінці вузлів щитоподібної залози 57

Khardo E., Xhemalaj D., Agaçi F., Kapisyzi P.

The role of fine-needle aspiration
biopsy and post-operative histology
in the evaluation of thyroid nodules 57

Паньків В.І.

Переваги й потенційні можливості
застосування альфа-ліпоєвої кислоти
в комплексі з фітоестрогенами
й фітопрогестеронами на тлі
дебюту цукрового діабету 2-го типу
в перименопаузі 65

V.I. Pankiv

Benefits and potential uses
of alpha-lipoic acid in combination
with phytoestrogens and phytoprogestones
on the background of the onset
of type 2 diabetes mellitus
in perimenopause 65

Ковальчук А.В., Зінич О.В.,
Корпачев В.В., Кушнарєва Н.М.,
Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.

Остеокальцин: взаємозв'язок
між кістковим метаболізмом
та гомеостазом глюкози
при цукровому діабеті 71

A.V. Kovalchuk, O.B. Zynych,
V.V. Korpachev, N.M. Kushnareva,
O.B. Prybyla, K.O. Shishkan-Shishova

Osteocalcin: the relationship
between bone metabolism
and glucose homeostasis
in diabetes mellitus 71

Паньків В.І., Пашковська Н.В.,
Паньків І.В., Масляно В.А.,
Царик І.О.

Патофізіологічні та клінічні
аспекти взаємодії
між коронавірусною хворобою 2019
і щитоподібною залозою 78

V.I. Pankiv, N.V. Pashkovska,
I.V. Pankiv, V.A. Maslyanko,
I.O. Tsaryk

Pathophysiological
and clinical aspects
of interaction between coronavirus
disease 2019 and thyroid 78

Єфіменко Т.І., Микитюк М.Р.

Неалкогольна жирова
хвороба печінки:
час для змін 83

T.I. Yefimenko, M.R. Mykytyuk

Non-alcoholic
fatty liver disease:
time for changes 83

<i>Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.</i>	<i>V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i>
Цукровий діабет і гострі коронарні синдроми 95	Diabetes mellitus and acute coronary syndromes 95
<i>Рыбаков С.И.</i>	<i>S.I. Rybakov</i>
Инсиденталомы щитовидной железы: пренебречь или исследовать? 110	Thyroid incidentaloma — next to be neglected or investigated? 110

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>Ляшук П.М., Станкова Н.І., Ляшук Р.П.</i>	<i>P.M. Liashuk, N.I. Stankova, R.P. Liashuk</i>
Адреногенітальний синдром у чоловіків: класична форма. Клінічний випадок 121	Congenital adrenal hyperplasia in men: classical form. Clinical case 121

Конгреси, конференції

Congresses, conferences

ХІІ Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» 124	XII International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 124
Медична книга 130	Medical book 130

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

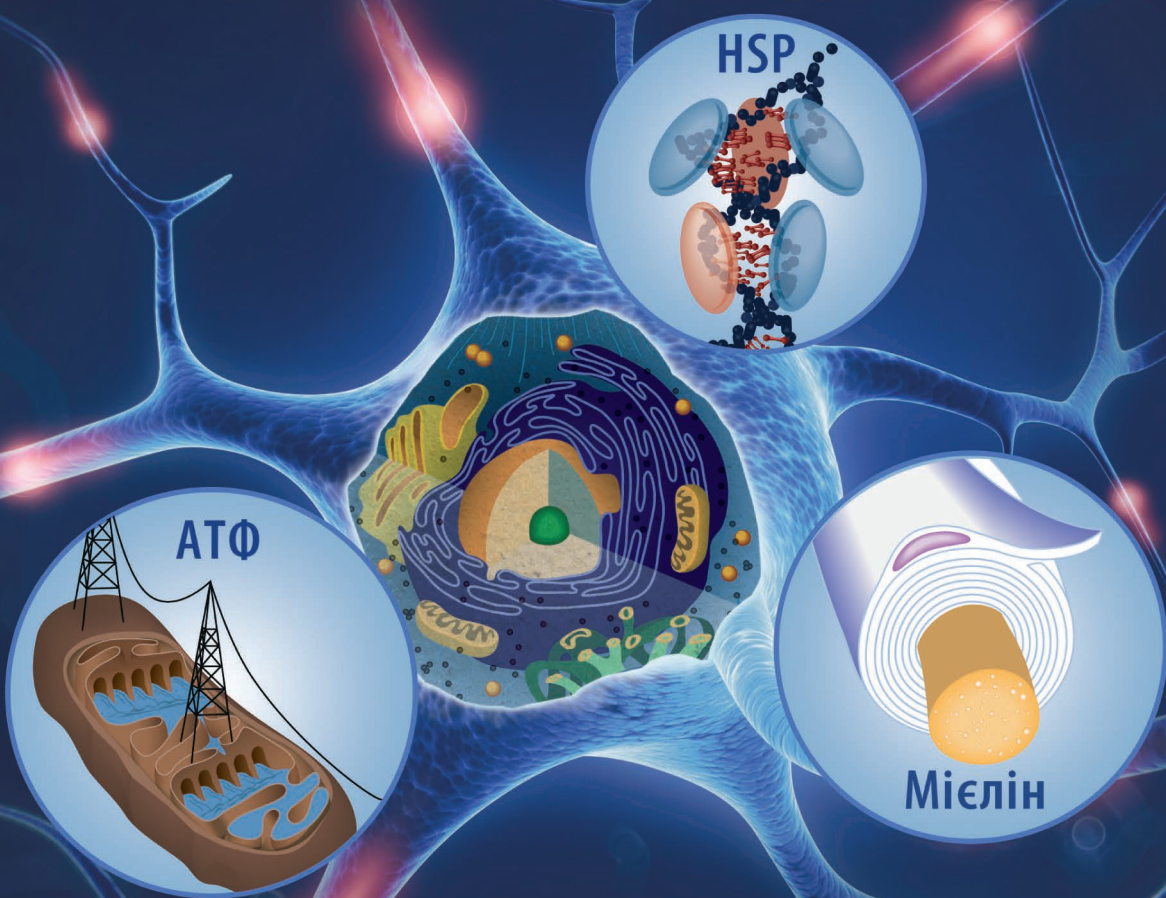
☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогруппа.** Похистимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковий руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатинотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійкими цефалгіями, млявими паралічами. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сітківна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопія, непроліферативна діабетична ретиніопія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобу Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендують проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перебібульбарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регистраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2016

Шановні читачі!



Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я вважають цукровий діабет (ЦД) однією з найбільш небезпечних неінфекційних епідемій ХХІ століття, а фахівці Міжнародної діабетичної федерації — загальносвітовою соціальною катастрофою. Темпи зростання захворюваності на ЦД перевищують навіть найпесимістичніші прогнози, адже рівень захворюваності збільшився вдвічі за останні 10 років. При цьому при ЦД найчастіше розвиваються безбольові форми ішемічної хвороби серця. Безсимптомний виражений стеноз коронарних артерій виявляють лише в 7 % випадків у загальній популяції і в 16,8 % випадків — при порушеннях вуглеводного обміну. Питання лікування ЦД та контроль ризиків його ускладнень залишаються в центрі уваги лікарів різних спеціальностей, що змушує шукати нові підходи до поліпшення результатів фармакотерапії. Тому на сторінках журналу звертається особлива увага на профілактику серцево-судинних захворювань в осіб із ЦД.

З новин ендокринології відзначимо більш прості, але не менш дієві методи профілактики, опубліковані австралійськими дослідниками в новому номері журналу «Clinical Endocrinology and Metabolism». Вони з'ясували, яким чином «головний символ» здорового харчування — фрукти і фруктовий сік впливають на рівень інсуліну і гіперглікемії, а отже, і на ризик розвитку ЦД 2-го типу. За результатами дослідження, кількість щодня спожитих фруктів негативно корелює з вираженістю постпрандіальної гіперглікемії, рівнем інсуліну в сироватці крові і величиною показника НОМА2-%β, що відображає функціональну активність β-клітин підшлункової залози, а також була позитивно пов'язана з чутливістю інсулінозалежних клітин до дії інсуліну. Вживання фруктового соку не знижує ризик гіперглікемії і ЦД 2-го типу, що пояснюється високим глікемічним навантаженням і низьким рівнем харчових волокон, які відіграють важливу роль у регуляції почуття насичення.



Із розвитком сучасної діабетології удосконалюються не тільки підходи до терапії та профілактики ЦД, але й методи оцінки якості контролю глікемії і прогнозування ризику розвитку ускладнень. Золотим стандартом в оцінці якості контролю ЦД сьогодні є визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). Однак даний показник не дає повного уявлення про картину глікемії: демонструє середній рівень глікемії за попередні 12 тижнів і не відображає відхилень глікемії від цільових значень. Інформація про оцінку варіабельності глікемії за допомогою даних, отриманих методом безперервного моніторингу глюкози, а також про індекс TIR (time-in-range — час у цільовому діапазоні) вказує на час перебування в діапазоні цільових значень глікемії.

Фокус більшості досліджень діабетології спрямований на вивчення ЦД 2-го типу, що найчастіше «затмарює» дослідження ЦД 1-го типу. Використання плюрипотентних стовбурових клітин для отримання функціонально активних β -клітин залишається одним із найбільш перспективних напрямків у терапії ЦД 1-го типу. Автори дослідження, опублікованого в журналі «Nature Communications», вдосконалили метод отримання культур NKX6.1+/INS+ β -клітини підшлункової залози з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, ізольованих із шкіри або інших тканин й органів. Фізіологічна активність вироблених клітин була підтверджена *in vitro* і *in vivo*. В експерименті *in vivo* повної нормалізації метаболізму глюкози вдалося домогтися вже через 2 тижні після трансплантації острівцевих клітин мишам із ЦД 1-го типу.

Вітання читачам журналу з Греції, яка першою з країн Євросоюзу відкрила двері в період пандемії COVID-19 для туристів з України. Чому туристи їдуть у Грецію? У грецького сонця немає кризи та й в даній країні величезна кількість визначних місць та розвалин світового рівня. Власне, ні для кого не секрет, що вся західна цивілізація зародилася в Афінах. У світі величезне

число островів, але в одній лише Греції їх понад тисяча, багато з них безлюдні, але кожний з них цікавий своєю тисячолітньою історією, своїм мікрокосмосом, окунути в який бажає все більше людей зі всього світу.

Подорожувати енергетичними і багатими мікроелементами місцями корисно і вигідно. З будь-яким місцем на Землі обов'язково потрібно подружитися. І особливо з такими дивними й унікальними місцями, як Греція та її острови. Але тільки неодмінно слід налаштуватися на все позитивно, приймаючи установки й умови гри саме даної місцевості й особливості менталітету.

Дельфи, на думку стародавніх греків, лежать точно посередині світу. Дельфійський *omphalos*, або «пуповинний камінь», позначав місце, де зустрілися два Зевсові орли, послані зі сходу і заходу. Тут ще в XV столітті до н.е. існувало святилище богині землі Геї. Там-таки, у глибокій долині, оточеній темними соснами і рожевими скелями гори Парнас, Аполлон убив змія-бога Пітона і в печері, наповненій міазмами, що піднімалися з прірви, заснував найславніший з усіх оракулів. Це головне місце еллінської цивілізації, місце знаменитих двозначних пророкувань. Сюди з усього еллінського і варварського світу йшли дізнатися про істину щодо минулого, сьогодення і майбутнього.

До речі, мало не вся Стародавня Греція була обласшована відповідно до геометричних принципів. Багато ліній проходять через Дельфи, що з'єднують їх з Олімпією, Олімпію з афінським Акрополем, і всі повертаються в Дельфи, утворюючи рівносторонній трикутник. Руїни древніх Дельф розташовані в десяти кілометрах від узбережжя Коринфської затоки на південно-західному схилі тієї самої «творчої» гори Парнас на висоті 700 метрів над рівнем моря. Звідси відкриваються вражаючі панорами ялинових лісів з альпійськими луками, рівнинні оливкові гаї, мальовничі ландшафти ущелин і гір, вкритих сніжними шапками.

Відомий Парнас своїм Кастальським джерелом, де, згідно з легендою, купалися музи. Його води мали цілющу силу, а після ковтка води й обмивання в Кастальському джерелі людина знаходила поетичний дар і натхнення.

Після зміни епох, військових і природних катаклізмів найбільші храми еллінського періоду були зруйновані і віддані забуттю. Лише наприкінці XIX століття археологи Французької академії знову відкрили світові залишки колись процвітаючої цивілізації. Тепер вони, за рішенням ЮНЕСКО, належать до Всесвітньої культурної спадщини. Сьогодні руїни древніх Дельф становлять собою археологічний парк, створений після розкопок. Його найбільший пам'ятник, храм Аполлона, займав центральну частину комплексу. Від святилища Аполлона збереглося лише декілька колон.

Бажаю читачам при будь-яких обставинах життя ніколи не сумніватися в собі, внутрішньої гармонії і радості, здійснення мрій і реалізації неймовірних проєктів.

Головний редактор професор,
член Національної спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків ■

МАВРОДІЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані Всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медичинская литература



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

UDC 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237339>

Muhammet Zahid Oncu¹, Ali Timucin Atayoglu², Hakan Sari³, Murat Altuntas⁴
¹ Başakşehir 4th Family Healthcare Center, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkey

³ Health Sciences University, Bagcilar Education & Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

⁴ Health Sciences University, Bagcilar Education & Research Hospital, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkey

Awareness of diabetic adult patients about immunization

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased rate of infection, which was partly explained by a decreased T cell-mediated response, and although being controversial, impaired function of neutrophil associated with diabetes is also documented. The purpose was to determine awareness of type 2 Diabetic patients about immunization against hepatitis-B, influenza, tetanus and zona, to find out the source of current vaccine information. **Materials and methods.** The study was planned as a single centred, prospective, cross-sectional, descriptive and analytical trial. The questionnaire form was applied to patients diagnosed with type 2 DM, who applied to Diabetics Outpatient Clinic by face-to-face interview technique. **Results.** A total of 439 patients was evaluated; the diagnosis time of 38.5, 19, 24 and 18 % of the patients was determined as 0–5 years, 6–10 years, 11–15 years and more than 16 years, respectively. Organ damage was detected in 76 of the patients, and as the most common complication, retinopathy was found to be in 57 (13.01 %) patients. Among the patients, 175 (39.86 %) of them had coexisting hypertension, and 164 (37.36 %) of them had coexisting hyperlipidaemia. Whereas 153 (35.75 %) were aware of pneumococcal vaccine, the number of patients who got vaccinated was 55 (12.53 %). Whereas 336 (76.54 %) were aware of influenza vaccine, 108 (24.60 %) of them got vaccinated. Among the patients, 179 (40.77 %) heard of hepatitis B vaccine, but 34 (7.74 %) got vaccinated. It was determined that, 279 people heard of tetanus vaccine, 183 people were administered at least one dose of vaccine, however the last vaccine of 101 (55.49 %) of those who had tetanus vaccine, was more than 11 years ago. Only 3 out of 33 (7.52 %), who knew about the zona vaccine, got vaccinated. In that study, 243 (55.35 %) people got vaccinated in adulthood for any reason. There was no significant relationship between education level and duration of disease and vaccination. **Conclusions.** Adult immunization rates of diabetic patients were found to be in low levels. The primary care professionals play an essential role in the immunization of diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus; immunization; prevention; vaccination

Introduction

The treatment type 2 diabetes mellitus (DM) which is the most common form of the disease aims to prevent acute complications that might occur as a result of sudden fall or rise of blood sugar level, to protect from renal, retinal, neural, cardiac and vascular chronic sequelae that might be caused by the disease in the long term [1]. It is estimated that 8.8 % of the world's population, or 425 million of adults aged 20–79, have DM. It is predicted that 629 million people will have DM by 2045 [2].

DM is associated with an increased rate of infection, which was partly explained by a decreased T cell-mediated response, and although being controversial, impaired function of neutrophil associated with diabetes is also documented [3].

There are two main purposes of the treatment of DM, one of which is to ensure blood sugar regulation and to reduce possible complications. Vaccines are administered to people to be immunized before they get a specific disease. It stimulates the defence mechanism in the body and enables the formation of antibodies specific to the disease agent [4].

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

© Издавецъ Заславский О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

For correspondence: Ali Timucin Atayoglu, Assist. Prof., Head of the Department of Traditional & Complementary Medicine in Istanbul Medipol University, Istanbul Medipol University, Kavacik Campus, Kavacik Mahallesi, Ekinçiler Caddesi, No: 19, Kavacik Kavşağı, 34810 Beykoz/Istanbul, Turkey; e-mail: atatayoglu@medipol.edu.tr; mobile phone: +90 (532) 464 95 76.

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

People with DM are more likely to die or be hospitalized due to the influenza. Several observational studies have shown that hospitalizations and mortality are reduced during the epidemic in diabetic patients who have been vaccinated against the influenza, and the vaccine is effective [5]. Wound complications are likely to develop in diabetic patients. Therefore, tetanus vaccine is of particular importance. The risk of streptococcal pneumonia, duration of treatment, length of hospital stay, complications and mortality rates of patients with diabetes are higher compared to the population. In addition, influenza vaccination is of particular importance to protect patients from prolonged influenza infections [5].

International authorities recommend influenza, hepatitis B and pneumococcal vaccines to be administered to all diabetic patients. Some guidelines recommend recombinant herpes zoster vaccine to be administered at intervals of 2–6 months for diabetic patients 50 years and older [1, 6, 7].

In order to reach current immunization programs, patients should be conscious and willing to be vaccinated. It is also possible to reduce treatment costs by vaccination.

This study aims to determine the awareness of type 2 Diabetic patients on hepatitis B, influenza, tetanus, zona and pneumococcal immunization.

Materials and methods

Ethics Committee Approval

This study was conducted with the approval of the Clinical Research Ethics Committee of Bagcilar Training and Research Hospital of the University of Health Sciences (SBU). (Date: 15.03.2019 and Approval No: 2019.03.2.04.28).

Characteristics of the Study

The study was planned as a single centered, prospective trial. 618 patients diagnosed with type 2 DM who applied to SBU Bagcilar Health Application and Research Centre (SUAM) Diabetes Outpatient Clinic between the dates 01.04.2019 and 01.07.2019 constituted the universe of the cross-sectional, descriptive and analytical study. The questionnaire form was applied to the patients using face-to-face interview technique. The sample size was calculated using simple random sampling method on the patients who applied to SBU Bagcilar SUAM Diabetes Outpatient Clinic in April, May and June 2019. 439 people who met the inclusion criteria were included in the study. Verbal and written consent was obtained from all individuals included in the study. The questionnaire consisted of 27 questions evaluating the sociodemographic characteristics of patients, attitudes, behaviours information about adult immunization.

Inclusion Criteria

Patients diagnosed with type 2 DM who applied to SBU Bagcilar Diabetes Outpatient Clinic, agreed to participate in the study with their consent, and patients over 18 years old were included in the study.

Exclusion Criteria

Patients who did not want to participate in the study and did not give their consent, who were not diagnosed with type 2 DM, patients under the age of 18. Pregnant patients were excluded.

Study Questionnaire

In the study form given to the patients; age, gender, height, weight, travel abroad, HbA1c duration of type 2 DM, current treatment method of the patient, whether they got vaccinated after the age of 18, vaccine awareness, the source of vaccine awareness, whether they got vaccinated or not, the reason for not being vaccinated, whether they had the influenza in the year they got vaccinated against influenza, how many times they got vaccinated against tetanus, were questioned. The study form was created by the researcher. Educational status, history of pneumococcal, hepatitis B, tetanus, influenza and zona vaccines were questioned while creating the form and the relationship between sociodemographic characteristics and whether they got vaccinated, was examined. The entire study form is shown in ANNEX-1.

Statistical Analysis of Data

In this study, statistical analyses were carried out using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package program. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency and percentage distributions), Shapiro – Wilk normality test was used to analyze the distribution of variables in the data analysis, the independent t-test was used to compare variables with normal distribution, and the chi-square test was used to analyze qualitative data. The results were evaluated at a significance level of $p < 0.05$.

Results

Sample calculation of the study indicated that minimum 392 people should be reached at a level of confidence of 95 % and margin of error of 3 %. 439 patients who met the inclusion criteria were included in the study and evaluated.

Socio-demographic data

243 (55.35 %) of the participants in the study were female. The mean age of the whole group was 55.57 ± 10.31 years, the mean age of males was 55.76 ± 10.00 years, the mean age of females was 55.42 ± 10.35 years. Body mass index (BMI) of males was found to be 29.21 ± 4.24 kg/m², and BMI of females was found to be 31.69 ± 4.79 kg/m² (table 1).

When evaluated based on educational status, 77 (17.54 %) people were literate, 300 (68.34 %) were primary school graduates, 39 (8.88 %) were high school graduates, while the total of college and university graduates was 23 (5.24 %). 178 (40.55 %) of the patients, 126 of whom were male, had a smoking history; mean of smoking was calculated as 26.60 ± 15.39 package/years in males; while it was calculated as 15.33 ± 9.58 package/years in females (table 2).

When the patients were evaluated based on the duration of DM, it was seen that 169 (38.5 %) of them were diagnosed less than 5 years ago, 82 (18.68 %) were diagnosed 6 to 10 years ago, 109 (24.83 %) were diagnosed 11 to 15 years ago, 79 (18 %) were diagnosed 16 years ago (table 3). Regarding the treatment method of the patients, it was seen that 230 (52.39 %) used only oral antidiabetic drugs (OAD), 197 (44.87 %) used OAD and insulin together, 11 (2.51 %) used only insulin (table 3).

Table 1. Mean age, weight, height and body mass index (BMI) of the participants

Parameter	Gender	N	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Age, years	Male	196	55,76 $\pm$ 10,27	29	84
	Female	243	55,42 $\pm$ 10,35	26	85
	Total	439	55,57 $\pm$ 10,31	26	85
Weight, kg	Male	196	85,21 $\pm$ 12,64	53	120
	Female	243	80,14 $\pm$ 12,17	50	115
	Total	439	82,40 $\pm$ 12,62	50	120
Height, m	Male	196	1,71 $\pm$ 0,07	1,52	1,87
	Female	243	1,59 $\pm$ 0,06	1,46	1,8
	Total	439	1,64 $\pm$ 0,09	1,46	1,87
BMI, kg/m ²	Male	196	29,21 $\pm$ 4,24	19	44,06
	Female	243	31,69 $\pm$ 4,79	20,03	42,3
	Total	439	30,58 $\pm$ 4,71	19	44,06

Table 2. Gender, education status, and smoking status of the patients

Parameter		N	%
Gender	Male	196	44,65
	Female	243	55,35
Educational Status	Literate	77	17,54
	Elementary school	300	68,34
	Highschool	39	8,88
	College	14	3,19
	University	9	2,05
Smoking status	No	261	59,45
	Yes	178	40,55

Table 3. Treatment type and time since being diagnosed

Parameter		N	%
Time passed since being diagnosed, years	0–5	169	38,50
	6–10	82	18,68
	11–15	109	24,83
	> 16	79	18,00
Type of the treatment	OAD	230	52,39
	OAD + Insulin	197	44,87
	Insulin	11	2,51
	Other	1	0,23

Table 4. Immunization awareness of the patients

Vaccination type	Aware		Unaware	
	N	%	N	%
Pneumococcal	222	51	217	49
Influenza	336	77	103	23
Hepatitis B	179	41	260	59
Tetanus	160	36	279	64
Zona	33	8	406	92

In the study conducted, 243 of the patients (55.35 %) were vaccinated at least once after the age of 18. Immunization awareness of the patients are shown in table 4 and fig. 1.

153 of the patients (35.75 %) knew the pneumococcal vaccine, while 275 (64.25 %) did not know the pneumococcal vaccine. The first source of information of those, who got vaccinated, were as follows; 20.26 % family physician, 30.72 % other specialist doctors, 2.61% other healthcare professionals, 29.41 % friends and family, 16.34% printed & visual media. Although 16 of 31 patients, who heard of the pneumococcal vaccine from their family physician and 35 of 47 patients, who heard of it from other specialist doctors, got vaccinated, 2 of 45 patients, who heard of it from friends/family got vaccinated and none of those, who heard it from printed and visual media got vaccinated. There is statistically significant difference between vaccination status of the patients, who heard of pneumococcal vaccine from their family physician, other specialist doctors and other healthcare professionals for the first time and those, who heard of it from other sources for the first time ($p = 0.0001$). 51.61 % of those, who heard of pneumococcal vaccine from their family physician and 74.47 % of those, who heard of it from other specialist doctors, got pneumococcal vaccine. Whereas 116 people stated that their reason for not being vaccinated was because it was not suggested by the doctor, the number of those, who consider vaccination unnecessary, was 18. The diagnosis periods of the patients were monitored in periods of 5 years. Accordingly, no statistically significant relationship was found between duration of diagnosis of patient with type 2 DM and whether pneumococcal vaccine was administered ($p = 0.849$).

136 (40.48 %) people heard of the influenza vaccine from printed & visual media, 101 (30.06 %) heard of it from their family physician, 33 heard of it from other healthcare

professionals and 66 (19.64 %) heard of it from family/friends. 65 of 108 patients, who got vaccinated against the influenza, got vaccinated at family practice, 26 of them got vaccinated at a pharmacy. 76.36 % of the patients did not have the influenza during the flu season after being vaccinated against the influenza. 33.41 % of those, who got vaccinated against the influenza repeated vaccine every year, 7.41 % repeated every two years, 13.89% repeated every 3–5 years and 46.30 % repeated at a less frequency. A statistically significant difference was observed between the first source of information and the rate of vaccination of the influenza vaccine ($p = 0.0001$). The rate of vaccination of the patients, who were informed by their family physicians and other specialist doctors, was found to be high.

It was found that 260 (59.23 %) patients were not informed about the hepatitis B vaccine. 405 (92.26 %) of the patients did not have hepatitis B vaccine. 34 patients had hepatitis B vaccine. 15 (44.12 %) of those who got vaccinated, got vaccinated at family practice. The number of the patients who knew the hepatitis B vaccine but considered it unnecessary was 34 (7.74 %). 126 (31.34 %) of the patients stated that their reason for not being vaccinated was because it was not suggested by their doctor.

Although 183 patients were vaccinated against tetanus, 101 patients were vaccinated more than 11 years ago. Of those who were vaccinated against tetanus, 115 (62.84 %) were vaccinated after injury and 40 patients were vaccinated during pregnancy. 7 people who were vaccinated by their own will and 4 people who were vaccinated upon the doctor's recommendation were determined.

It was found that 406 (92.48 %) patients did not know about the zona vaccine. Source of information about zona vaccine was found to be as follows; 1 person heard of it from family

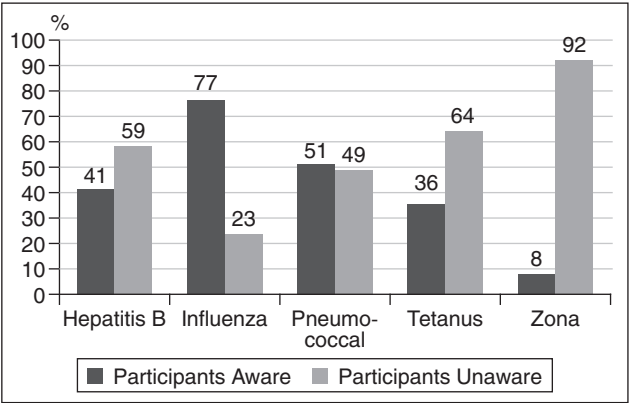


Figure 1. Immunization awareness of the patients with DM

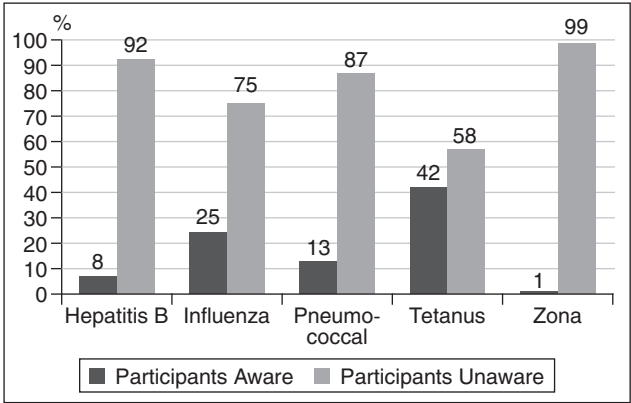


Figure 2. Immunization status of the patients with DM

Table 5. Immunization status of the patients

Vaccination type	Immunized		Non-immunized	
	N	%	N	%
Pneumococcal	55	13	384	87
Influenza	108	25	331	75
Hepatitis B	34	8	405	92
Tetanus	183	42	256	58
Zona	3	1	436	99

physician, 8 from other specialist doctors, 12 from printed and visual media. It was determined what 3 people got vaccinated against zona, 1 of whom was vaccinated at Bağcılar Training and Research Hospital and 2 at a private hospital.

Immunization status of the patients are shown in table 5 and fig. 2. There is a statistically significant relationship between the increase in education level and the vaccination status after the age of 18 in the patients who participated in our study ($p = 0.001$). The vaccination of literate and high school graduate group was found to be low. There was no statistically significant relationship between education status and getting the influenza vaccine ($p = 0.073$). The rate of meningitis vaccination was found to be statistically lower in patients whose educational statuses as literate ($p = 0.006$). No statistically significant difference was observed between pneumococcal vaccination of educational status groups after the age of 18 ($p = 0.563$). Hepatitis B vaccination rate was statistically lower in Literate and University groups ($p = 0.019$). A statistically significant difference was observed between the distribution of Tetanus diphtheria vaccine after the age of 18 in education groups ($p = 0.0001$).

Discussion

Vaccination is one of the most effective public health methods in preventing diseases. Although relatively good childhood vaccination is available in many parts of the world, the vaccine is not used in the prevention of diseases in adults or the adult vaccination rates are far below the targets [8]. In our study, the number of people, who had any vaccination in adulthood, among patients with type 2 DM, was found to be 243 (55.35 %). In order to achieve vaccination targets, guidelines and regulations prepared in accordance with current evidence-based guidelines should be prepared, regulations should be made with which vaccines can be administered, and vaccination campaigns should be planned.

Vaccination is still one of the most cost-effective methods in reducing morbidity and mortality associated with infectious diseases; however, challenges remain and persisting inequities in vaccine uptake contribute to the continued occurrence and outbreaks of vaccine-preventable diseases [9].

In a study conducted in Turkey to determine the immunization rates in adult patients with previous comorbidities, the mean age was found to be 40.03, the ones that were not vaccinated were found to be 72.8 %, the ones that were vaccinated were found to be 27.2 %, the rate of pneumococcal vaccination was found to be 1.0 %, the influenza vaccination was found to be 4.5 %, Hepatitis B vaccination was found to be 4.1 %, Tetanus vaccination was found to be 22.8 % [10]. In another study conducted in 2015 with a participation of 318 individuals, information about the need for vaccination and the rates of vaccination of diabetic patients were found to be 34.5 to 15.5 % for Hepatitis B vaccine; 46 to 14.6 % for influenza vaccine; and 18.9 to 3.8 % for pneumococcal vaccine, respectively. In the same study, it was found that the most common source of information for patients was doctors with the rate of 71 % [11]. In a study conducted by Satman et al., effects of doctors on the influenza vaccination and pneumococcal vaccination were examined and it was shown that the rate of influenza vaccination of patients increased from 27 to 63.3 %, that of pneumococcal vac-

nation increased from 9.8 % to 40.7 % within one year after providing training to doctors on vaccines [12].

Pneumococcal vaccine is recommended in all current guidelines for diabetic patients [6–8]. 153 (35.75 %) of the patients in our study heard of the pneumococcal vaccine, however 55 (12.53 %) of them stated that they had the pneumococcal vaccine. None of 25 people who were informed about the pneumococcal vaccine through printed and visual media were vaccinated. Therefore, printed and visual media did not contribute to pneumococcal vaccination. 51 % of the patients who were informed about the pneumococcal vaccine from their family physician and 74.47 % of the patients who were informed by other doctors were vaccinated. When vaccination rates were examined, it was found that the first source of information was healthcare professionals, compared to hearing of the vaccine from a source other than healthcare professionals. Therefore, doctors have a serious responsibility to create vaccine public opinion. 18 (4.10 %) patients were found to have heard of the vaccine but considered unnecessary. When asked the reason for not being vaccinated, 116 (26.4 %) patients stated that their doctor did not suggest it, while 217 (49.4 %) patients reported that they were unaware of the vaccine. A significant relationship was not found between the duration of diabetes and whether the patients had a pneumococcal vaccine.

It was seen that the influenza vaccination in diabetic patients reduced complications arising from the influenza by 56 %, hospitalizations by 54 % and deaths by 58 % [13]. Influenza vaccine reduces hospitalization and mortality in both the elderly and the elderly with DM, regardless of gender [14]. In our study, 336 of the patients (76.54 %) knew about the influenza vaccine. In the study conducted by Uzuner et al., similar to our study, the most known vaccine was found to be the influenza vaccine [15]. The 24.6 % vaccination rate in our study in the risk group is quite low. Although the primary source of the vaccine is mostly printed & visual media; when the vaccine is heard from the family physician and other specialist doctors, the rate of vaccination is higher. Only 13.24 % of the patients who got information from the printed and visual media were vaccinated. The vaccination rate of those whose source of information about the influenza vaccine is doctors, is higher, but the targeted vaccination rate cannot be achieved. Doctors and healthcare professionals should be pioneers in this issue. When we asked the patients whether they were sick in the flu season after being vaccinated against influenza, it was found out that 76.36 % of them did not get sick and were protected from seasonal flu. Only 35 (7.97 %) of the patients have made it a habit to be vaccinated every year. Reasons such as not considering the influenza as an important disease, not trusting in protection of vaccine, the vaccine causing some complaints, the thought of the vaccine causing the influenza, the pain in the vaccinated area; reduce the rate of vaccination [16, 17].

In our study, although there were 179 (40 %) people who knew about hepatitis B vaccine, only 34 (7.74 %) of the patients were vaccinated. Considering the difficulty, chronicity and complications of hepatitis B treatment, it is recommended that diabetic patients under 60 should be vaccinated. Vaccination is recommended in diabetic patients over 60 years of age, even if the immune response is low [6–8].

In our study, 183 (41.69 %) of the patients were vaccinated against tetanus, but 101 patients did not get a tetanus vaccine for more than 11 years, so it can be thought that 55.49 % of those who got vaccinated, did not have a protective vaccine. While the vaccination process of 3 people continued, there were 46 people who got the last dose of vaccine within the last 0–5 years and 32 people within the last 6–10 years. 62.84 % of those vaccinated were vaccinated after an injury. 16.4 % of females were vaccinated during their pregnancy. There are 7 people who were vaccinated by their own will. The number of patients vaccinated in line with the doctor's recommendation is only 4. While 62.75 % of those who did not have a tetanus, vaccine stated that they did not know about the vaccine, 36.86 % thought that the tetanus vaccine was not necessary.

Recombinant zona vaccine is recommended for diabetic patients over 50 years of age with 2 doses at 2–6 months intervals [18]. The number of those who got zona vaccine od 439 patients, whose mean age was 55.5, was 3. There were 33 people who heard of the zona vaccine. However, 406 of our patients (92.48 %) had no information about the vaccine. According to a study conducted on 409 patients over 60 years of age, 29 % of the patients knew that the herpes zoster vaccine was recommended, 70 % of the patients had never heard of the vaccine, but 59% were interested in getting vaccinated after the questionnaire they filled out [19].

Although there are statistically significant differences between education level and getting vaccinated after the age of 18 depending on the vaccine, there was no consistent relationship between the increase or decrease in education level and immunization. The primary care professionals play an essential role in the immunization education [20].

Conclusions

The concept of adult immunization in preventive medicine and rational use of limited financial resources allocated to health in building a healthy society, was put forward by organizations such as World Health Organization. Our study revealed that adult immunization rates of diabetic patients were found to be in low levels. It is known that the frequency of infection, the need for hospitalization and death rates decreases with immunization of adults at risk for various infections.

Adult immunization record system can be formed starting from the risk groups and spreading to the whole population, free and easy access to these vaccines can be facilitated and the motivation of doctors for guidance can be increased.

There has always been some controversy surrounding vaccines, and people may have some concerns about safety immunization. Vaccines should continue to go through the most intensive safety monitoring. Patients with any questions about vaccines should first consult their primary health care providers for reliable information. As health consultants and educators, family physicians have important responsibilities in immunization issues of diabetic patients that they follow.

Acknowledgement. The authors would like to thank all the participants.

References

1. Qaseem A., Barry M.J., Humphrey L.L., Forciea M.A. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017. 166(4). 279. doi: 10.7326/M16-1860.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. 2017.
3. Muller L.M.A.J., Gorter K.J., Hak E., Goudzwaard W.L., Schellevis F.G., Hoepelman A.I.M. et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases*. 2005. 41. 281-288. <https://doi.org/10.1086/431587>.
4. Lampasona V., Secchi M., Scavini M. et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020. 63. 2548-2558. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05284-4>.
5. Jiménez-García R., López-de-Andrés A., Hernández-Barbera V., Gómez-Campelo P., San Andrés-Rebollo F.J., de Burgos-Luna C. et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIA-BETES cohort a 7 years follow up study. *Vaccine*. 2017. 35. 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.039>.
6. Vaccination Practices for Hepatitis B, Influenza, and Pneumococcal Disease for People With Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2014. 40. 122-124. <https://doi.org/10.1177/0145721713513545>.
7. Husein N., Chetty A. Influenza, Pneumococcal, Hepatitis B and Herpes Zoster Vaccinations. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018. 42. 142-144. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.016>.
8. Ozisik L., Tanriover M.D., Rigby S., Unal S. ADVICE for a healthier life: Adult Vaccination Campaign in Europe. *European Journal of Internal Medicine*. 2016. 33. 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.04.021>.
9. Mantel C., Cherian, T. New immunization strategies: adapting to global challenges. *Bundesgesundheitsbl*. 2020. 63. 25-31. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03066-x>.
10. Biberoglu K., Biberoglu S., Özbakkaloğlu M., Bilgir O., Aslan L., Bolaman Z. et al. Haydi Büyüklek Aşıya. 2006 n.d. <http://www.tihud.org.tr/Dernegimizden?sayfa=1&menu=8> (accessed april 4, 2021).
11. Arslan E.I., Altınova A., Baloş Törünler F., Yalçın M.M., Özkan Ç., Çakır N. et al. Diyabetik Hastaların Hepatit-B, İnfluenza ve Phömokok Aşı Farkındalıkları. *Gazi Medical Journal*. 2016.
12. Satman I., Akalin S., Cakir B., Altinel S., Comlekci A., Yurumez A. et al. The effect of physicians' awareness on influenza and pneumococcal vaccination rates and correlates of vaccination in patients with diabetes in Turkey: An epidemiological Study "diaVAX." *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013. 9. 2618-2626. <https://doi.org/10.4161/hv.25826>.
13. Akker I.L.-V. den, Verheij T.J.M., Buskens E., Nichol K.L., Rutten G.E.H.M., Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006. 29. 1771-1777.
14. Heymann A.D., Shapiro Y., Chodick G., Shalev V., Kokia E., Kramer E. et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27. 2581-2584. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2581>.
15. Uzunel A., Arabacı Ş., Yüceel A.İ., Kocatiürk A.C., Kaynar E., Khan A. Knowledge, Attitude and Behaviors of Adults About Adulthood Immunization. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018. 215-225. <https://doi.org/10.21763/tjfmpc.452487>.

16. Norton S.P., Scheifele D.W., Bettinger J.A., West R.M. Influenza vaccination in paediatric nurses: Cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine*. 2008. 26. 2942-2948. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.033>.
17. Sarı T., Temoçin F., Köse H. Sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımları. *Klinik Dergisi*. 2017. 30. 59-63. <https://doi.org/10.5152/kd.2017.15>.
18. Dooling K.L., Guo A., Patel M., Lee G.M., Moore K., Be-longia E.A. et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018. 67. 103-108. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>.
19. Lee T.J., Hayes S., Cummings D.M., Cao Q., Carpenter K., Heim L. et al. Herpes zoster knowledge, prevalence, vaccination rate by race. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2013. 26. 45-51. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2013.01.120154>.
20. Toprak D., Koksall I. Adult vaccination, problems in practice and solution proposals, role of family physicians in adult vaccination. *Türk. Aile Hek. Derg.* 2018. 22. 166-174. <https://doi.org/10.15511/tahd.18.00366>.

Received 26.04.2021

Revised 25.05.2021

Accepted 04.06.2021 ■

Information about authors

Muhammet Zahid Oncu, MD, Başakşehir 4th Family Healthcare Center, Istanbul, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-8340-4622>.

Ali Timucin Atayoglu, MD, PhD, Asst. Prof., Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-4568-4234>.

Hakan Sari, MD, Health Sciences University, Bağcılar Education & Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-7286-6159>.

Murat Altuntas, MD, Health Sciences University, Bağcılar Education & Research Hospital, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-9515-8238>.

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

Funding statement. None declared.

Authors' contributions. Concept — M.Z.O.; Design — M.Z.O., H.S.; Supervision — H.S.; Materials — M.Z.O., H.S.; Data collection &/or processing — M.Z.O.; Analysis and/or interpretation — M.Z.O., A.T.A.; Literature search — M.Z.O., A.T.A.; Writing — M.Z.O., A.T.A., M.A.; Critical review — A.T.A., H.S.

Muhammet Zahid Oncu¹, Ali Timucin Atayoglu², Hakan Sari³, Murat Altuntas⁴

¹ Başakşehir 4th Family Healthcare Center, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkey

³ Health Sciences University, Bağcılar Education & Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

⁴ Health Sciences University, Bağcılar Education & Research Hospital, Department of Family Medicine, Istanbul, Turkey

Обізнаність хворих на цукровий діабет про імунізацію

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) асоціюється з підвищеною схильністю до інфікування, що частково пояснюється зниженою імунною відповіддю, опосередкованою Т-клітинами. Крім того, установлене порушення функції нейтрофілів, пов'язане з ЦД. **Мета:** визначити рівень обізнаності хворих на цукровий діабет 2-го типу стосовно імунізації проти гепатиту В, грипу, правця, а також з'ясувати джерело поточної інформації про вакцини. **Матеріали та методи.** Дослідження планувалося як проспективне, перехресне, описове та аналітичне. Анкета була застосована до пацієнтів із діагнозом ЦД 2-го типу, які звертались у лікарню, в амбулаторних умовах методом особистого опитування. **Результати.** Усього було опитано 439 пацієнтів. Розподіл пацієнтів за тривалістю ЦД такий: 38,5, 19, 24 та 18 % осіб — відповідно 0–5, 6–10, 11–15 років та більше 16 років. Ураження органів було виявлено в 76 пацієнтів, і як найбільш поширене ускладнення діагностована ретинопатія у 57 (13,01 %) пацієнтів. Серед пацієнтів у 175 осіб (39,86 %) була артеріальна гіпертензія, а 164 (37,36 %) із них мали супутню гіперліпідемію. 153 (35,75 %) пацієнти знали про пневмококову вакцину, кількість пацієнтів, які отримали щеплення, становила 55 (12,53 %).

У той же час 336 (76,54 %) знали про вакцину проти грипу, 108 (24,60 %) із них отримали щеплення. Серед пацієнтів 179 (40,77 %) чули про вакцину проти гепатиту В, але лише 34 (7,74 %) отримали щеплення. Було встановлено, що 279 осіб чули про протиправцеву вакцину, 183 особам було введено принаймні одну дозу вакцини, проте останнє щеплення проводилося 101 (55,49 %) особі, які вакцинувались проти правця понад 11 років тому. Лише 3 із 33 (7,52 %), які знали про інші вакцини, зробили щеплення. У цьому дослідженні 243 (55,35 %) людини отримали щеплення в зрілому віці з будь-якої причини. Не було значної залежності між рівнем освіти та тривалістю захворювання та вакцинацією. **Висновки.** Установлено, що рівень імунізації дорослих хворих на цукровий діабет є низьким. Фахівці первинної медичної допомоги відіграють важливу роль в імунізації хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет; імунізація; профілактика; вакцинація

Лучицький Є.В., Лучицький В.Є., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Концентрація ендотеліну, інтерлейкінів-6 і -10 у крові чоловіків, хворих на цукровий діабет

Резюме. Актуальність. Патологічна активація цитокінів є однією з ключових ланок у патогенезі цукрового діабету і розвитку його ускладнень, зокрема, з боку серцево-судинної системи. На думку переважної більшості дослідників, дисбаланс про- і протизапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет (ЦД) є вагомим фактором ризику смерті від серцево-судинних захворювань. **Мета дослідження:** визначення концентрації маркерів неспецифічної запальної реакції (інтерлейкін (ІЛ) -6, ІЛ-10) у крові в чоловіків із цукровим діабетом і їх асоціації з рівнями глікованого гемоглобіну й індексом маси тіла. **Матеріали та методи.** Обстежено 46 чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, і 28 чоловіків, хворих на ЦД 1-го типу. За результатами дисперсійного аналізу групи контролю, ЦД 2-го типу і ЦД 1-го мали вірогідні відмінності за низкою показників. **Результати.** Проведений кореляційний аналіз отриманих показників концентрації інтерлейкінів засвідчив, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років показники концентрації ІЛ-6 вірогідно позитивно корелювали з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,562; $p < 0,031$) і негативно — з тривалістю ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена $-0,508$; $p < 0,031$). У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу віком 50 років і старших відмічалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,509; $p < 0,031$), показників концентрації ІЛ-10 у крові — з рівнями HbA1c (показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,391; $p < 0,04$) і показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,551; $p < 0,005$). У групі пацієнтів із ЦД 1-го типу спостерігалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,707; $p < 0,001$) і позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-10 з показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,379; $p < 0,039$). **Висновки.** Середні рівні ІЛ-6 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком 50 років і старших. Середні рівні ІЛ-10 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від віку пацієнтів. Встановлена вірогідна позитивна кореляція між показниками ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтах із ЦД 2-го типу незалежно від віку і в пацієнтів із ЦД 1-го типу.

Ключові слова: інтерлейкін-10; інтерлейкін-6; ендотелін; цукровий діабет; чоловіки

Вступ

За даними експертів ВООЗ, до 2025 р. у світі буде нараховуватися понад 490 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), причому близько 90 % з них будуть хворіти на ЦД 2-го типу. У патогенезі ЦД 2-го типу і його ускладнень суттєве значення відіграють патологічна активація цитокінів, інсулінорезистентність (ІР), перекисне окиснення ліпідів, які також беруть участь у патогенезі атеросклерозу [1, 2]. Адипокіни й цитокіни,

що секретуються вісцеральною жировою тканиною, беруть участь у розвитку й підтриманні інсулінорезистентності, гіперглікемії і судинних ускладнень ЦД 2-го типу. Відкриття цитокінів справило значний вплив на з'ясування патогенезу численних запальних і аутоімунних захворювань, у тому числі цукрового діабету [3]. До цитокінів відносять велику групу протеїнів і поліпептидів, які беруть участь у міжклітинній передачі сигналів в імунній системі й регулюють життєво важ-

ливі процеси. Розрізняють прозапальні цитокіни: інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-6, ІЛ-16, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) і протизапальні: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10.

ЦД 2-го типу є одним із найважливіших чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), при ньому погіршується стан коронарних артерій і міокарда внаслідок розвитку мікро- і макроангіопатій, нейропатії, метаболічних порушень [4]. ЦД є настільки сильним фактором розвитку серцево-судинної патології, що його прирівнюють до еквівалентів ішемічної хвороби серця (ІХС). Результати дослідження OASIS продемонстрували, що ризик смерті внаслідок будь-яких серцево-судинних причин абсолютно однаковий у хворих на ЦД без попереднього анамнезу ІХС і у хворих без ЦД, які мали в анамнезі дані про ССЗ [5]. Ці дані дали можливість АСА прирівняти ЦД до ССЗ.

Вважають, що прозапальні цитокіни, імовірно, відіграють певну роль у розвитку ЦД 2-го типу і його ускладнень, а підвищений рівень цих факторів може бути незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. Серед хворих на ЦД 2-го типу близько 50 % пацієнтів уже можуть мати ознаки судинної патології на момент встановлення діагнозу, а серцево-судинні захворювання на даний час є головною причиною смерті [6].

ІЛ-6 — цитокін, що відіграє головну роль у розвитку запалення, імунної відповіді. Він секретується адипоцитами й макрофагами, діє дистально від місця секреції, разом з ФНП- α , резистинном, адипонектином і вісфатином належить до основних адипокінів, які беруть участь у формуванні ІР [8–11], а також сприяє прогресуючому розвитку системного атеросклерозу [9–12].

За даними літератури, в обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігаються підвищені рівні запальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α і С-реактивного білка (СРБ) [10]. Більше того, вважають, що за високими рівнями запальних цитокінів можна передбачати розвиток цукрового діабету 2-го типу, а також вони підвищені на ранніх стадіях ЦД 2-го типу [11]. Найбільш висока концентрація ІЛ-6 спостерігається в пацієнтів із ЦД 2-го типу й надлишковою масою тіла [12, 13]. Однак вважають, що стійке підвищення рівнів ІЛ-6 у крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу є самостійною зміною, а не тільки залежить від ожиріння.

Дослідження, проведені в пацієнтів із ЦД після перенесеного епізоду прогресуючої стенокардії, показали більш високі рівні маркерів запалення — СРБ, ФНП- α та ІЛ-6, причому виявлений прямий кореляційний зв'язок цих показників з рівнями HbA1c і глікемії натще [5].

ІЛ-10 є потужним інгібітором протизапальної активності, включно з гальмуванням продукції ІЛ-6 [13, 14], а нижчі концентрації його пов'язані з підвищенням ризиком розвитку ЦД 2-го типу і МС [15]. Збільшення продукції ІЛ-10 спостерігається при покращенні ендотеліальної функції у хворих з ІХС, сприяє дестабілізації атеросклеротичної бляшки, зниженню ризику повторного інфаркту міокарда [16].

Дослідження, проведені в пацієнтів із ЦД 2-го типу, засвідчили, що рівні ІЛ-6 у крові були підвищені у хворих на ЦД 2-го типу, однак рівні ІЛ-10 і ФНП- α в обстежених пацієнтів вірогідно не відрізнялися від рівнів

в осіб контрольної групи [9]. Подібні результати були отримані в обстежених пацієнтів, які приймали інсулін або пероральні препарати. Рівні ІЛ-6 мали вірогідну кореляцію з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії (ОТ) та ІЛ-10. Однак лінійний регресивний аналіз не показав вірогідної кореляції статті, віку, ІМТ, ОТ, концентрації глюкози натще з рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 і ФНП- α ($p > 0,05$ для всіх).

Однак інші автори встановили, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу концентрація ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15 у крові в обстежених пацієнтів була знижена, тоді як рівні ІЛ-10 були підвищені порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі. Середні величини ІЛ-6 у пацієнтів із ЦД 2-го типу були вірогідно нижчі ($1,76 \pm 2,50$ пг/мл) порівняно з контрольною групою (43 ± 20 пг/мл) ($p < 0,0001$), причому спостерігався великий розкид показників концентрації ІЛ-6 у крові в обстежених пацієнтів. Відмічалися вірогідні кореляції між рівнем HbA1c і показниками ІЛ-6 та ІМТ [17].

Концентрація ІЛ-10 була вірогідно знижена в крові пацієнтів із МС [18]. Показники ІЛ-10 вірогідно корелювали з рівнями ІЛ-6 і ФНП- α .

Отже, проведений аналіз літературних даних засвідчив, що як прозапальний ІЛ-6, так і протизапальний ІЛ-10 беруть участь у патогенезі цукрового діабету, подальшому розвитку захворювань серцево-судинної системи. Однак дані стосовно концентрації цих інтерлейкінів у крові пацієнтів, хворих на ЦД, неоднозначні й суперечливі.

Мета дослідження — визначення концентрації маркерів неспецифічної запальної реакції (ІЛ-6 та ІЛ-10) у крові в чоловіків із цукровим діабетом і їх асоціації з рівнями глікованого гемоглобіну й індексом маси тіла.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 46 чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, і 28 чоловіків, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Пацієнти з ЦД 2-го типу були розподілені на дві групи за віком: 1-ша група — чоловіки віком до 50 років, 2-га група — чоловіки віком 50 років і старші. При обстеженні в пацієнтів визначали рівень глікованого гемоглобіну й індекс маси тіла (табл. 1).

Дослідження проведені в атестованій клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Рівень гормонів визначали імуноферментним методом стандартними наборами фірми DRG, Німеччина, рівень інтерлейкінів — наборами фірми «Вектор-Бест», Росія. Усі вимірювання проводили на аналізаторі Stat Fax 3200.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета SPSS 21.0. Для побудови графіків використовували вільне програмне забезпечення R 3.2.5. У разі нормального розподілу дані подані у вигляді середнього значення й стандартної помилки. Порівняння між групами проводили за критерієм Стюдента. Вірогідно значущими вважали значення $p < 0,05$. Коефіцієнт кореляції Спірмена застосований для з'ясування тісноти зв'язку між двома показниками. Пов'язаний (відносний) ризик (RR) розраховували за допомогою таблиць спряженості за критерієм Фішера з корекцією за Єйтсом.

Результати

Показники тривалості ЦД, віку, ІМТ і глікованого гемоглобіну в обстежених нами пацієнтів подані в табл. 1.

В обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років середній рівень HbA1c становив $8,11 \pm 0,24$ (95% ДІ 6,09–10,20) %, у групі хворих віком 50 років і старших — $8,72 \pm 0,37$ (95% ДІ 6,51–10,30) % і в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу — $8,53 \pm 0,33$ (95% ДІ 6,0–13,73) %. Тобто практично в усіх обстежених нами пацієнтів його рівні були підвищені, що засвідчило декомпенсацію діабету. Середній показник ІМТ у групі обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років становив $31,0 \pm 1,05$ (95% ДІ 23,84–38,30) кг/м², у групі хворих віком 50 років і старших — $30,68 \pm 0,85$ (95% ДІ 23,0–40,14) кг/м², і в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу середній показник ІМТ становив $23,87 \pm 0,64$ (95% ДІ 19,28–31,61) кг/м². Ці дані засвідчили підвищений середній рівень ІМТ у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу, незалежно від віку і нормальний ІМТ у чоловіків із ЦД 1-го типу.

У чоловіків із ЦД 1-го типу на момент обстеження вік не перевищував 50 років. Тривалість цукрового діабету становила в пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років $7,00 \pm 1,06$ (95% ДІ 4,76–9,23) року, віком 50 років і старших — $11,97 \pm 1,42$ (95% ДІ 9,08–14,85) року і в чоловіків із ЦД 1-го типу — $7,00 \pm 1,15$ (95% ДІ 9,64–14,31) року (табл. 1).

Показники концентрації досліджуваних інтерлейкінів у крові в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу подані в табл. 2.

Середня концентрація ІЛ-6 у крові в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років становила

$0,65 \pm 0,13$ (95% ДІ 0,37–0,93) пг/мл і вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника в осіб контрольної групи (табл. 2). При аналізі індивідуальних показників ІЛ-6 у крові було встановлено, що підвищений рівень ІЛ-6 спостерігався в 5 обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу, у 6 пацієнтів цей показник знаходився в межах нормальних коливань, а в 7 пацієнтів був зниженим.

У чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком 50 років і старших середня концентрація ІЛ-6 у крові становила $0,79 \pm 0,90$ (95% ДІ 0,580–1,014) пг/мл і була вірогідно підвищена порівняно з аналогічним показником у чоловіків контрольної групи (табл. 2). Аналіз показників концентрації ІЛ-6 у крові в окремих пацієнтів даної групи показав, що рівні ІЛ-6 були підвищені в 10 обстежених пацієнтів, знаходилися в межах нормальних коливань у 9 пацієнтів і були зниженими в 9 пацієнтів.

У чоловіків із ЦД 1-го типу середня концентрація ІЛ-6 у крові становила $0,45 \pm 0,08$ (95% ДІ 0,28–0,62) пг/мл і вірогідно не відрізнялася від показника в чоловіків контрольної групи (табл. 2). Аналіз індивідуальних показників показав, що рівні ІЛ-6 у крові були підвищеними в 9 пацієнтів, нормальними — у 8 і зниженими — у 12 обстежених пацієнтів.

Концентрація ІЛ-10 була визначена в 44 пацієнтів із ЦД 2-го типу. Середня концентрація ІЛ-10 у крові в чоловіків із ЦД 2-го типу віком до 50 років була вірогідно підвищена й становила $2,83 \pm 0,49$ (95% ДІ 1,78–3,89) пг/мл (табл. 2). Аналіз показників концентрації ІЛ-10 у крові в пацієнтів даної групи показав, що його рівні були підвищені в 17 обстежених пацієнтів і знаходилися в межах верхньої границі нормальних коливань в 1 пацієнта. У чоловіків, хворих на цукровий діабет

Таблиця 1. Показники обстежених осіб, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник \ Група	Контроль	ЦД 2-го типу < 50 років	ЦД 2-го типу ≥ 50 років	ЦД 1-го типу
Вік, роки	$42,77 \pm 0,88$ (40,91–44,65)	$43,41 \pm 0,88$ (41,53–45,29)	$64,12 \pm 1,22$ (61,64–66,57)	$33,44 \pm 2,07$ (29,25–37,62)
Тривалість ЦД, роки	–	$7,00 \pm 1,06$ (4,76–9,23)	$11,97 \pm 1,42$ (9,08–14,85)	$11,97 \pm 1,15$ (9,64–14,31)
ІМТ, бали	$21,16 \pm 0,30$ (20,51–21,82)	$31,00 \pm 1,05^*$ (28,71–33,29)	$30,68 \pm 0,85^*$ (28,95–32,43)	$23,87 \pm 0,64^{*,\wedge}$ (22,58–25,17)
HbA1c, %	$5,08 \pm 0,16$ (4,74–5,42)	$8,11 \pm 0,24^*$ (7,58–8,64)	$8,72 \pm 0,37^*$ (7,96–9,49)	$8,53 \pm 0,33^*$ (7,85–9,19)

Примітки: * — $p < 0,001$, множинні порівняння з контролем, поправка Бонферроні; # — $p < 0,01$, множинні порівняння з групою ЦД 2-го типу віком до 50 років, поправка Бонферроні; ^ — $p < 0,001$, множинні порівняння з групою ЦД 2-го типу віком 50 років і старше, поправка Бонферроні.

Таблиця 2. Показники ендотеліну, ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник \ Група	Контроль	ЦД 2-го типу < 50 років	ЦД 2-го типу ≥ 50 років	ЦД 1-го типу
Ендотелін, фмоль/л	$0,140 \pm 0,023$ (0,09–0,19)	$0,530 \pm 0,102^{**}$ (0,32–0,75)	$0,41 \pm 0,13^*$ (0,14–0,68)	$0,69 \pm 0,13^*$ (0,39–0,99)
ІЛ-6, пг/мл	$0,51 \pm 0,07$ (0,35–0,67)	$0,65 \pm 0,13$ (0,37–0,93)	$0,79 \pm 0,90^{**}$ (0,580–1,014)	$0,45 \pm 0,08$ (0,28–0,62)
ІЛ-10, пг/мл	$0,320 \pm 0,045$ (0,22–0,42)	$2,83 \pm 0,49^{**}$ (1,78–3,89)	$1,89 \pm 0,24^{**}$ (1,39–2,39)	$1,95 \pm 0,22^{**}$ (1,49–2,39)

Примітки: * — $p < 0,05$, множинні порівняння з контролем, поправка Бонферроні; ** — $p < 0,001$, множинні порівняння з контролем, поправка Бонферроні.

бет 2-го типу, віком 50 років і старших середній рівень ІЛ-10 був вірогідно підвищеним і становив $1,89 \pm 0,24$ (95% ДІ 1,39–2,39) пг/мл. Аналіз показників концентрації ІЛ-10 у крові пацієнтів даної групи показав, що його рівні були підвищені в 9 обстежених пацієнтів, знаходилася в межах нормальних коливань у 9 пацієнтів і були зниженими в 10 обстежених.

Отже, проведеними дослідженнями встановлено, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, спостерігалися як підвищені, так і нормальні й знижені показники концентрації ІЛ-6 у крові. У пацієнтів віком понад 50 років і старших середній рівень ІЛ-6 був вірогідно підвищеним, тоді як у пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років і з ЦД 1-го типу середній рівень його не відрізнявся вірогідно від аналогічного показника в здорових чоловіків. Натомість середня концентрація ІЛ-10 у крові була вірогідно підвищена в чоловіків із ЦД 2-го типу і ЦД 1-го типу.

За результатами дисперсійного аналізу групи контролю, ЦД 2-го типу і ЦД 1-го типу мали вірогідні відмінності за низкою показників. Проведений кореляційний аналіз отриманих показників концентрації інтерлейкінів засвідчив, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років показники концентрації ІЛ-6 вірогідно позитивно корелювали з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,562; $p < 0,031$) і негативно — із тривалістю цукрового діабету (коефіцієнт кореляції Спірмена $-0,508$; $p < 0,031$). У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу віком 50 років і старших відмічалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,509; $p < 0,031$), показників концентрації ІЛ-10 у крові — з рівнями глікованого гемоглобіну (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,391; $p < 0,04$) і показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,551; $p < 0,005$). У групі пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу спостерігалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,707; $p < 0,001$) і позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-10 з показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,379; $p < 0,039$).

Обговорення

Проведеними нами дослідженнями встановлено вірогідне підвищення середніх рівнів ІЛ-6 в обстежених чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком 50 років і старших, тоді як у пацієнтів віком до 50 років вірогідної різниці щодо середнього рівня ІЛ-6 у крові не відзначалося. У чоловіків із ЦД 1-го типу середня концентрація ІЛ-6 у крові також вірогідно не відрізнялася від показника в чоловіків контрольної групи. У той же час при аналізі індивідуальних рівнів ІЛ-6 у крові в обстежених пацієнтів усіх груп відмічався поліморфізм показників концентрації ІЛ-6: рівні його були підвищеними, нормальними й зниженими в пацієнтів усіх груп.

Відомо, що цитокіни, які секретуються вісцеральною жировою тканиною, беруть участь у розвитку й підтриманні ІР, гіперглікемії і судинних ускладнень ЦД

2-го типу [19]. ЦД 2-го типу асоційований з численними клітинними факторами, що запускають запальні сигнальні каскади (прозапальні цитокіни й сигнальні молекули, транскрипційні фактори, адипокіни, хемокіни, молекули адгезії, ядерні рецептори) [1]. Численні фактори підтримують причинно-наслідковий зв'язок між метаболічним стресом і хронічним низькоінтенсивним запаленням, що розглядається як подальша рушійна сила ускладнень, асоційованих із ЦД 2-го типу [20]. Гіперпродукція прозапального ІЛ-6 за наявності ІР і гіперінсулінемії знижує активність фібринолітичної системи, сприяє розвитку тромбозів, потенціює розвиток ангіопатії. Атерогенну дію також чинить знижена продукція протизапального ІЛ-10. Більше того, дослідження рівня цитокінів продемонструвало їх важливу роль у прогнозуванні прогресуючої стенокардії у хворих на ЦД 2-го типу, оскільки рівні прозапального ІЛ-6 у крові були вищими в пацієнтів з несприятливим прогнозом, а рівні протизапального чинника ІЛ-10 були, навпаки, вірогідно вищими в групі хворих зі сприятливим перебігом ІХС [7]. Нами встановлено, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років показники концентрації ІЛ-6 вірогідно негативно корелювали з тривалістю цукрового діабету (коефіцієнт кореляції Спірмена $-0,508$; $p < 0,031$), а в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу віком 50 років і старших відмічалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,509; $p < 0,031$).

Прямий взаємозв'язок між рівнями ІЛ-6 і тривалістю, ступенем компенсації ЦД 2-го типу і рівнями HbA1c і ступенем ураження коронарних судин уже був встановлений [21]. Більше того, підвищення маркерів запалення спостерігалось у здорових добровольців, що може, на думку авторів, бути передвісником порушення вуглеводного й жирового обміну в таких осіб.

В обстежених нами пацієнтів відмічався великий розкид отриманих результатів рівнів ІЛ-6. Подібні дані були отримані при обстеженні 57 пацієнтів із ЦД 2-го типу [17]. За даними авторів, концентрація ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15 у крові в обстежених пацієнтів була знижена. Середні величини ІЛ-6 були вірогідно нижчими ($p = 0,0001$) у пацієнтів із ЦД 2-го типу ($1,76 \pm 2,50$ пг/мл) порівняно з контрольною групою (43 ± 20 пг/мл), причому відзначався великий розкид показників, як і в нашому дослідженні. Спостерігалися вірогідні кореляції між показниками HbA1c і ІЛ-6, ІМТ. У той же час середні рівні ІЛ-10 в обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу були вірогідно підвищені. Подібні результати отримані в нашому дослідженні. Вважають, що за високими рівнями запальних цитокінів можна передбачати розвиток ЦД 2-го типу, і вони також є підвищеними на ранніх стадіях ЦД 2-го типу [11]. Автори вважають, що великий розкид показників може бути зумовлений тривалістю діабету, оскільки в більшості пацієнтів вона перевищувала 5 років, невеликою кількістю обстежених пацієнтів і різницею у віці й статі обстежених (вік осіб контрольної групи був нижчим). Також автори знайшли вірогідну кореляцію рівнів ІЛ-6 із HbA1c.

Вірогідно вищі показники ІЛ-6 у крові спостерігалися в пацієнтів з ЦД 2-го типу, які перенесли епізод прогресуючої стенокардії, ніж у хворих без цукрового діабету [7]. Також у пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 і показниками концентрації глікованого гемоглобіну й глікемії натще. Дослідження добровольців у рамках програми Physicians Health Study показали, що в обстежених з підвищеним вихідним рівнем ІЛ-6 у крові ризик розвитку ІМ вірогідно вищий порівняно з пацієнтами з нормальними рівнями ІЛ-6, а підвищена концентрація його вважається предиктором несприятливого прогнозу в пацієнтів з ІМ, нестабільною стенокардією і розвитком серцево-судинної смертності [21].

За результатами наших досліджень встановлено, що середні рівні протизапального ІЛ-10 були підвищені в пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від віку, а також у чоловіків, хворих на ЦД 1-го типу. У чоловіків з ЦД 2-го типу віком 50 років і старших встановлена вірогідна позитивна кореляція рівнів ІЛ-10 із тривалістю ЦД. У групі чоловіків віком до 50 років і з ЦД 1-го типу такої асоціації не виявлено. Підвищені рівні ІЛ-10 були підтверджені в пацієнтів із ЦД 2-го типу в низці робіт [17]. Цитокін ІЛ-10 проявляє протизапальні властивості, оскільки є інгібітором синтезу прозапальних цитокінів, пригнічує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени, зменшує активність макрофагів і надлишковий ріст ендотелію [16]. ІЛ-10 зменшує продукцію вільних радикалів кисню, посилює вивільнення розчинних рецепторів ФНП- α , що призводить до зменшення активності ФНП- α і послаблення його негативних ефектів при серцевій недостатності [22]. ІЛ-10 є антизапальним цитокіном, антагоністом ІЛ-6 і ФНП- α , що модулює системне запалення. Дослідження в осіб старших вікових груп демонструють, що низькі рівні ІЛ-10 асоційовані з ІР і ЦД 2-го типу, обернено корелюючи з показниками глікованого гемоглобіну й рівнями глюкози натще [23, 24]. Збільшення продукції ІЛ-10 спостерігається при покращанні ендотеліальної функції у хворих з ІХС, сприяє дестабілізації атеросклеротичної бляшки, зниженню ризику повторного інфаркту міокарда. Вважають, що підвищені рівні ІЛ-10 пригнічують активність прозапальних цитокінів [25], позитивно асоціюються з прозапальними цитокінами, включно з ІЛ-6 і СРБ, відіграючи протективну роль [26–28]. У нашому дослідженні встановлена позитивна кореляційна асоціація між рівнями ІЛ-10 і рівнями ІЛ-6 у крові в обстежених пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від віку й у пацієнтів із ЦД 1-го типу.

У той же час у низці досліджень було встановлено, що на тлі підвищених рівнів ІЛ-6 у крові в пацієнтів із ЦД 2 типу рівні ІЛ-10 і ФНП- α в обстежених пацієнтів вірогідно не відрізнялися в осіб контрольної групи. Подібні результати були отримані у 102 обстежених пацієнтів, які приймали інсулін або пероральні препарати. Рівні ІЛ-6 мали вірогідну кореляцію з ІМТ, ОТ та ІЛ-10. Однак лінійний регресивний аналіз не показав вірогідної кореляції статі, віку, ІМТ, ОТ, концентрації глюкози натще з рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 і ФНП- α ($p > 0,05$ для всіх) [29]. Більше того, встановлено, що на тлі підвищеної концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) у пацієнтів

із ЦД 2-го типу і МС концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-10, грелін, адипонектин) була знижена, і цей факт передбачає, що при низьких рівнях ІЛ-10 і адипонектину ризик розвитку МС і його складових є вірогідно вищим. Тому не ясно, чи вищі рівні ІЛ-10 забезпечують протекцію стосовно розвитку ЦД 2-го типу, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів, чи підвищені рівні ІЛ-10 при ЦД 2-го типу є результатом компенсаторної відповіді на підвищення запальних медіаторів, первинно ФНП- α та ІЛ-6. Позитивна кореляція між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 вказує, що при ЦД 2-го типу підвищення рівнів прозапальних медіаторів може спричиняти компенсаторне підвищення рівнів протизапальних цитокінів, контролюючи субклінічне запалення.

Підвищений рівень ІЛ-6 має місце в пацієнтів із ЦД 2-го типу, інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією і розвитком серцево-судинної смертності і вважається предиктором несприятливого прогнозу в пацієнтів із гострим коронарним синдромом. Обстеження 140 хворих із нестабільною стенокардією, із яких 63 пацієнти мали ЦД 2-го типу, показало, що у хворих з несприятливим річним прогнозом розвитку ССЗ, прогресуючої нестабільної стенокардії рівні ІЛ-6 були значно вищими, ніж у хворих зі сприятливим прогнозом. Рівень протизапального ІЛ-10 був, навпаки, вірогідно вищим у групі пацієнтів зі сприятливим перебігом ІХС [7].

Пацієнти із ЦД 2-го типу і серцево-судинними ускладненнями характеризуються значно більш тяжким ураженням коронарних артерій і поганим прогнозом, що диктує необхідність більш ранньої діагностики й розробки нових підходів до їх лікування. Цитокінівий дисбаланс значною мірою асоційований з підвищеними ризиками розвитку цукрового діабету 2-го типу й кардіометаболічних ускладнень. Цукровий діабет 2-го типу розглядається як прозапальний стан, отже, про- і протизапальні маркери можуть розглядатися як патогенетичні фактори. Біомаркери визначені характеристиками, які можуть бути використані як індикатор біологічного стану, відображаючи повний спектр захворювання від найбільш ранніх маніфестацій до термінальних станів. Вони можуть бути використані не тільки для клінічної діагностики, але й для моніторингу клінічної відповіді й корисності ефектів терапевтичних стратегій.

Висновки

Середні рівні ІЛ-6 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, віком 50 років і старших.

Середні рівні ІЛ-10 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, незалежно від віку пацієнтів.

Встановлена вірогідна позитивна кореляція між показниками ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу незалежно від віку та в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу.

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

Список літератури

1. Hameed I., Masoodi S.R., Mir S.A., Nabi M., Ghazanfar K., Ganai B.A. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J. Diabetes*. 2015 May 15. 6(4). 598-612. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.598.
2. Горшков И.П., Золотов В.И. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. XVII (1). 132-4.
3. Зак К.П., Тронько Н.Д., Попова В.В. Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммунология Цитокины. Киев: Книга-плюс, 2015. 485.
4. Журавльова Л.В., Сокольников Н.В. Взаємодія адипокінів і прозапальних інтерлейкінів у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. 5(45). 13-7.
5. Gerber Y., Tanne D., Medalie J.H., Goldbourt U. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2006 Apr. 13(2). 193-8. doi: 10.1097/01.hjr.0000192745.26973.00.
6. Gozhenko A.I., Kuznetsova A.S., Kuznetsova Ye.S., Byts' T.N., Susla A.B. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus. Message 1. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and diagnostic methods. *Endocrinologia*. 2017. 22(2). 171-81. http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2017_22_2_12.
7. Peng Z., Sun Y., Lv X., Zhang H., Liu C., Dai S. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Feb 5. 11(2). e0148531. doi: 10.1371/journal.pone.0148531.
8. Dutheil F., Gordon B.A., Naughton G., Crendal E., Courteix D., Chaplais E. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J. Int. Med. Res*. 2018 Jun. 46(6). 2082-95. doi: 10.1177/0300060517706578.
9. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P., Bandinelli S., Basaria S., Ble A. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2006 Dec. 54(12). 1832-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00963.x.
10. Marques-Vidal P., Bastardot F., von Känel R., Paccaud F., Preisig M., Waeber G., Vollenweider P. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013 Feb. 78(2). 232-41. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04384.x.
11. Festa A., D'Agostino Jr. R., Tracy R.P., Haffner S.M.; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002 Apr. 51(4). 1131-7. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1131.
12. Top C., Uslu S.A., Onde M.E. The relationship between body surface area and insulin resistance, serum IL-6 levels in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes*. 2009 (Suppl. 1). 167-8.
13. Aroor A.R., McKarns S., Demarco V.G., Jia G., Sowers J.R. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*. 2013 Nov. 62(11). 1543-52. doi: 10.1016/j.metabol.2013.07.001.
14. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev. Immunol*. 2001. 19. 683-765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
15. McDade T.W., Tallman P.S., Adair L.S., Borja J., Kuzawa C.W. Comparative insights into the regulation of inflammation: levels and predictors of interleukin 6 and interleukin 10 in young adults in the Philippines. *Am. J. Phys. Anthropol*. 2011 Nov. 146(3). 373-84. doi: 10.1002/ajpa.21586.
16. Цой Л.Г., Залова Т.Б., Сатиева Н.С., Рысмазова Ф.Т., Полупанов А.Г., Сабиров Н.С. Ассоциация цитокинов с гемодинамическими и метаболическими факторами у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2017. 17(7). 76-9.
17. Al-Shukaili A., Al-Ghafri S., Al-Marhoobi S., Al-Abri S., Al-Lawati J., Al-Maskari M. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients. *Int. J. Endocrinol*. 2013. 2013. 976810. doi: 10.1155/2013/976810.
18. Choi K.M., Ryu O.H., Lee K.W., Kim H.Y., Seo J.A., Kim S.G. et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2007 Feb. 75(2). 235-40. doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.019.
19. Hansen D., Dendale P., Beelen M., Jonkers R.A., Mul-lens A., Corluy L. et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2010 Jun. 109(3). 397-404. doi: 10.1007/s00421-010-1362-5.
20. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin. Sci (Lond.)*. 2013 Feb. 124(3). 139-52. doi: 10.1042/CS20120198.
21. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C., Singh J., Alave-ras A., Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann. NY Acad. Sci*. 2006 Nov. 1084. 89-117. doi: 10.1196/annals.1372.039.
22. Серук С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Бондарь Т.Н. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Український терапевтичний журнал*. 2012. 3-4. 58-63.
23. Aroor A.R., McKarns S., Demarko V.G. et al. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism: Clin. Exper*. 2013. Vol. 62. P. 143-1552.
24. van Exel E., Gussekloo J., de Craen A.J., Frölich M., Bootsma-Van Der Wiel A., Westendorp R.G.; Leiden 85 Plus Study. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*. 2002 Apr. 51(4). 1088-92. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1088.
25. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol*. 2010 Mar. 10(3). 170-81. doi: 10.1038/nri2711.
26. Randeria S.N., Thomson G.J.A., Nell T.A., Roberts T., Pre-torius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019 Jun 4. 18(1). 72. doi: 10.1186/s12933-019-0870-9.
27. Welsh P., Murray H.M., Ford I., Trompet S., de Craen AJ, Jukema J.W. et al. Circulating interleukin-10 and risk of cardiovascular events: a prospective study in the elderly at risk. *Arterioscler. Thromb. Biol*. 2011 Oct. 31(10). 2338-44. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.231795.
28. Botha-Scheepers S., Watt I., Slagboom E., de Craen A.J., Meulenbelt I., Rosendaal F.R. et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2008 Aug. 67(8). 1165-9. doi: 10.1136/ard.2007.084657.
29. Rodrigues K.F., Pietrani N.T., Bosco A.A., Campos F.M.F., Sandrim V.C., Gomes K.B. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2017. 61(5). <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000254>.

Отримано/Received 11.05.2021

Рецензовано/Revised 31.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.06.2021

Information about authors

Evgen Luchytsky, MD, PhD, professor, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evgenluchytsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110>

Vitalii Luchytskyi, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vitaliyluchytskyi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>

Galina Zubkova, PhD, Main Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: galinazubkova1@gmail.com

Viktoriya Rybalchenko, Junior Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Inna Skladanna, Junior Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 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.

E.V. Luchytskyi, V.E. Luchytskyi, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna
SI "Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Blood concentrations of endothelin, interleukins 6 and 10 in men with diabetes mellitus

Abstract. Background. Pathological activation of cytokines is one of the key links in the pathogenesis of diabetes mellitus (DM) and the development of its complications, in particular from the cardiovascular system. According to the vast majority of researchers, the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with diabetes mellitus is a significant risk factor for mortality from cardiovascular disease. The purpose of the study was to determine the concentration of markers of a nonspecific inflammatory response (interleukin (IL) 6 and IL-10) in the blood of men with DM and their association with glycated hemoglobin levels and body mass index. **Materials and methods.** There were examined 46 men with type 2 DM and 28 men with type 1 DM. According to the results of the analysis of variance of the control group, type 2 DM and type 1 DM had significant differences in some indicators. **Results.** The correlation analysis of the obtained indicators of interleukin concentration showed that in men with type 2 DM under the age of 50 years, the indicators of IL-6 concentration significantly positively correlated with indicators of IL-10 concentration in blood (Spearman's correlation coefficient 0.562, $p < 0.031$) and negatively with the duration of diabetes mellitus (Spearman's correlation coefficient -0.508 , $p < 0.031$).

In the group of patients with type 2 DM aged 50 years and older, there was a positive correlation between the blood concentration of IL-6 with the blood concentration of IL-10 (Spearman's correlation coefficient 0.509, $p < 0.031$), the blood concentration of IL-10 with glycated hemoglobin levels (Spearman's correlation coefficient 0.391, $p < 0.04$) and the duration of diabetes mellitus (Spearman's correlation coefficient 0.551, $p < 0.005$). In the group of patients with type 1 DM, there was a positive correlation of IL-6 in the blood with indicators of the blood concentration of IL-10 (Spearman's correlation coefficient 0.707, $p < 0.001$) and a positive correlation between the concentration of IL-10 with the duration of DM (Spearman's correlation coefficient 0.379, $p < 0.039$). **Conclusions.** Mean levels of IL-6 were significantly elevated in men with type 2 diabetes aged 50 years and older. Mean IL-10 levels were significantly elevated in men with type 2 diabetes regardless of the age of the patients. A significant positive correlation was found between the indicators of IL-6 and IL-10 in the examined patients with type 2 diabetes regardless of age also in patients with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: interleukin 10; interleukin 6; endothelin; diabetes mellitus

Ташманова А.Б.¹, Рахимова Г.Н.², Беркинбаев С.Ф.¹
¹ Акционерное общество «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Казахстан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Оценка достижения целевых уровней гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при помповой инсулинотерапии по модифицированной программе обучения

Резюме. Введение. В настоящее время в мире не существует специализированной структурированной программы для группового обучения больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа на помповой инсулинотерапии. **Цель** настоящей работы: оценка эффективности модифицированной программы обучения в достижении целевых уровней гликемии у детей и подростков с СД 1-го типа на помповой инсулинотерапии. **Материалы и методы.** Обучение проводилось в Школе диабета 1-го типа детской клинической больницы № 2 г. Алматы в амбулаторно-стационарных условиях в течение пяти дней. При обучении использовалась модифицированная программа, в которую были включены все разделы по обучению. В обследование было включено 125 детей и подростков с СД 1-го типа, из них группу с модифицированной программой обучения составили 68 детей и подростков с СД 1-го типа, которые ежегодно обучались в Школе диабета 1-го типа. Группу без обучения (контроль) составили 57 детей и подростков с СД 1-го типа, которые обучались в Школе диабета 1-го типа традиционным методом. Все обследуемые прошли тестирование на основе опросника, включающего 30 узловых вопросов по самоконтролю помповой инсулинотерапии и хлебных единиц до и после обучения. **Результаты.** 68 пациентов с модифицированной программой обучения были разделены на две подгруппы в зависимости от способа оценки гликемии. Оценка компенсации проводилась на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Показатели целевых уровней терапии были лучше в группах с модифицированным обучением по сравнению с контрольной группой, что подтверждает большую роль мотивированных родителей в контроле СД 1-го типа с частым измерением гликемии на сенсорах FreeStyle Libre. **Выводы.** Создание модифицированной структурированной программы по обучению больных СД 1-го типа с учетом индивидуальных особенностей, а также культурных и национальных традиций является актуальным и своевременным.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; помповая инсулинотерапия; модифицированная программа обучения; гликированный гемоглобин

Введение

В течение последних 30 лет для достижения строгого гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа используются две основные схемы интенсифицированной инсулинотерапии: постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ), также называемая помповой инсулинотерапией, и многократные инъекции инсулина (МИИ), также известные как базисно-болюсная терапия. Обе схемы были введены в практику в конце 1970-х годов [1, 2] и нацелены на

достижение максимального гликемического контроля за счет имитации той секреции инсулина, которая наблюдается у здоровых людей: медленное, базальное поступление инсулина на протяжении 24 часов и введение дополнительных доз (болюсов) во время приема пищи. ППИИ подразумевает использование небольшой, портативной электромеханической помпы для введения инсулина короткого действия через имплантированный под кожу катетер с целью обеспечения как базальной, так и болюсной дозы инсулина [3, 4].

ППИИ постепенно внедряется в традиционную клиническую практику, чему способствует доступность современных надежных помп, более широкий клинический опыт применения помповой терапии, наличие мощной доказательной базы эффективности помповой терапии и разработка национальных руководств, описывающих оптимальное использование и наиболее подходящие клинические показания [5–7]. В мире помповая инсулиноterapia применяется довольно широко: до 34 % больных с СД 1-го типа в США и до 25 % в Европе для введения инсулина используют инсулиновые помпы [5, 7].

Заболеваемость и распространенность существенно варьируют в разных странах мира. В Казахстане, в том числе по городу Алматы, распространенность СД 1-го типа у детей и подростков составила 1,2 %, заболеваемость — 13,2 %. Из них количество пользователей помп прогрессивно увеличивается и составило 249 детей и подростков [8, 9].

В настоящее время в мире не существует специализированной структурированной программы для группового обучения больных СД 1-го типа на помповой инсулинотерапии. Согласно рекомендациям Американской ассоциации специалистов по обучению при диабете (AADE), обучение больных, использующих ППИИ, техническим аспектам помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования гликемии, основам самостоятельного управления заболеванием (количественный подсчет углеводов, профилактика и купирование гипо- и гипергликемических состояний, самостоятельная коррекция доз инсулина при заболевании и др.) осуществляют специально подготовленные специалисты, в том числе медицинские сестры [10–12].

Достижение столь жестких терапевтических целей сопряжено со значительными трудностями, так как эффективность контрольных и лечебных мероприятий при СД всегда опосредована поведением больного, связанным с заболеванием. Другими словами, требуется не только положительное восприятие рекомендаций врача, полное доверие его профессиональным лечебным навыкам, внутреннее согласие с ними, но и постоянное претворение данных рекомендаций в жизнь, причем не на пассивном, а на деятельном уровне, с анализом реальной ситуации и выработкой самостоятельных, адекватных решений на базе полученных знаний. Программы обучения и лечения могут помочь детям, подросткам и их родителям самостоятельно осуществлять необходимые мероприятия по достижению целевых параметров лечения, тем самым разделить ответственность за эффективность терапии между врачом и пациентом. Большинство исследований в области применения данного метода констатируют значительную положительную динамику через 1–2 года после обучения [13–15].

Во многих странах широко используют структурированные обучающие программы для больных СД. По данным исследований, проведенных в этой области, в результате обучения у пациентов на инсулинотерапии в режиме многократных инъекций улучшается компенсация углеводного обмена, уменьшается частота острых осложнений, улучшается качество жизни [16, 17]. Од-

нако мало где существует единая система обучения пациентов на помповой инсулинотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента: возраста, образа и качества жизни, особенностей питания, культурных и национальных традиций. Разработка таких программ является актуальной и своевременной [18].

В настоящее время во многих странах при переводе пациентов на ППИИ обучение принципам программирования инсулиновой помпы и обращения с системой НМГ-РВ проводится в индивидуальном режиме, что занимает много времени (индивидуальное обучение может растягиваться до нескольких недель) и требует большого количества высококвалифицированных эндокринологов или диabetологов, знающих помповую инсулиноterapiю. При переводе пациентов на помповую инсулиноterapiю часто не проводится соответствующего отбора и обучения, что приводит к большому количеству ошибок в обращении с приборами и декомпенсации диабета даже у тех больных, которые были компенсированы, используя шприц-ручки. Наблюдение за пациентами, получающими этот дорогостоящий вид лечения, также проходит хаотично, без учета особенностей этих больных и возможностей, которые дает врачу-эндокринологу инсулиновая помпа [19, 20].

В связи с этим представляется крайне актуальной разработка и оценка эффективности модифицированной программы обучения детей и подростков с СД 1-го типа, использующих для введения инсулина метод постоянной подкожной инфузии с помощью инсулиновых помп. Процесс обучения должен учитывать индивидуальные психологические особенности пациентов, традиционные особенности питания и современные методы интенсивной терапии и мониторингирования концентрации глюкозы в крови глюкометром и сенсорами. Это стало основанием для оценки достижения целевых уровней терапии у детей и подростков с СД 1-го типа на помповой инсулинотерапии после программы модифицированного обучения.

Цель работы: оценка эффективности модифицированной программы обучения для достижения целевых уровней гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа на помповой инсулинотерапии.

Материалы и методы

Обучение проводилось в Школе диабета 1-го типа № 2 детской клинической больницы г. Алматы в амбулаторно-стационарных условиях в течение пяти дней. При обучении использовалась модифицированная программа, в которую были включены все разделы по обучению.

В обследование было включено 125 детей и подростков с СД 1-го типа, из них группу с модифицированной программой обучения составили 68 детей и подростков с СД 1-го типа, которые ежегодно обучались в Школе диабета 1-го типа с 2018 по 2020 год на базе детской клинической больницы № 2 в амбулаторных и стационарных условиях. Группу без обучения (контроль) составили 57 детей и подростков с СД 1-го типа, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в разных клиниках, обучались в Школе диабета 1-го типа традиционным методом. Все об-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов на постоянной подкожной инфузии инсулина

Показатель	Модифицированное обучение	Группа контроля	p
Возраст, лет	12,0 (8–16)	13,0 (7–16)	0,209
Длительность СД, лет	6,7 (4–14)	7,2 (5–16)	0,181
HbA _{1c} , % до обучения	8,7 (7,0–9,8)	9,0 (8,1–10,0)	0,171

следуемые прошли тестирование на основе опросника, включающего 30 узловых вопросов по самоконтролю помповой инсулинотерапии и хлебных единиц до и после обучения.

68 пациентов, проходящих обучение по модифицированной программе, были разделены на две подгруппы в зависимости от способа оценки гликемии:

А. Пациенты, которые продолжали самоконтроль глюкозы крови (СГК) при помощи индивидуального глюкометра (35 пациентов).

Б. Пациенты, которые использовали систему измерения глюкозы крови с аппаратом FreeStyle Libre (33 пациента).

57 пациентов контрольной группы также были разделены на две подгруппы в зависимости от способа оценки гликемии:

А. Пациенты, которые продолжали самоконтроль глюкозы крови при помощи индивидуального глюкометра (30 пациентов).

Б. Пациенты, которые использовали систему измерения глюкозы крови с аппаратом FreeStyle Libre (27 пациентов).

Оценка компенсации проводилась на основании определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе DCA Vantage компании Siemens (Healthcare Diagnostics, Германия). Методика определения HbA_{1c} соответствует сертификату NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program), что позволяет установить прогностическую роль уровня HbA_{1c} как критерия оценки компенсации СД.

Выделенные группы не отличались по возрасту и продолжительности заболевания (табл. 1).

Этическая экспертиза проведена (протокол № 08/08-18) на заседании этического комитета АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Казахстан.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 8.0). Статистические данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме 25–75) и массовой доли (%). Для распреде-

ления, отличного от нормального, применялись непараметрические критерии (U-критерий Манна — Уитни для парных сравнений независимых выборок).

Результаты

При оценке эффективности обучения с помощью тестирования на основе опросника было выявлено, что в группе у детей и подростков с модифицированным обучением с длительностью болезни в среднем 6,7 (4–14) года до обучения они смогли ответить только на 5–6 вопросов. Через 6 месяцев и в течение года они отвечали на эти вопросы правильно уже в 80–90 % случаев. Дети и подростки контрольной группы со стажем СД в среднем 7,2 (5–16) года с низким уровнем знаний, без мотивации чаще поступали в реанимационное отделение как до обучения традиционным методом, так и после. На протяжении периода наблюдения они демонстрировали низкий уровень правильных ответов — от 6 до 11 (рис. 1).

Пациенты, переведенные на ППИИ в рамках модифицированного обучения и из группы контроля, достоверно не отличались между собой по степени компенсации углеводного обмена на момент перевода с режима многократных инъекций инсулина на ППИИ (табл. 2).

Через 6 месяцев после обучения и перевода с режима многократных инъекций инсулина на ППИИ показатели углеводного обмена улучшились у детей и подростков в группе модифицированного обучения (8,1 (7,4–9,6) vs 7,7 % (8,0–9,2)) по сравнению с группой контроля (9,3 (8,4–10,3) vs 8,9 % (7,7–9,0)) (табл. 3). Более выраженно HbA_{1c} снизился в группе модифи-

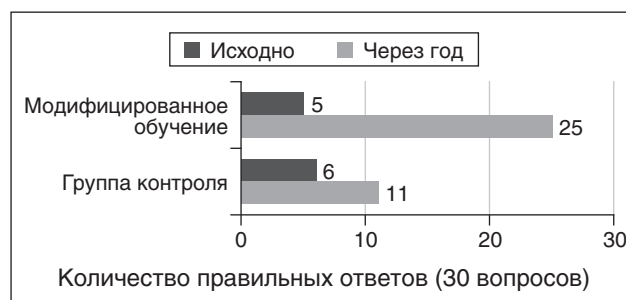


Рисунок 1. Мониторинг уровня знаний о СД в зависимости от степени обучения и мотивации у детей и подростков с СД 1-го типа

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов на ППИИ в зависимости от способа оценки гликемии и вида обучения

Показатель	Модифицированное обучение		p	Группа контроля		p
	СГК	FreeStyle Libre		СГК	FreeStyle Libre	
Возраст, лет	10,0 (6–15)	12,0 (8–16)	0,56	9,7 (6–16)	13,0 (9,5–17)	0,01
Длительность СД, лет	6,6 (7–14)	8,4 (6–14)	0,21	7,1 (5–15)	9,2 (7,5–15)	0,12
HbA _{1c} , %	8,1 (7,4–9,6)	7,7 (8,0–9,2)	0,69	9,3 (8,4–10,3)	8,9 (7,7–9,0)	0,05

цированного обучения с использованием системы измерения уровня глюкозы крови FreeStyle Libre (7,7 (8,0–9,2) vs 7,3 % (6,3–7,8)) по сравнению с группой контроля (8,9 (7,7–9,0) vs 8,0 % (6,3–8,5)) (табл. 3).

В группе модифицированного обучения через год уровень HbA_{1c} был достоверно ниже в сравнении с группой контроля, особенно у детей и подростков, которые находились на системе FreeStyle Libre (7,6 (6,3–8,2) vs 7,1 % (6,0–7,4)).

Частота достижения целевых уровней HbA_{1c} ≤ 7,0 % у детей и подростков с СД 1-го типа до перевода на ППИИ в группе с модифицированным обучением в подгруппах составила 30,6 vs 28,7 % по сравнению с подгруппами контрольной группы — 29,5 vs 29,1 % (табл. 4).

Через год в группе модифицированного обучения статистически достоверно увеличилась доля пациентов, у которых уровень HbA_{1c} достиг индивидуальных целей лечения. Подобная динамика отмечена и в контрольной группе. В группе модифицированного обучения дети и подростки, которые использовали системы постоянного измерения уровня гликемии крови FreeStyle Libre, в большей степени достигли целевых показателей гликемического контроля (66,4 %), чем в контрольной группе — 51,1 % (табл. 4).

Оценка показателей гликемии проводилась по данным отчетов, полученных при загрузке данных с инсулиновых помп в ПК с использованием программного обеспечения CareLink Professional ver. 7.0 (Medtronic B.V., США).

Дополнительно оценка показателей гликемии проводилась по данным отчетов, полученных при загрузке данных с сенсора FreeStyle Libre с использованием программного обеспечения.

В группе модифицированного обучения среднесуточные показатели гликемии были значимо ниже

(8,8 ± 3,1 ммоль/л) по сравнению с группой контроля (9,0 ± 3,3 ммоль/л) (табл. 5).

При сравнении средних показателей гликемии в зависимости от способа оценки также были выявлены достоверно более низкие значения в группе модифицированного обучения как в подгруппе СГК (8,2 ± 3,2 ммоль/л), так и в подгруппе FreeStyle Libre (7,5 ± 2,8 ммоль/л) в сравнении с аналогичными показателями больных в подгруппах группы контроля (8,9 ± 3,8 vs 7,9 ± 3,0 ммоль/л).

Обсуждение

Помповая инсулинотерапия является одним из эффективных методов ведения пациентов с СД 1-го типа, позволяющим улучшить показатели углеводного обмена (снижение вариабельности гликемии и уровня HbA_{1c}, уменьшение числа гипогликемических реакций, снижение суточной дозы инсулина). Помимо достижения компенсации СД 1-го типа, перевод на помповую инсулинотерапию способствует улучшению качества жизни пациентов [11, 17].

Нами установлено, что показатели целевых уровней терапии были достоверно лучшими в группах с модифицированным обучением по сравнению с контрольной группой. Данный факт подтверждает большую роль мотивированных родителей в контроле СД 1-го типа.

Возможность частых измерений гликемии (более 200–300 раз в сутки) на сенсорах FreeStyle Libre позволяет родителям и врачам вовремя принимать меры при ее высоких показателях.

Создание модифицированной структурированной программы по обучению больных СД 1-го типа с учетом индивидуальных особенностей, а также культурных и национальных традиций является актуальным и своевременным.

Таблица 3. Динамика показателей HbA_{1c} в зависимости от способа оценки гликемии и вида обучения

Показатель	Модифицированное обучение		p	Группа контроля		p
	СГК	FreeStyle Libre		СГК	FreeStyle Libre	
HbA _{1c} до перевода, %	8,1 (7,4–9,6)	7,7 (8,0–9,2)	0,58	9,3 (8,4–10,3)	8,9 (7,7–9,0)	< 0,05
HbA _{1c} через 6 месяцев, %	7,6 (6,7–8,0)	7,3 (6,1–7,6)	0,22	8,8 (8,2–9,5)	8,0 (6,2–8,3)	< 0,01
HbA _{1c} через год, %	7,4 (6,3–8,2)	7,1 (6,0–7,4)	0,15	7,8 (7,5–8,5)	7,6 (7,4–8,0)	< 0,03

Таблица 4. Частота достижения целевых уровней HbA_{1c} у детей и подростков с СД 1-го типа в течение года наблюдения в зависимости от оценки гликемии и вида обучения

Показатель	Модифицированное обучение		p	Группа контроля		p
	СГК	FreeStyle Libre		СГК	FreeStyle Libre	
До перевода на ППИИ уровень HbA _{1c} < 7,0 %, %	30,6	28,7	0,04	29,5	29,1	0,03
Доля пациентов, достигших через 6 мес. HbA _{1c} < 7,0 %, %	42,7	47,5	0,02	34,6	38,4	0,01
Доля пациентов, достигших через год HbA _{1c} < 7,0 %, %	60,5	66,4	0,045	46,2	51,1	0,05

Таблица 5. Средние показатели гликемии в течение суток в зависимости от вида обучения

Группа	Гликемия, ммоль/л			p
	Общее	СГК	FreeStyle Libre	
Модифицированное обучение	6,8 ± 3,1	8,2 ± 3,2	7,5 ± 2,8	< 0,01
Группа контроля	7,5 ± 3,3	8,9 ± 3,8	7,9 ± 3,0	< 0,04
p	< 0,01	< 0,045	< 0,058	

Выводы

1. В группе с модифицированным обучением в течение года наблюдения средний уровень HbA_{1c} у детей и подростков составил 7,4 % (6,3–8,2), лучшая степень компенсации — 7,1 % (6,0–7,4) наблюдалась в подгруппе с мониторингом глюкозы через сенсор FreeStyle Libre.

2. Частота достижения целевых уровней $HbA_{1c} \leq 7,0$ % при наблюдении в течение года у детей и подростков с СД 1-го типа в группе с модифицированным обучением в обеих подгруппах составила 60,5 vs 66,4 %, что достоверно выше ($p < 0,045$), чем в контрольной группе (46,2 vs 51,1 %).

3. Показатели компенсации, уровень знаний, частота достижения целевых уровней достоверно лучше в группах с модифицированным обучением, особенно в подгруппе с постоянным мониторингом глюкозы крови, что подтверждает его высокую терапевтическую эффективность.

Список литературы

1. Berget C., Messer L.H., Forlenza G.P. A Clinical Overview of Insulin Pump Therapy for the Management of Diabetes: Past, Present, and Future of Intensive Therapy. *Diabetes Spectr.* 2019 Aug. 32 (3). 194–204. doi: 10.2337/ds18-0091.
2. Bode B.W. Insulin pump use in type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2010 Jun. 12 (Suppl. 1). S17–21. doi: 10.1089/dia.2009.0192.
3. Mameli C., Scaramuzza A.E., Ho J., Cardona-Hernandez R., Suarez-Ortega L., Zuccotti G.V. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014 Apr. 51 (2). 205–10. doi: 10.1007/s00592-013-0481-y.
4. Brorsson A.L., Viklund G., Örtqvist E., Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr. Diabetes.* 2015 Nov. 16 (7). 546–53. doi: 10.1111/pedi.12209.
5. Forlenza G.P., Buckingham B., Maahs D.M. Progress in Diabetes Technology: Developments in Insulin Pumps, Continuous Glucose Monitors, and Progress towards the Artificial Pancreas. *J. Pediatr.* 2016 Feb. 169. 13–20. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.015.
6. Ly T.T., Layne J.E., Huyett L.M., Nazzaro D., O'Connor J.B. Novel Bluetooth-Enabled Tubeless Insulin Pump: Innovating Pump Therapy for Patients in the Digital Age. *J. Diabetes Sci Technol.* 2019 Jan. 13 (1). 20–26. doi: 10.1177/1932296818798836.
7. Vigersky R.A., Huang S., Cordero T.L., Shin J., Lee S.W., Chhabra H., Kaufman F.R., Cohen O.; OpT2mise Study Group. Improved HbA_{1c} , total daily insulin dose, and treatment satisfaction with insulin pump therapy compared to multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes irrespective of baseline c-peptide levels. *Endocr. Pract.* 2018 May. 24 (5). 446–452. doi: 10.4158/EP-2017-0234.
8. Muratalina A., Smith-Palmer J., Nurbekova A., Abduakhasova G., Zhubandykova L., Roze S., Karamalis M. et al. Project Baite-rek: A Patient Access Program to Improve Clinical Outcomes and Quality of Life in Children with Type 1 Diabetes in Kazakhstan. *Value Health Reg. Issues.* 2015 Sep. 7. 74–79. doi: 10.1016/j.vhri.2015.09.002.
9. Supiyev A., Kossumov A., Kassenova A., Nurgozhin T., Zhumadilov Z., Peasey A., Bobak M. Diabetes prevalence, awareness and treatment and their correlates in older persons in urban and rural po-

pulation in the Astana region, Kazakhstan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016 Feb. 112. 6–12. doi: 10.1016/j.diabres.2015.11.011.

10. Štechová K. Insulin pump therapy: education and its goals. *Vnitř. Lek.* 2019. 65 (4). 248–255. PMID: 31091943.

11. Rytter K., Schmidt S., Rasmussen L.N., Pedersen-Bjerggaard U., Nørgaard K. Education programmes for persons with type 1 diabetes using an insulin pump: A systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020 Oct 3. e3412. doi: 10.1002/dmrr.3412.

12. Marks B.E., Wolfsdorf J.I., Waldman G., Stafford D.E., Garvey K.C. Pediatric Endocrinology Trainees' Education and Knowledge About Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors. *Diabetes Technol. Ther.* 2019 Mar. 21 (3). 105–109. doi: 10.1089/dia.2018.0331.

13. AbdulAziz Y.H., Al-Sallami H.S., Wiltshire E., Rayns J., Willis J., McClintock J., Medlicott N., Wheeler B.J.; Paediatric Society of New Zealand Diabetes Clinical Network. Insulin pump initiation and education for children and adolescents — a qualitative study of current practice in New Zealand. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2019 Feb. 12. 18 (1). 59–64. doi: 10.1007/s40200-019-00390-6.

14. Bergis D., Ehrmann D., Albrecht C., Haak T., Kulzer B., Hermanns N. Comparison of the efficacy of an education program for people with diabetes and insulin pump treatment (INPUT) in a randomized controlled trial setting and the effectiveness in a routine care setting: Results of a comparative effectiveness study. *Patient Educ. Couns.* 2019 Oct. 102 (10). 1868–1874. doi: 10.1016/j.pec.2019.04.021.

15. Quirós C., Jansà M., Viñals C., Giménez M., Roca D., Escarabill J., García F. et al. Experiences and real life management of insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.).* 2019 Feb. 66 (2). 117–123. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.017.

16. Rilstone S., Reddy M., Oliver N. Glycemic Index, Extended Bolusing, and Diabetes Education in Insulin Pump Therapy (GLIDE: A Pilot Study). *Diabetes Technol. Ther.* 2019 Aug. 21 (8). 452–455. doi: 10.1089/dia.2019.0079.

17. De Valk H.W., Lablanche S., Bosi E., Choudhary P., Silva J.D., Castaneda J., Vorrink L. et al. Study of MiniMed 640G Insulin Pump with SmartGuard in Prevention of Low Glucose Events in Adults with Type 1 Diabetes (SMILE): Design of a Hypoglycemia Prevention Trial with Continuous Glucose Monitoring Data as Outcomes. *Diabetes Technol. Ther.* 2018 Nov. 20 (11). 758–766. doi: 10.1089/dia.2018.0222.

18. O'Connell M.A., Gilbertson H.R., Donath S.M., Cameron F.J. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care.* 2008 Aug. 31 (8). 1491–5. doi: 10.2337/dc08-0306.

19. Deeb A., Qahtani N.A., Ali A.A., Akle M. Impact of targeted education on managing warning and error signals by children and adolescents with type 1 diabetes using the Accu-Chek Combo Insulin Pump System. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017 Sep. 22 (3). 170–175. doi: 10.6065/apem.2017.22.3.170.

20. Heinemann L., Fleming G.A., Petrie J.R., Holl R.W., Bergenstal R.M., Peters A.L. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care.* 2015 Apr. 38 (4). 716–22. doi: 10.2337/dc15-0168.

Получено/Received 17.03.2021

Рецензировано/Revised 23.04.2021

Принято в печать/Accepted 11.05.2021 ■

Information about authors

Tashmanova A.B., MD, PhD, National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: akmaralbaymatovna@mail.ru; phone: +77765050403; <https://orcid.org/0000-0001-7627-0283>
Rakhimova G.N., MD, PhD, DSc, Center for the Development of Advanced Training of Medical Workers, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0002-4060-9289>
Berkinbaev S.F., MD, PhD, National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-0039-6909>

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.

A.B. Tashmanova¹, G.N. Rakhimova², S.F. Berkinbaev¹

¹ Joint Stock Company "National Medical University", Almaty, Kazakhstan

² Center for the Development of Advanced Training of Medical Workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Evaluation of the achievement of target glycemic levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with insulin pump therapy according to a modified training program

Abstract. Background. Currently, there is no specialized structured program in the world for group training of patients with type 1 diabetes mellitus receiving insulin pump therapy. The purpose of this work was to evaluate the effectiveness of a modified training program in achieving target glycemic levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus on insulin pump therapy. **Material and methods.** The training was carried out at the "School of type 1 diabetes mellitus" at the Children's Clinical Hospital No. 2 in Almaty on an outpatient basis for five days. During the training, a modified program was used, which included all training sections. The survey enrolled 125 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, 68 of them were included in the group of a modified educational program, who studied annually at the "School of type 1 diabetes mellitus". The group without training (controls) consisted of 57 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, who were trained at the "School of type 1 diabetes mellitus" by the

traditional method. All subjects were tested on the basis of a questionnaire, which included 30 key questions on self-control of insulin pump therapy and bread units before and after training. **Results.** Sixty-eight patients with a modified training program were divided into two subgroups depending on the method of assessing glycemia. The compensation was evaluated by determining the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}). Target therapy levels were better in the modified learning groups than in the control group, which confirms the greater role of motivated parents in the control of type 1 diabetes mellitus, with frequent blood glucose measurements on FreeStyle Libre sensors. **Conclusions.** The creation of a modified structured training program for patients with type 1 diabetes mellitus, taking into account individual characteristics, as well as cultural and national traditions, is relevant and timely.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; insulin pump therapy; modified training program; glycated hemoglobin

Ташманова А.Б.¹, Рахімова Г.Н.², Беркінбаєв С.Ф.¹

¹ Акціонерне товариство «Національний медичний університет», м. Алмати, Казахстан

² Центр розвитку професійної кваліфікації медичних працівників Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Оцінка досягнення цільових рівнів глікемії у дітей і підлітків із цукровим діабетом 1-го типу при помповій інсулінотерапії за модифікованою програмою навчання

Резюме. Актуальність. Зараз у світі не існує спеціалізованої структурованої програми для групового навчання хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу на помповій інсулінотерапії. **Мета** цієї роботи: оцінка ефективності модифікованої програми навчання в досягненні цільових рівнів глікемії у дітей і підлітків з ЦД 1-го типу на помповій інсулінотерапії. **Матеріали та методи.** Навчання проводилося у Школі діабету 1-го типу дитячої клінічної лікарні № 2 м. Алмати в амбулаторно-стаціонарних умовах протягом п'яти днів. При навчанні використовувалася модифікована програма, в яку були включені всі розділи з навчання. В обстеження було включено 125 дітей і підлітків з ЦД 1-го типу, з них групу з модифікованою програмою навчання становили 68 дітей і підлітків з ЦД 1-го типу, які щорічно навчалися в Школі діабету 1-го типу. Групу без навчання (контроль) становили 57 дітей і підлітків з ЦД 1-го типу, які навчалися в Школі діабету 1-го типу традиційним методом. Усі обстежувані пройшли тестування на

основі опитувальника, що містить 30 вузлових питань щодо самоконтролю помпової інсулінотерапії і хлібних одиниць до і після навчання. **Результати.** 68 пацієнтів із модифікованою програмою навчання були розділені на дві підгрупи залежно від способу оцінки глікемії. Оцінка компенсації проводилася на підставі рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Показники цільових рівнів терапії виявилися кращими в групах із модифікованим навчанням порівняно з контрольною групою, що підтверджує велику роль мотивованих батьків у контролі ЦД 1-го типу з частим вимірюванням глікемії на сенсорах FreeStyle Libre. **Висновки.** Створення модифікованої структурованої програми з навчання хворих на ЦД 1-го типу з урахуванням індивідуальних особливостей, а також культурних і національних традицій є актуальним та своєчасним.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; помпова інсулінотерапія; модифікована програма навчання; глікований гемоглобін

Фармакокінетичні характеристики й морфометричні ефекти інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2 в чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури й власні результати)

Резюме. Актуальність. Згідно з останніми міжнародними клінічними рекомендаціями, препарати групи гліфлозинів — інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) показані як пероральні цукрознижувальні засоби 2–3-ї лінії терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Завдяки незалежній від інсуліну стимуляції глюкозурії гліфлозини демонструють такі позаглікемічні ефекти, як зменшення маси тіла, поліпшення регіонального розподілу жирової тканини, ліпідного спектра плазми крові, зниження рівня урикемії, що в цілому сприяє зменшенню ризику серцево-судинних ускладнень. **Метою** даної роботи була оцінка ефективності дапагліфлозину в терапії чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2-го типу, з метаболічно нездоровим фенотипом. **Матеріали та методи.** До дослідження включено 17 хворих на ЦД 2-го типу (11 чоловіків і 6 жінок) віком $58,0 \pm 1,7$ року (95% довірчий інтервал 53–62), яким проводилась оцінка показників композиції тіла методом біоелектричного імпедансу за допомогою аналізатора Tanita BC-545N (Японія). Пацієнти отримували терапію дапагліфлозином, антигіпертензивними й антигіперліпідемічними засобами (статинами). **Результати.** Тримісячне застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу викликало в пацієнтів зниження індексу маси тіла, окружності талії, поліпшення показників композиції тіла, зокрема зниження відсотка загального жиру (вірогідність змін показників визначали з використанням парного t-тесту). Не виявлено вірогідних змін показників м'язової та кісткової маси, оцінки будови тіла, а також ліпідного комплексу та рівня урикемії. Особливістю групи жінок, на відміну від чоловіків, було зменшення рівня вісцерального жиру, що супроводжувалось покращенням водного забезпечення організму, зниженням розрахункового метаболічного віку. **Висновки.** Терапія хворих на ЦД 2-го типу препаратами групи іНЗКТГ-2 вже впродовж трьох місяців забезпечила зменшення ступеня ожиріння та поліпшення деяких показників композиції тіла. Підтвердження цієї тенденції може бути отримано при подальшому спостереженні.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; дапагліфлозин; композиція тіла; вісцеральний жир; урикемія; ліпідний спектр

Огляд літератури

Незважаючи на застосування сучасних протидіабетичних засобів, що впливають на різні патофізіологічні механізми при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу, у деяких пацієнтів не вдається досягти стабільного глікемічного контролю та запобігти розвитку діабетичних ускладнень [1, 2]. Терапевтична цінність багатьох класів препаратів знижується внаслідок таких побічних

ефектів, як збільшення маси тіла, гіпоглікемія, затримка рідини, шлунково-кишкові симптоми.

Інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) є відносно новим класом пероральних антидіабетичних препаратів, що знижують гіперглікемію шляхом посилення виведення глюкози з сечею незалежно від секреції або дії інсуліну [3].

Хоча Американська діабетична асоціація та Європейська асоціація з вивчення діабету рекомендують препарати даної групи для лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями [3, 4], особливо з хронічною серцевою недостатністю, гліфлозини мають достатньо недосліджених механізмів.

**Інгібітори НЗКТГ-2 —
препарати групи гліфлозинів**

Відомо, що за нормального фізіологічного стану нирки фільтрують і реабсорбують приблизно 180 г глюкози на день. Майже вся відфільтрована глюкоза реабсорбується у проксимальних згорнутих канальцях нефрона, головним чином через НЗКТГ-2, меншою мірою — через натрійзалежний котранспортер глюкози 1-го типу (НЗКТГ-1). Встановлено, що при ЦД 2-го типу реабсорбція глюкози в ниркових канальцях є підвищеною [5].

Ідея про можливість лікування ЦД шляхом стимуляції глюкозурії як варіант більш фізіологічного підходу до контролю глікемії висловлена давно. Першою знайденою субстанцією, що неселективно гальмує активність транспортерів глюкози в нирках, був природний О-глікозид флоризин, виділений 1835 року французькими хіміками з кори яблуні. У панкреатомованих щурів флоризин викликав глюкозурію, що призводила до гіпоглікемії, шляхом інгібування ниркових транспортерів глюкози, зокрема НЗКТГ-2 [6]. Протидіабетичні властивості препарату вивчалися в експериментальних дослідженнях *in vitro* і на різних видах тварин. У них було показано, що за рахунок пригнічення НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2 флоризин підвищує секрецію глюкози з сечею, нормалізує її рівень у плазмі крові, не викликаючи гіпоглікемії. Недоліками були низька біодоступність при прийомі всередину і потенційна токсичність, у зв'язку з чим його розробка як антидіабетичного пре-

парату була припинена. Оскільки зазначені недоліки флоризину пов'язували в основному з неселективною дією, на основі його структури були розроблені речовини з переважним впливом на НЗКТГ-2 [6].

За останнє десятиліття синтезована низка сполук, які селективно гальмують НЗКТГ-2. Численні фармацевтичні компанії досліджують застосування різних синтетичних похідних флоризину у вигляді монотерапії та в комбінаціях з іншими препаратами. На даний час більше десяти іНЗКТГ-2 знаходяться в стадії розробки (табл. 1).

Частково завершені клінічні дослідження й отримано схвалення Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration — FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA):

— для канагліфлозину (торгова назва інвокана (Invokana), фірма Johnson & Johnson), зареєстровано FDA — 29.03.2013, EMA — 15.11.2013;

— дапагліфлозину (комерційна назва форксіга (Forxiga), фірма Bristol-Myers Squibb), зареєстровано FDA — 08.01.2014, EMA — 12.11.2012;

— емпагліфлозину (торгова назва джардинс (Jardiance), фірма Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc), зареєстровано FDA — 01.08.2014, EMA — 22.05.2014;

— ертугліфлозину (торгова назва стеглатро (Steglatro), фірма Merck Sharp & Dohme Corp.), зареєстровано FDA — 19.12.2017, EMA — 03.2018.

В Японії на даний час зареєстровано вже шість іНЗКТГ-2: іпрагліфлозин, дапагліфлозин, тофогліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, люсеогліфлозин.

Із початком клінічного застосування дапагліфлозину — високоселективного іНЗКТГ-2 виникли нові можливості покращити контроль глікемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу як при застосуванні монотерапії [6, 7],

Таблиця 1. Препарати групи іНЗКТГ-2, що знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень

Препарат	Виробник	Фаза клінічних досліджень
Дапагліфлозин (Dapagliflozin) BMS-512148	Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca	Фаза III — схвалено в Австралії (2012), Європі (2012), Мексиці (2013), Новій Зеландії (2013), Бразилії (2013), Аргентині (2013), США (2014), Японії (2014)
Канагліфлозин (Canagliflozin) TA-7284, JAJ-28431754	Johnson and Johnson і Mitsubishi Tanabe Pharma	Фаза III — схвалено в США (2013) та Європі (2013)
Емпагліфлозин (Empagliflozin) BI-10773	Boehringer Ingelheim/Lilly	Фаза III — схвалено в Європі (2014)
Іпрагліфлозин (Ipragliflozin) ASP-1941	Astellas Pharma та Kotobuki Pharmaceutical Company	Фаза III — схвалено в Японії (2014)
Тофогліфлозин (Tofogliflozin) CSG452	Roche/Chugai	Фаза III
Люсеогліфлозин (Luseogliflozin) TS-071	Taisho	Фаза III
BI 44847	Boehringer Ingelheim	Фаза III
LX4211	Lexicon Pharmaceutical	Фаза II
PF-04971729	Pfizer	Фаза II
EGT0001442	Theracos	Фаза II
GW 869682	GlaxoSmithKline	Фаза II

так і при додаванні до терапії метформіном, глімепіридом або інсуліном [8, 9]. У цих же перших дослідженнях була продемонстрована помірна втрата маси тіла у пацієнтів, що пов'язують з діуретичним ефектом і постійною втратою калорій внаслідок стимуляції глюкозурії (70–80 г/добу), на тлі зменшення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) як основного ефекту. Крім того, з використанням методів магнітного резонансу показано, що дапагліфлозин впливає на регіональний розподіл жирової тканини і вміст ліпідів у печінці [10].

Інгібування НЗКТГ-2 за допомогою гліфлозинів зменшує рівень каналцевої реабсорбції глюкози на 30–50 %, знижує нирковий поріг для глюкози і посилює виведення глюкози із сечею, що призводить до зниження глюкози в плазмі крові у пацієнтів із гіперглікемією, а також помірно стимулює осмотичний діурез. Гіпоглікемічна дія не залежить від периферичних ефектів інсуліну і функції бета-клітин підшлункової залози [5].

Клінічні дослідження показали, що гліфлозини в цілому при використанні в лікуванні пацієнтів з ЦД 1-го типу та ЦД 2-го типу з метаболічним синдромом (у вигляді монотерапії або на тлі лікування іншими протидіабетичними препаратами) демонструють значне поліпшення глікемічного контролю, тобто знижують рівень HbA1c, глюкози крові натще і постпрандіально. Важливою перевагою іНЗКТГ-2 порівняно з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами є ефект зниження маси тіла (на 0,3–1,0 %, або на 2,0–3,4 кг), що обумовлено втратою калорій у зв'язку зі збільшенням ниркової елімінації глюкози; крім того, відзначають зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) (відповідно на 1,7–6,4 і 0,3–2,0 мм рт.ст.) [11].

Інгібітори НЗКТГ-2 є ліпофільними і мають високу спорідненість до клітинної мембрани. Це означає, що препарати можуть діяти довше тривалості дії, визначеної виходячи з фармакологічного періоду напіввиведення, і, таким чином, можуть проявляти активність упродовж майже усього дня, після введення вранці чи ввечері, навіть у стані голодування або після прийому їжі.

Гліфлозини проявляють також позитивні плейотропні (позаглікемічні) метаболічні ефекти, не пов'язані з контролем рівня глюкози у крові: покращують ліпідний спектр, знижують рівень урикемії на 5,9–17,8 %, знижують АТ і діабетичну клубочкову гіперфільтрацію, які можуть сприяти зменшенню ризику характерних для захворювання на ЦД ускладнень з боку нирок і серцево-судинної системи [12, 13].

Гіпоурикемічна дія гліфлозинів здійснюється за рахунок посилення екскреції сечової кислоти (СК) з сечею (урикозурії). Так, під час прийому дапагліфлозину урикозурія була підвищена (протягом 3–7 днів) і супроводжувалася стійким зменшенням концентрації СК у сироватці крові. Хоча точні механізми, за допомогою яких іНЗКТГ-2 викликають гальмування реабсорбції і зниження рівня СК у крові, поки повністю не розкриті, вважають, що вони можуть включати прямий вплив на нирковий транспорт уратів або непрямий ефект, вторинний щодо зменшення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях. Оскільки сироваткова концентрація СК змінюється паралельно з поглинанням натрію нирками, зниження реабсорбції і посилення екскреції СК може бути також результатом блокування реабсорбції натрію і глюкози гліфлозинами [14, 15].

Інгібітори НЗКТГ-2 мають подібні фармакокінетичні властивості (табл. 2), характеризуючись швидкою абсорбцією при пероральному прийомі, тривалим

Таблиця 2. Порівняння фармакологічних характеристик інгібіторів НЗКТГ-2, схвалених у США та Європі

Препарат	Канагліфлозин (Invokana)	Дапагліфлозин (Farxiga)	Емпагліфлозин (Jardiance)	Ертугліфлозин (Steglatro)
Біодоступність, %	65	78	–	100
T _{max} , год	1–2	< 2	1,5	1,0
Період напівжиття, год	10,6–13,1	10,6–13,1	12,4	16,6
Метаболізм	У печінці (О-глюкуронізація через UGT1A9 та 2B4; 2 неактивних метаболіти)	У печінці (О-глюкуронізація через UGT1A9; 1 неактивний метаболіт)	У печінці (О-глюкуронізація через UGT1A3, 2B7, 1A8, 1A9)	У печінці (О-глюкуронізація через UGT1A9 та 2B7; мінімальне (12 %) медіоване СYP окислення)
Екскреція, %	Фекалії — 60 % Сеча — 33 %	Фекалії — 21 % Сеча — 75 %	Фекалії — 41 % Сеча — 54 %	Фекалії — 41 % Сеча — 50 %
Вибірковість НЗКТГ-1 щодо НЗКТГ-2	1 : 414	1 : 1200	1 : 2500	1 : 2200
Пікові рівні поглинання після дозування	2,8–4,0	1,5	1,5	–
Денні дозування	100–300 мг, перед першим денним прийомом їжі	5–10 мг, зранку незалежно від прийому їжі	10–25 мг, незалежно від прийому їжі	5–15 мг, зранку незалежно від прийому їжі

Примітки: UGT — глюкуронозилтрансфераза; СYP — цитохром P450.

періодом напіввиведення, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу, ефективним метаболізмом у печінці (головним чином шляхом глюкуронізації з утворенням неактивних метаболітів), відсутністю клінічно значущих лікарських взаємодій і низьким виведенням нирками у формі вихідної речовини [16].

Інгібітори НЗКТГ-2, як інгібітори осмотичного діурезу, у першу чергу пригнічують котранспорт глюкози та натрію з просвітів проксимальних каналців до крові. За умов гальмування транспортерів НЗКТГ-2 у проксимальних каналцях і петлі Генле відбуваються певні вторинні зміни. Проксимальні каналці мають кілька механізмів реабсорбції Na^+ , завдяки чому поглинання Na^+ не припиняється повністю навіть після введення іНЗКТГ-2. З іншого боку, іНЗКТГ-2 інгібують реабсорбцію глюкози, і, отже, глюкоза діє як речовина, яка не може бути резорбована. Проксимальні каналці є добре проникними для води, тому рідина в цих каналцях залишається ізотонічною щодо крові [15].

Осмотичний діурез еквівалентний діурезу, викликаному петльовими діуретиками. Коли концентрація Cl^- знижується за рахунок осмотичного діурезу, каналцева реабсорбція в петлі Генле гальмується, внаслідок чого відбувається сольовий діурез (рис. 1). Цей механізм відрізняється від дії петльового діуретика (фуросеміду), який зв'язується з Cl^- -місцем транспортера, але кінцеві результати аналогічні [15]. Хоча реабсорбція в проксимальних каналцях також фактично гальмується через осмотичний діурез шляхом інгібування НЗКТГ-2, вплив осмотичного діурезу на каналцеву реабсорбцію кількісно малий. Припускають, що сечогінна дія, індукована інгібуванням НЗКТГ-2, ґрунтується саме на вторинно пригніченні реабсорбції в петлі Генле. Отже, інгібітори НЗКТГ-2 діють як петльові діуретики, хоча прямих доказів цього немає. Що стосується активації ренін-ангіотензин-адреналової системи (РААС), то інгібування НЗКТГ-2 викликає незначне підвищення плазматичних рівнів таких гормонів, як альдостерон та ангіотензин II, але в межах діапазону, характерного для ЦД (парадокс РААС), і аналогічно збільшується сечовипускання [17].

Численні клінічні дослідження, що відповідають принципам доказової медицини, показали добру ефективність, переносимість і безпеку застосування іНЗКТГ-2 у хворих на ЦД 1-го і 2-го типу. Найбільш частими побічними ефектами були грибові інфекції жіночих статевих органів [18–20].

Клінічні дослідження ефектів іНЗКТГ-2 на композицію тіла у хворих на ЦД 2-го типу

Позитивний вплив дапагліфлозину на композицію тіла продемонстровано в низці клінічних досліджень, дизайн яких відповідає сучасним вимогам щодо рівня доказовості. Дослідження з дапагліфлозином показало значне зменшення окружності талії, що відповідає зменшенню жирової маси за рахунок вісцерального або підшкірного жиру [10].

Наприклад, до обсерваційного дослідження, проведеного в Іспанії (2014–2016 рр.), включили 50 пацієнтів із ЦД 2-го типу, з них 28 чоловіків, середній

вік — $57,4 \pm 14,3$ року ($M \pm SD$), тривалість хвороби — $7,4 \pm 3,1$ року, з нормальним рівнем клубочкової фільтрації та різним ступенем альбумінурії. Пацієнти отримували іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емплагліфлозин) та проходили оцінювання за допомогою методу біоімпедансу. Результати показали, що на початку дослідження більш ніж у 65 % пацієнтів спостерігалася надмірна гідратація без клінічних ознак. Після курсу лікування з використанням гліфлозинів у пацієнтів відзначено вірогідне зменшення маси тіла, яке демонструвало двофазну динаміку. Зменшення маси тіла за рахунок зменшення загального вмісту води в організмі спостерігалось при першому обстеженні (через 1 місяць) та було пов'язано з сечогінним ефектом. Через 6 місяців втрата маси тіла зберігалася або навіть збільшувалася за рахунок зменшення загальної жирової маси. Отже, якщо початкова втрата маси тіла викликана діуретичною дією, то довготривале зниження маси тіла пояснюється зменшенням жирової маси через тривалу втрату калорій. Повідомлялося, що приблизно дві третини втрати маси тіла при лікуванні канагліфлозином припадають на втрату жиру. Крім того, зниження маси тіла при лікуванні дапагліфлозином можна пояснити зменшенням загальної маси жиру, вісцеральної жирової тканини та об'єму підшкірної жирової клітковини. Початкова втрата маси тіла також може бути викликана втратою рідини за рахунок легкого осмотичного діурезу; однак останні дані доводять, що втрата маси тіла продовжується навіть після нормалізації діурезу [22].

У клінічному дослідженні 2010 р. глюкозурія зберігалася протягом певного часу, тим часом як втрата маси тіла досягала плато і була набагато меншою від очікуваної втрати калорій, розрахованої за величиною щоденної глюкозурії, що вказує на відсутність змін у споживанні енергії [23]. Криві втрати маси тіла, що фактично спостерігались, почали розходитися з прогнозованими моделлю на 24-му тижні, коли маса тіла пацієнтів стабілізувалася. Таким чином, споживання калорій повинно було збільшитися, щоб пояснити цю невідповідність. Даний ефект відрізняє зниження маси тіла під впливом іНЗКТГ-2 від зниження при застосуванні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Хоча ефекти обох груп препаратів кількісно схожі, зниження маси тіла досягається при нормальному/підвищеному споживанні калорій під час терапії іНЗКТГ-2, тоді як антагоніст рецепторів ГПП-1 викликає відчуття ситості та зменшує споживання калорій. Тим не менш втрата маси тіла, досягнута в перші тижні лікування іНЗКТГ-2, зберігається з часом [24].

Дослідження тенденцій щодо залежності титрації дози та динаміки змін маси тіла для шести різних іНЗКТГ-2 показало, що при використанні дапагліфлозину існував статистично значущий взаємозв'язок між дозою препаратів та зниженням маси тіла пацієнтів ($P < 0,05$). Однак результати лікування канагліфлозином, емплагліфлозином, іпрагліфлозином, тофогліфлозином та люзогліфлозином не дали таких результатів [25].

Аналіз ефективності іНЗКТГ-2 відповідно до розподілу груп за етнічними характеристиками (азіатська та неазіатська етнічність) та індексу маси тіла (ІМТ)

Таблиця 3. Зміна маси тіла від початкового коригованого placebo рівня на тлі прийому різних препаратів іНЗКТГ-2 для різних етнічних груп і за різних показників початкового ІМТ (корекція за рівнями в групі placebo) [25]

ІНЗКТГ-2 (1 раз на добу)	Зважена різниця середніх (ЗРС) від по- чаткової маси тіла (кг)	95% ДІ	Азіатська етногрупа		Неазіатська етногрупа		ІМТ < 30 кг/м²		ІМТ > 30 кг/м²	
			ЗРС (кг) (95% ДІ)	ЗРС (кг) (95% ДІ)	ЗРС (кг) (95% ДІ)	ЗРС (кг) (95% ДІ)	ЗРС (кг) (95% ДІ)	ЗРС (кг) (95% ДІ)		
Дапагліфлозин (Dapagliflozin)										
2,5 мг	21,30*	21,55–21,04	21,19 (21,26–21,12)	21,32 (21,67–20,96)	21,19 (21,26–21,12)	21,32 (21,67–20,96)	21,32 (21,67–20,96)	21,32 (21,67–20,96)	21,32 (21,67–20,96)	21,32 (21,67–20,96)
5 мг	21,51*	21,74–21,29	21,69 (22,32–21,06)	21,47 (21,73–21,21)	21,69 (22,32–21,06)	21,47 (21,73–21,21)	21,69 (22,32–21,06)	21,47 (21,73–21,21)	21,47 (21,73–21,21)	21,47 (21,73–21,21)
10 мг	21,79*	22,02–21,55	21,92 (22,04–21,80)	21,77 (22,05–21,49)	21,92 (22,04–21,80)	21,77 (22,05–21,49)	21,92 (22,04–21,80)	21,77 (22,05–21,49)	21,77 (22,05–21,49)	21,77 (22,05–21,49)
20 мг	22,24*	22,49–21,99	–	22,24 (22,49–21,99)	–	22,24 (22,49–21,99)	–	22,24 (22,49–21,99)	22,24 (22,49–21,99)	22,24 (22,49–21,99)
Канагліфлозин (Canagliflozin)										
50 мг	21,20*	21,25–21,15	–	21,20 (21,25–21,15)	–	21,20 (21,25–21,15)	–	21,20 (21,25–21,15)	21,20 (21,25–21,15)	21,20 (21,25–21,15)
100 мг	21,82*	22,10–21,53	21,74 (22,14–21,34)	21,85 (22,26–21,44)	21,74 (22,14–21,34)	21,85 (22,26–21,44)	21,74 (22,14–21,34)	21,85 (22,26–21,44)	21,85 (22,26–21,44)	21,85 (22,26–21,44)
200 мг	21,83*	22,37–21,30	21,95 (22,60–21,29)	21,60 (21,74–21,46)	21,95 (22,60–21,29)	21,60 (21,74–21,46)	21,95 (22,60–21,29)	21,60 (21,74–21,46)	21,60 (21,74–21,46)	21,60 (21,74–21,46)
300 мг	22,37*	22,82–21,93	22,01 (22,80–21,21)	22,47 (22,97–21,96)	22,01 (22,80–21,21)	22,47 (22,97–21,96)	22,01 (22,80–21,21)	22,47 (22,97–21,96)	22,47 (22,97–21,96)	22,47 (22,97–21,96)
Емпагліфлозин (Empagliflozin)										
10 мг	21,84*	21,98–21,69	22,79 (22,83–22,75)	21,84 (21,98–21,69)	22,79 (22,83–22,75)	21,84 (21,98–21,69)	21,89 (22,29–21,48)	22,03 (22,34–21,72)	22,03 (22,34–21,72)	22,03 (22,34–21,72)
25 мг	21,93*	22,08–21,77	22,15 (22,21–22,09)	21,90 (22,07–21,73)	22,15 (22,21–22,09)	21,90 (22,07–21,73)	21,93 (22,04–21,82)	21,94 (22,34–21,55)	21,94 (22,34–21,55)	21,94 (22,34–21,55)
Іпрагліфлозин (Ipragliflozin)										
12,5 мг	20,44*	20,63–20,26	–	20,44 (20,63–20,26)	–	20,44 (20,63–20,26)	–	20,44 (20,63–20,26)	20,44 (20,63–20,26)	20,44 (20,63–20,26)
50 мг	21,40*	21,71–21,10	21,35 (21,66–21,04)	21,58 (21,77–21,38)	21,35 (21,66–21,04)	21,58 (21,77–21,38)	21,35 (21,66–21,04)	21,58 (21,77–21,38)	21,58 (21,77–21,38)	21,58 (21,77–21,38)
150 мг	21,49*	21,68–21,30	–	21,49 (21,68–21,30)	–	21,49 (21,68–21,30)	–	21,49 (21,68–21,30)	21,49 (21,68–21,30)	21,49 (21,68–21,30)
300 мг	21,73*	21,92–21,54	–	21,73 (21,92–21,54)	–	21,73 (21,92–21,54)	–	21,73 (21,92–21,54)	21,73 (21,92–21,54)	21,73 (21,92–21,54)
Тофогліфлозин (Tofogliflozin)										
10 мг	21,68*	22,06–21,31	21,68 (22,06–21,31)	–	21,68 (22,06–21,31)	–	21,87 (22,03–21,72)	21,49 (21,66–21,30)	21,49 (21,66–21,30)	21,49 (21,66–21,30)
20 мг	22,15*	22,82–21,48	22,15 (22,82–21,48)	–	22,15 (22,82–21,48)	–	22,50 (22,65–22,34)	21,81 (21,98–21,64)	21,81 (21,98–21,64)	21,81 (21,98–21,64)
40 мг	22,35*	22,87–21,83	22,35 (22,87–21,83)	–	22,35 (22,87–21,83)	–	22,62 (22,77–22,46)	22,08 (22,25–21,92)	22,08 (22,25–21,92)	22,08 (22,25–21,92)
Люзогліфлозин (Luseogliflozin)										
2,5 мг	21,54*	21,71–21,36	21,54 (21,71–21,36)	–	21,54 (21,71–21,36)	–	21,54 (21,71–21,36)	–	–	–
5 мг	21,92*	22,31–21,54	21,92 (22,31–21,54)	–	21,92 (22,31–21,54)	–	21,92 (22,31–21,54)	–	–	–

у групах (табл. 3) показав, що дозозалежні зміни маси тіла у пацієнтів з ІМТ < 30 кг/м² були подібними до таких у пацієнтів з ІМТ понад 30 кг/м² [25].

У 24-тижневому міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь 182 пацієнти із ЦД 2-го типу (середній вік: жінки — 63,3 року, чоловіки — 58,6 року; ІМТ — 31,9 кг/м²) із незадовільним контролем глікемії при лікуванні метформіном (HbA1c — 7,17 %), яким призначали дапагліфлозин (10 мг/добу) або плацебо. Через 24 тижні лікування дапагліфлозином зафіксовано такі зміни показників (після корекції на відповідні рівні у групі плацебо): зниження маси тіла (–2,08 кг; 95% довірчий інтервал (ДІ) –2,84 — –1,31; $P < 0,0001$); зменшення окружності талії (–1,52 см; 95% ДІ –2,74 — –0,31; $P < 0,0143$). Методом двопрореєвої радіоабсорбціометрії виявлено зниження загальної жирової маси тіла (–1,48 кг; 95% ДІ –2,22 — –0,74; $P < 0,0001$), показників об'єму вісцеральної жирової тканини (–258,4 см³; 95% ДІ –448,1 — –68,6; $P = 0,0084$) та підшкірної жирової тканини (–184,9 см³; 95% ДІ –359,7 — –10,1; $P = 0,0385$), тобто дапагліфлозин знижував масу тіла переважно за рахунок зменшення загального вмісту жиру в організмі, кількості вісцерального та підшкірного жиру [10].

У подовженому обсерваційному дослідженні з використанням біоімпедансної спектроскопії аналізували композицію тіла та рідинний стан (внутрішньоклітинну гідратацію й позаклітинний вміст води) у 27 амбулаторних хворих на ЦД 2-го типу, які отримували терапію іНЗКТГ-2 (18 пацієнтів приймали емплагліфлозин, 9 — дапагліфлозин). Групи порівняння становили 14 пацієнтів, які приймали гідрохлортiazид для лікування артеріальної гіпертензії, а також 16 здорових осіб. Лікування іНЗКТГ упродовж шести місяців сприяло зниженню HbA1c в середньому на 0,8 %, маси тіла та ІМТ — на 2,6 та 0,9 кг/м² відповідно. Біоімпедансна спектроскопія виявила значне зниження маси жирової тканини та індексу жирової тканини, у той час як безжирова маса залишалася стабільною. Показники надмірної гідратації (овергідратації) та вмісту позаклітинної води вже на третій день зменшились на –0,5 л/1,73 м² (–0,1; –0,9) і –0,4 л/1,73 м² (–0,1; –0,8) відповідно, повертались до початкового значення через 3 та 6 місяців. Активність реніну в плазмі зросла в 2,1 раза (0,5; 3,6) за перший місяць і повернулася до початкового рівня через 3 та 6 місяців. Рідинний статус пацієнтів, які лікувались іНЗКТГ-2, після 6 місяців не відрізнявся від такого в групі пацієнтів, які приймали гідрохлортiazид, або в групі здорових людей. Застосування тестів Wilcoxon Signed-Rank не показало суттєвої різниці між підгрупами пацієнтів, які приймали емплагліфлозин або дапагліфлозин. Результати показали, що зниження маси тіла під час лікування іНЗКТГ-2 обумовлене зменшенням маси жирової тканини та тимчасовою втратою позаклітинної рідини, що супроводжується регуляцією РААС (рис. 2) [25, 26].

Ефективність застосування дапагліфлозину (5 мг/добу впродовж 24 тижнів) у терапії 16 хворих на ЦД 2-го типу із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, підтвердженим шляхом біопсії, вивчали у відкритому нерандомізованому дослідженні, в якому після курсу лікування в пацієнтів виявлено вірогідне зменшення ІМТ, відсоткового вмісту жиру в організмі ($P < 0,01$), зменшення вісцерального ожиріння (оцінюваного за окружністю талії), без суттєвих змін безжирової маси тіла та вмісту води в організмі. На тлі поліпшення метаболічних показників (зниження інсулінемії та рівня глікемії натще), підвищення рівня адипонектину зафіксовано суттєве покращення рівнів печінкових ферментів, феритину та колагену IV [27].

Щодо застосування іНЗКТГ-2 у літніх людей, то існує два негативних фактори, що зменшують привабливість даної терапії, а саме: менша ефективність лікування та більша частота деяких небажаних ефектів. Зокрема, причини більш частих переломів у пацієнтів, які лікувались канагліфлозином та дапагліфлозином, досі не з'ясовані. Не було зафіксовано помітних змін у сироватці або сечі рівнів кальцію, 1,25-дигідроксистероїду D або паратиреоїдного гормону [10]. Однак у двох дослідженнях на тлі застосування канагліфлозину було зафіксовано незначне збільшення в сироватці крові одного з маркерів резорбції кісток — колагену типу 1, а також β -карбокситермінального телопептиду [28, 29]. З огляду на ці результати, доки не з'являться додаткові дані, слід з обережністю застосовувати іНЗКТГ-2 у пацієнтів з остеопорозом або переломами в анамнезі.

Відсутні рекомендації щодо корекції дози канагліфлозину, дапагліфлозину, емплагліфлозину або ертугліфлозину залежно від віку. Під час терапії іНЗКТГ-2 у пацієнтів віком 65 років і більше може бути підвищений ризик виникнення внутрішньосудинних об'ємних побічних реакцій порівняно з молодшими пацієнтами; для канагліфлозину це може відбуватись при дозі 300 мг, а більш помітне зростання захворюваності спостерігалось у пацієнтів, яким було понад 75 років. Повідомлялося про підвищений ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів при лікуванні емплагліфлозином в осіб віком 75 років і старше. У молодших пацієнтів

Відсутні рекомендації щодо корекції дози канагліфлозину, дапагліфлозину, емплагліфлозину або ертугліфлозину залежно від віку. Під час терапії іНЗКТГ-2 у пацієнтів віком 65 років і більше може бути підвищений ризик виникнення внутрішньосудинних об'ємних побічних реакцій порівняно з молодшими пацієнтами; для канагліфлозину це може відбуватись при дозі 300 мг, а більш помітне зростання захворюваності спостерігалось у пацієнтів, яким було понад 75 років. Повідомлялося про підвищений ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів при лікуванні емплагліфлозином в осіб віком 75 років і старше. У молодших пацієнтів

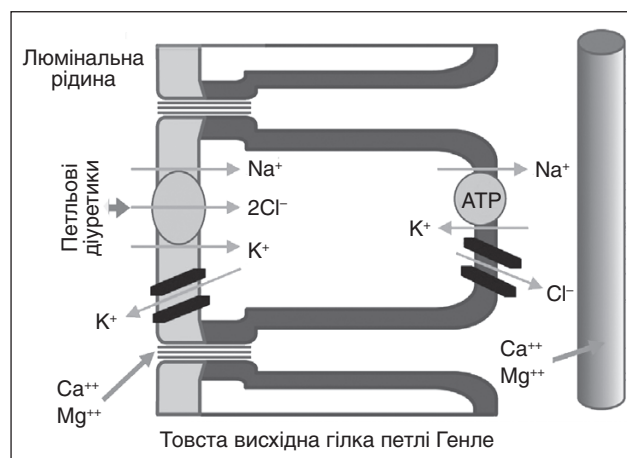


Рисунок 1. Механізми реабсорбції в петлі Генле й осмотичний діурез [15]

Примітки: Ca⁺⁺ — катіон кальцію; K⁺ — катіон калію; Mg⁺⁺ — катіон магнію; Na⁺ — катіон натрію; Cl⁻ — аніон хлору; АТФ (АТФ) — аденозинтрифосфат

спостерігалось менше зниження рівня HbA1c відносно плацебо порівняно із пацієнтами старшого віку. Треба зазначити, що згадані контрольовані дослідження не включали достатню кількість пацієнтів, щоб визначити вірогідні зміни досліджуваних показників [30].

Власне дослідження

За мету даної роботи відділом вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ) визначено дослідження ефективності тримісячного застосування дапагліфлозину у терапії чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2-го типу, з метаболічно нездоровим фенотипом.

Матеріали та методи

До дослідження включено 17 хворих на ЦД 2-го типу (11 чоловіків і 6 жінок). Серед усіх пацієнтів 10 осіб мали загальне ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, медіана — $32,30 \pm 1,63 \text{ кг/м}^2$; 95% ДІ $24,2\text{--}29,4 \text{ кг/м}^2$), решта 7 пацієнтів мали нормальну масу тіла ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$, медіана — $26,80 \pm 0,85 \text{ кг/м}^2$; 95% ДІ $29,9\text{--}35,5 \text{ кг/м}^2$). Вік пацієнтів становив $58,0 \pm 1,7$ року; 95% ДІ $53\text{--}62$ роки. Пацієнти отримували стабільну терапію гіпоглікемічними, атнігіпертензивними та антигіперліпідемічними засобами (статинами). Хворі проходили клінічне обстеження у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі пацієнти підписували інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики,

лікування та на проведення операції та знеболювання відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого й доповненого варіанта 2000 року.

Обстеження пацієнтів включало визначення антропометричних параметрів (ріст, маса тіла, окружність талії та стегон — ОТ, ОС). Обчислювали індекс центрального ожиріння ($ICO = OT/зріст$). Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу. За допомогою аналізатора Tanita BC-545N (Японія) визначали відсотковий вміст загального жиру в організмі (норма для чоловіків — $13\text{--}25\%$, для жінок — $24\text{--}36\%$) та води (норма для чоловіків — $50\text{--}65\%$, для жінок — $45\text{--}60\%$), вміст абдомінального жиру (в інтервалі від 1 до 59), м'язову та кісткову масу, а також сегментарну структуру жирової та м'язової маси тулуба та кожної кінцівки. Фізичний тип (будову тіла) оцінювали за шкалою від 1 до 9 балів, відповідно до критеріїв аналізатора. Використовували функцію розрахунку базального метаболізму (кількість енергії, необхідної для підтримання основних життєвих функцій) та визначення розрахункового метаболічного віку (в діапазоні від 12 до 90).

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали концентрації в сироватці крові основних ліпідних фракцій: загального холестерину (ЗХС, нормальні величини $< 4,5 \text{ ммоль/л}$); тригліцеридів (ТГ, норма $< 1,7 \text{ ммоль/л}$); холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ, середній нормальний рівень $< 3 \text{ ммоль/л}$; для хворих на ЦД 2-го типу ця норма

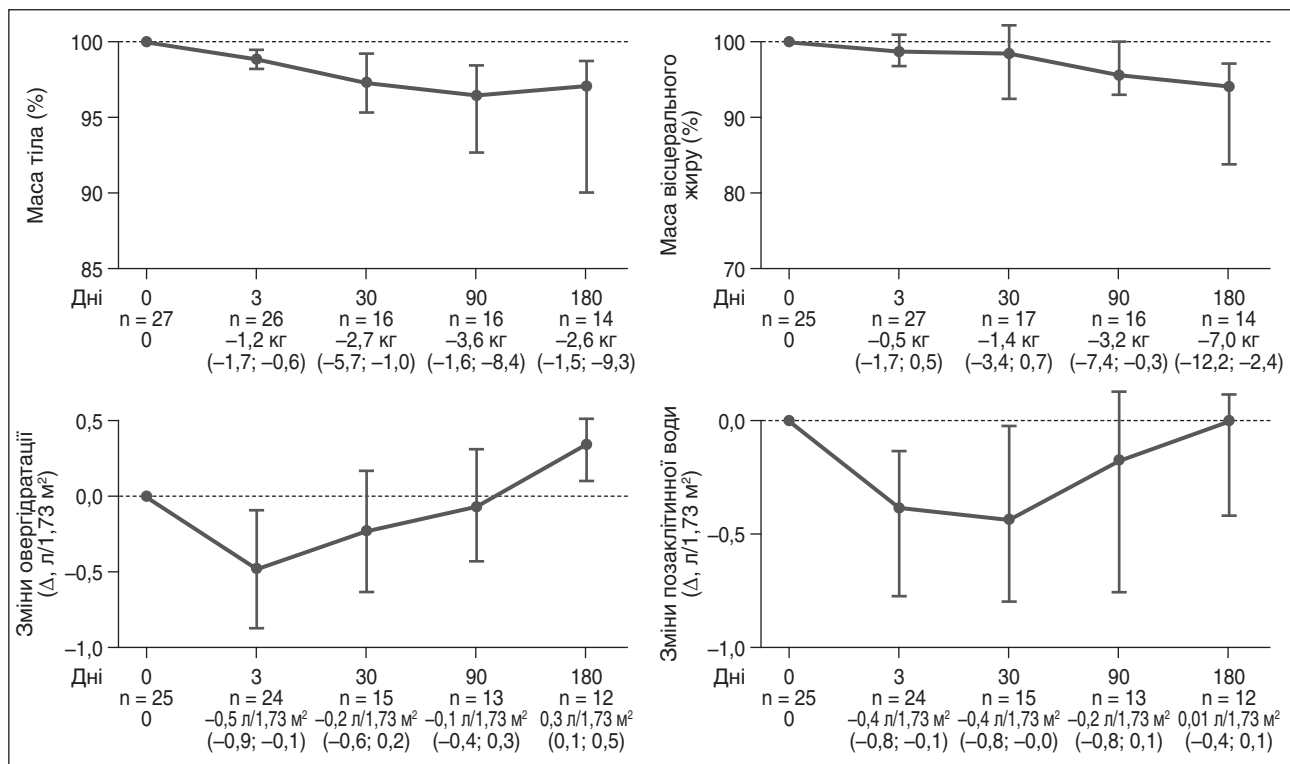


Рисунок 2. Динаміка показників маси тіла (%), маси висцерального жиру (%), зміни овергідратації (Δ , л/1,73 м²) та позаклітинної води (Δ , л/1,73 м²) у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі прийому інгібіторів H3KTT-2 [25]

становить < 2,5 ммоль/л); холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ, норма > 1,2 ммоль/л); холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ (за формулою Фридвальда), нормальний рівень 0,26–1,04 ммоль/л). Розраховували індекс атерогенності (ІА = [ЗХС – ХС ЛПВЩ]/ХС ЛПВЩ). Визначали концентрацію сечової кислоти в сироватці крові.

Стан вуглеводного обміну характеризували за показниками глікемії натще та HbA1c, рівнями інсуліну та С-пептиду в крові (результати оцінювали за нормами, наданими сертифікованими лабораторіями м. Києва). Практично всі хворі мали некомпенсований ЦД 2-го типу (HbA1c > 7,5 %).

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 1 від 05.02.2020).

Статистичний аналіз здійснювали методом варіаційної статистики, використовуючи стандартні статистичні пакети MedStat v. 5.2. Результати наведені як медіана ± стандартна похибка (Me ± m), з зазначенням нижнього і верхнього 95% довірчого інтервалу. Нормальність розподілу отриманих результатів перевіряли

за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Різницю між показниками визначали з використанням парного t-тесту Вілкоксона та вважали значущою при P < 0,05 за критерієм Стюдента.

Результати

Пацієнтам призначали інгібітор НЗКТ2 дапагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу. Після трьох місяців терапії проводили повторне обстеження за всіма досліджуваними показниками.

З метою дослідження ефективності прийому дапагліфлозину у пацієнтів з некомпенсованим ЦД 2-го типу пацієнтам (із них 11 чоловіків і 6 жінок) призначено лікування препаратом іНЗКТГ-2 тривалістю 3–4 місяці (табл. 4). Після лікування в усіх пацієнтів відзначено зменшення ІМТ (P < 0,05) — очікуваний характерний ефект препаратів групи іНЗКТГ-2, але без вірогідного зменшення маси тіла.

З огляду на невелику кількість пацієнтів для оцінки різниці показників у динаміці лікування застосовували парний t-тест, який дозволив виявити деякі суттєві зміни досліджуваних параметрів.

Не виявлено вірогідних змін показників м'язової та кісткової маси, оцінки будови тіла та рівня урикемії.

Таблиця 4. Показники композиції тіла й ліпідного спектра в чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2-го типу, до та після лікування з використанням іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин) (М ± m)

Досліджуваний показник		Чоловіки (n = 11)		Жінки (n = 6)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Композиція тіла й антропометричні показники	ІМТ, кг/м²	33,84 ± 1,89	30,92 ± 1,09*	36,42 ± 2,27	35,22 ± 2,21*
	Маса тіла, кг	106,83 ± 7,34	101,33 ± 6,61#	92,42 ± 5,64	91,85 ± 5,10
	ОТ, см	113,00 ± 5,07	108,0 ± 5,1**	106,00 ± 5,45	103,00 ± 6,22*
	% загального жиру	29,80 ± 2,22	28,0 ± 1,5***	43,27 ± 2,63	40,97 ± 2,68*
	% вісцерального жиру	16,28 ± 1,77	15,12 ± 1,45	12,47 ± 1,52	10,20 ± 1,34*
	% води	50,52 ± 1,66	52,34 ± 1,04*	42,52 ± 1,77	46,08 ± 2,06*
	М'язова маса	70,79 ± 2,94	68,39 ± 3,35	48,67 ± 1,44	50,90 ± 1,31
	Оцінка тілобудови	3,33 ± 0,44	3,36 ± 0,34	2,83 ± 0,17	3,50 ± 0,50
	Кісткова маса	3,64 ± 0,14	3,55 ± 0,16	2,60 ± 0,08	2,75 ± 0,05*
	Метаболічний вік	59,89 ± 3,90	60,82 ± 3,86	66,33 ± 4,72	56,25 ± 5,54*
Показники вуглеводного обміну	Глікемія натще, ммоль/л	9,88 ± 1,23	8,96 ± 0,81	12,58 ± 2,80	10,30 ± 0,68
	HbA1c, %	9,88 ± 0,65	7,80 ± 0,20*	8,68 ± 0,83	8,57 ± 0,54
	С-пептид, нмоль/л	1,99 ± 0,15	2,25 ± 0,16	2,52 ± 0,33	2,57 ± 0,31
	Інсулін, мкОд/мл	9,48 ± 1,28	11,21 ± 1,13	10,65 ± 4,25	10,90 ± 2,89
Ліпідний спектр і рівні сечової кислоти в сироватці крові	Холестерин, ммоль/л	5,00 ± 0,34	4,41 ± 0,33	5,67 ± 0,53	6,03 ± 0,43
	Тригліцериди, ммоль/л	3,14 ± 0,59	2,62 ± 0,39	3,19 ± 0,88	3,15 ± 0,77
	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 ± 0,05	1,1 ± 0,9#	1,22 ± 0,03	1,29 ± 0,06#
	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,02 ± 0,25	2,65 ± 0,30	3,27 ± 0,17	3,85 ± 0,40
	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,92 ± 0,15	1,08 ± 0,15#	0,94 ± 0,22	1,13 ± 0,20#
	Індекс атерогенності	4,03 ± 0,44	3,17 ± 0,32*	3,76 ± 2,67	2,46 ± 1,96
	Концентрація сечової кислоти	364,22 ± 27,40	364,22 ± 27,4	296,00 ± 25	302,00 ± 26

Примітки: вірогідність різниці між показниками до та після лікування: * — P < 0,05; ** — P < 0,01; *** — P < 0,001; статистична тенденція: # — P < 0,1.

Під впливом прийому 10 мг/добу дапагліфлозину на тлі зменшення в обох групах пацієнтів показників ІМТ, ОТ, відсотка загального жиру, перерозподілу води в організмі відзначалися такі відмінності ефектів між групами чоловіків і жінок:

- у жінок зафіксовано зменшення вмісту вісцерального жиру та зниження розрахункового метаболічного віку в середньому до 10 років. Також після лікування зафіксовано вірогідне збільшення відсотка вмісту води в організмі (поліпшення водного забезпечення), що могло частково нівелювати можливе зменшення маси тіла;

- лише в чоловіків виявлено зменшення індексу атерогенності;

- в обох групах практично не змінилися показники ліпідного спектра, хоча прослідковується статистична тенденція ($P < 0,10$) до підвищення рівня ЛПВЩ та зменшення ЛПДНЩ, і у разі збільшення кількості обстежуваних може мати вірогідність.

Зазначимо, що в загальній групі обстежених жінок, в яких було визначено показники композиції тіла ($n = 42$), відсотковий вміст води в організмі проявляв високу, вірогідну негативну кореляцію з відсотком жиру та рівнем вісцерального жиру ($r = -0,98$ та $r = -0,79$ відповідно, $P < 0,05$). Серед чоловіків ($n = 75$) виявлено аналогічний взаємозв'язок ($r = -0,88$ та $r = -0,77$ відповідно, $P < 0,05$). Це може вказувати на те, що більшому вмісту жирової тканини (як загального жиру, так і абдомінального) відповідає знижений вміст води в організмі, і навпаки, менший відносний вміст жиру пов'язаний з поліпшенням гідратації. Імовірно, відсутність вірогідної різниці до і після лікування дапагліфлозином показників ліпідного спектра, композиційних ознак в обох досліджуваних групах пов'язана з недостатньою кількістю обстежених пацієнтів. Спостереження надалі буде продовжено із залученням більшої кількості обстежуваних.

Обговорення

До позаглікемічних ефектів гліфлозинів відносять їх гіпоурикемічну дію за рахунок посилення екскреції сечової кислоти з сечею (урикозурії). Під час прийому дапагліфлозину урикозурія підвищувалася (протягом 3–7 днів) і супроводжувалася стійким зменшенням концентрації сечової кислоти в сироватці крові. Хоча точні механізми, за допомогою яких іНЗКТГ-2 викликають гальмування реабсорбції і зниження рівня урикемії, ще залишаються дискусійними. Вважають, що вони можуть включати прямий вплив на нирковий транспорт сечової кислоти або непрямий ефект, вторинний стосовно до зменшення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях. Оскільки сироваткова концентрація сечової кислоти змінюється паралельно з поглинанням натрію нирками, зниження реабсорбції і посилення екскреції СК може також бути результатом блокування реабсорбції натрію і глюкози гліфлозинами [31–34].

Таким чином, дані літератури та результати проведеного нами дослідження вказують на те, що препарати групи іНЗКТ2 позитивно впливають на показники композиції тіла хворих на ЦД 2-го типу, вірогідно зни-

жуючи масу тіла, зокрема, це відбувається за рахунок зменшення кількості вісцерального жиру — важливого чинника ризику розвитку дисліпідемії та серцево-судинних ускладнень. Втрата позаклітинної рідини має тимчасовий характер на початку лікування іНЗКТ2 та повертається до початкового рівня при довгостроковому лікуванні.

Висновки

Препарати групи інгібіторів натрійзалежного ко-транспортера глюкози на сьогодні зарекомендували себе як ефективні гіпоглікемічні засоби, що мають виражені кардіовазопротекторні властивості, знижують жирову масу. У даному дослідженні визначали особливості впливу препарату іНЗКТГ-2 тривалої дії дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. У 17 хворих на ЦД 2-го типу літнього віку на тлі 3–4 місяців лікування препаратом іНЗКТГ-2 дапагліфлозином отримано попередні результати щодо зниження ІМТ, ОТ, поліпшення показників композиції тіла, зокрема зниження відсотка загального жиру. У групі жінок, на відміну від чоловіків, відзначено зменшення рівня вісцерального жиру, зниження розрахункового метаболічного віку та збільшення вмісту води в організмі. Отримані попередні дані вказують на позитивні тенденції застосування дапагліфлозину вже після тримісячного прийому, що дає підстави очікувати кращих результатів при подальшому спостереженні.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Список літератури

1. Alvarez Guisasola F., Mavros P., Nocea G., Alemao E., Alexander C.M., Yin D. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes. Metab.* 2008 Jun. 10 Suppl. 1. 8–15. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00881.x. PMID: 18435669.
2. Hoerger T.J., Segel J.E., Gregg E.W., Saaddine J.B. Is glycaemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care.* 2008 Jan. 31(1). 81–6. doi: 10.2337/dc07-1572. Epub 2007 Oct 12. PMID: 17934153.
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diab. Care.* 2020. 43(1). S14–S31.
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019 Jun 25. 73(24). 3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019 Jun 25. 73(24). 3234–3237. PMID: 30423391.
5. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013. 36(2). S127–S138.

6. Meng W., Ellsworth B.A., Nirschl A.A., McCann P.J., Patel M., Girotra R.N. et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* 2008 Mar 13. 51(5). 1145-9. doi: 10.1021/jm701272q. Epub 2008 Feb 9. PMID: 18260618.
7. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010 Oct. 33(10). 2217-24. doi: 10.2337/dc10-0612. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566676; PMCID: PMC2945163.
8. Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., Bastien A., List J.F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Jun 26. 375(9733). 2223-33. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2. PMID: 20609968.
9. Strojek K., Yoon K.H., Hrubá V., Elze M., Langkilde A.M., Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011. 13. 928-38.
10. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., Sugg J., Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Mar. 97(3). 1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22238392.
11. Schork A., Saynisch J., Vosseler A., Jaghutriz B.A., Heyne N., Peter A. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Apr 5. 18(1). 46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y. PMID: 30953516; PMCID: PMC6451223.
12. Giugliano D., Longo M., Scappaticcio L. et al. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes [Internet]. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021. 20(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430860>.
13. Tsushima Y., Lansang M.C., Makin V. The role of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *Cleve Clin. J. Med.* 2020 Dec 31. 88(1). 47-58. doi: 10.3949/ccjm.88a.20088. PMID: 33384315.
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. Chiang K.M., Tsay Y.C., Vincent Ng T.C., Yang H.C., Huang Y.T., Chen C.H., Pan W.H. Is Hyperuricemia, an Early-Onset Metabolic Disorder, Causally Associated with Cardiovascular Disease Events in Han Chinese? *J. Clin. Med.* 2019 Aug 12. 8(8). 1202. doi: 10.3390/jcm8081202. PMID: 31408958; PMCID: PMC6723695.
16. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014 Dec. 5(2). 355-66. doi: 10.1007/s13300-014-0089-4. Epub 2014 Nov 26. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2015 Mar. 6(1). 95. PMID: 25424969; PMCID: PMC4269649.
17. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015 Nov 26. 373(22). 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
18. Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2019 Apr. 21 Suppl. 2. 34-42. doi: 10.1111/dom.13611. PMID: 31081590.
19. McGill J.B., Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 2019 Dec 15. 124 Suppl. 1. S45-S52. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.029. PMID: 31741440.
20. Scheen A.J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015 Jan. 75(1). 33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y. PMID: 25488697.
21. Jabbour S., Seufert J., Scheen A., Bailey C.J., Karup C., Langkilde A.M. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2018 Mar. 20(3). 620-628. doi: 10.1111/dom.13124. Epub 2017 Oct 26. PMID: 28950419; PMCID: PMC5836959.
22. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Diabetes public health resource. 2015. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prevalence_national.htm.
23. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010 Oct. 33(10). 2217-24. doi: 10.2337/dc10-0612. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566676; PMCID: PMC2945163.
24. Polidori D., Sanghvi A., Seeley R.J., Hall K.D. How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? Quantification of the Feedback Control of Human Energy Intake. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Nov. 24(11). 2289-2295. doi: 10.1002/oby.21653. PMID: 27804272; PMCID: PMC5108589.
25. Cai X., Yang W., Gao X., Chen Y., Zhou L., Zhang S., Han X., Ji L. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Jan. 26(1). 70-80. doi: 10.1002/oby.22066. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29165885.
26. Schork A., Saynisch J., Vosseler A., Jaghutriz B.A., Heyne N., Peter A., Häring H.U., Stefan N., Fritsche A., Artunc F. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Apr 5. 18(1). 46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y. PMID: 30953516; PMCID: PMC6451223.
27. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2017 Jul 8. 87. 13-19. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.07.002. PMID: 28912902; PMCID: PMC5587885.
28. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014 Mar 22. 383(9922). 1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24315620; PMCID: PMC4226760.
29. Fulcher G., Matthews D.R., Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., Mathieu C. et al.; CANVAS trial collaborative group. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2016 Jan. 18(1). 82-91. doi: 10.1111/dom.12589. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26450639.
30. Sinclair A., Bode B., Harris S., Vijapurkar U., Mayer C., Fung A., Shaw W., Usiskin K., Desai M., Meininger G. Efficacy and

safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014 Apr 18. 14. 37. doi: 10.1186/1472-6823-14-37. PMID: 24742013; PMCID: PMC4021426.

31. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J., Fleming J., Mahoney D., Maulion C. et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 2020 Sep 15. 142(11). 1028-1039. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691. Epub 2020 May 15. PMID: 32410463; PMCID: PMC7521417.

32. Novikov A., Fu Y., Huang W., Freeman B., Patel R., van Ginkel C. et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019 Jan 1. 316(1). F173-F185. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427222; PMCID: PMC6383194.

33. Yuan T., Liu S., Dong Y., Fu Y., Tang Y., Zhao W. Effects of dapagliflozin on serum and urinary uric acid levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020 Oct 27. 12. 92. doi: 10.1186/s13098-020-00600-9. PMID: 33117454; PMCID: PMC7590796.

34. Cicero A.F.G., Fogacci F., Kuwabara M., Borghi C. Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jan 10. 57(1). 58. doi: 10.3390/medicina57010058. PMID: 33435164; PMCID: PMC7827966.

Отримано/Received 01.04.2021

Рецензовано/Revised 22.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

Information about author

Olha Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>.

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.

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

O.V. Prybyla

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

Pharmacokinetic characteristics and morphometric effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in men and women with type 2 diabetes mellitus (literature review and own results)

Abstract. Background. According to the latest international clinical guidelines, gliflozins — sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors — are indicated as oral antidiabetic drugs of second-third-line therapy in type 2 diabetes mellitus. Due to insulin-independent stimulation of glucosuria, gliflozins have extraglycemic effects such as weight loss, improved adipose tissue distribution, better plasma lipid profile, and decreased uricemia that in generally reduce the risk of cardiovascular complications. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of dapagliflozin in the treatment of men and women with type 2 diabetes mellitus with a metabolically unhealthy phenotype. **Materials and methods.** The study included 17 individuals with diabetes mellitus type 2 (11 men and 6 women), aged 58.0 ± 1.7 years (95% confidence interval 53–62), whose body composition was evaluated by bioelectric impedance using a Tanita analyzer BC-545N (Japan). Patients received therapy with dapagliflozin, antihypertensive and antihy-

perlipidemic drugs (statins). **Results.** A three-month use of dapagliflozin in a dose of 10 mg once daily caused a decrease in body mass index, waist circumference, improvement of body composition, in particular a reduction in total body fat (the significance of changes was determined using a paired t-test). No significant changes in muscle and bone mass, body composition, lipid profile, and uricemia level were observed. The group of women, in contrast to men, had a decreased level of visceral fat, which was accompanied by an improvement in the body's water supply, and a reduction in the estimated metabolic age. **Conclusions.** Treatment of type 2 diabetes patients with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for 3 months has reduced the degree of obesity and improved some indices of body composition. Confirmation of this trend can be obtained in further observations.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; dapagliflozin; body composition; visceral fat; uricemia; lipid profile

Геометрія серця при клімактеричному синдромі на тлі цукрового діабету 1-го типу

Резюме. Актуальність. Клімактеричний період у жінок із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) ініціює додатковий пошкоджуючий вплив на існуючу пов'язану з ЦД кардіальну патологію. **Мета:** встановити особливості геометричного ремоделювання лівого шлуночка серця в жінок із ЦД1 клімактеричного періоду. **Матеріали та методи.** Обстежені 60 жінок із ЦД1 віком $48,74 \pm 0,65$ року, у тому числі 41 — у перименопаузі та 19 — у постменопаузі. Контрольну групу становили 20 жінок без ЦД віком $50,02 \pm 0,71$ року. За даними ехокардіографії, з урахуванням стадії клімактерію, проаналізовані показники кінцевого діастолічного об'єму (КДО) і кінцевого діастолічного розміру (КДР), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки (ТМШП). За формулою Penn Convention проаналізовано частоту різних типів геометричного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) серця. Для цього за формулами розраховані: 1) індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ): $ІММЛШ = 1,04 \cdot [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - КДР^3] - 13,6$ (ІММЛШ розраховували як співвідношення ММЛШ до площини поверхні тіла (А) у м²; $Ам^2 = 1 + \text{вага} + \Delta h/100$, де Δh — різниця між ростом жінки та 160 см); 2) відносна товщина стінок ЛШ (ВТСЛШ): $ВТСЛШ = 2 \cdot ТЗСЛШ/КДР$. За цими даними встановлено частоту різних типів геометричного ремоделювання: нормальна геометрія, концентричне ремоделювання, концентрична або ексцентрична гіпертрофія ЛШ. **Результати.** Отримані дані свідчать, що в жінок постменопаузального періоду вірогідно зменшується частота нормальної геометрії серця щодо жінок у перименопаузальному періоді (26,4 % проти 75,6 %, $p < 0,001$), збільшується в 3,5 раза частота концентричного ремоделювання ЛШ (26,3 % проти 7,3 % відповідно) і у 2,5 раза — частота концентричної та ексцентричної гіпертрофії (31,6 % проти 12,1 % та 12,7 % проти 4,9 % відповідно). **Висновки.** У жінок із цукровим діабетом 1-го типу вже в перименопаузальному періоді майже в чверті випадків відмічається геометричне ремоделювання лівого шлуночка серця. У постменопаузальному періоді на тлі естрогенного дефіциту частота патологічних форм геометрії серця перевищує 75 %. Стратегія терапії кардіальної патології в жінок менопаузального періоду, хворих на ЦД1, повинна враховувати патогенетичні механізми патології, пов'язані з порушенням вуглеводного обміну й атеросклеротичними змінами на тлі естрогенного дефіциту, і водночас обмежувати поліпрагмазію.

Ключові слова: клімактеричний синдром; цукровий діабет 1-го типу; геометрія серця

Вступ

Клімактеричний синдром — це комплекс вегетосудинних, психоемоційних, обмінно-ендокринних порушень, які розвиваються на тлі дефіциту статевих гормонів у клімактеричному періоді. Негативний вплив перименопаузального періоду на стан здоров'я жінок має свої особливості при цукровому діабеті 1-го типу (ЦД1). Як правило, жінки з ЦД1 до періоду перименопаузи мають значний діабетичний анамнез — близько

10–30 років [1, 2]. Тому в них вже тією чи іншою мірою наявна специфічна кардіальна патологія — діабетичне серце. Свій внесок у її розвиток вносять діабетична міокардіодистрофія, автономна діабетична нейропатія серця, діабетична мікро- та макроангіопатія. Дані фактори при ЦД починають діяти одночасно з маніфестацією ЦД. Установлено, що в молодих хворих на ЦД (починаючи з 10-літнього віку) при тривалості ЦД 5–6 років уже виявляються порушення систолічної і діастолічної

функції лівого шлуночка, а систолічна дисфункція міокарда порушує його здатність скорочуватись і викидати кров в аорту [3]. Діастолічна дисфункція порушує насосну функцію — здатність лівого шлуночка (ЛШ) приймати кров під низьким тиском і наповнюватись без компенсаторного збільшення тиску в лівому передсерді.

Клімактеричний період ініціює додатковий пошкоджуючий вплив на вже наявну кардіальну патологію [4, 5]. Таким чином, клімактерій і ЦД розглядаються як односпрямовані процеси, що негативно потенціюють один одного в прогресуванні кардіальної патології.

Мета: встановити особливості геометричного ремоделювання лівого шлуночка серця в жінок із цукровим діабетом 1-го типу клімактеричного періоду.

Матеріали та методи

Обстежені 60 жінок із ЦД1 віком $48,74 \pm 0,65$ року з тривалістю ЦД1 $18,13 \pm 1,66$ року, у тому числі 41 — у перименопаузі та 19 — у постменопаузі. Контрольну групу становили 20 жінок без ЦД віком $50,02 \pm 0,71$ року. За даними ехокардіографії, з урахуванням стадії клімактерію проаналізовані показники кінцевого діастолічного об'єму (КДО) і кінцевого діастолічного розміру (КДР), товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки (ТМШП).

За формулою Penn Convention, що показала 100% чутливість та 86% специфічність [6], проаналізована частота різних типів геометричного ремоделювання ЛШ серця. Для цього за формулами розраховані індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і відносна товщина стінок ЛШ (ВТСЛШ):

1) $ІММЛШ = 1,04 \cdot [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - КДР^3] - 13,6$.

ІММЛШ розраховували як співвідношення ММЛШ до площини поверхні тіла (А) у m^2 . $Am^2 = 1 + \text{маса тіла} + \Delta h/100$, де Δh — різниця між ростом жінок та 160 см.

2) $ВТСЛШ = 2 \cdot ТЗСЛШ/КДР$.

Тип геометричного ремоделювання визначався за рівнями ІММЛШ і ВТСЛШ (табл. 1.)

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 1 від 04.02.2020).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням методів варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel і Statistica 6,0. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалася значущою при $P < 0,05$.

Таблиця 1. Типи геометричного ремоделювання ЛШ

Тип геометричного ремоделювання	ІММЛШ, г/м ²	ВТСЛШ
Нормальна геометрія ЛШ	< 125	< 0,45
Концентричне ремоделювання	< 125	> 0,45
Концентрична гіпертрофія ЛШ	> 125	> 0,45
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	> 125	< 0,45

Результати

У жінок із ЦД1 менопауза не супроводжувалась вираженими змінами КДО, що характеризує діастолічну функцію міокарда. При цьому КДО і в пери-, і в постменопаузі мав тенденцію до зменшення порівняно з контролем.

ТЗСЛШ та ТМШП у жінок із ЦД1 перименопаузального періоду вірогідно не відрізнялися від даних контрольної групи, але в постменопаузі вони вірогідно перевищували дані контролю і дані жінок із ЦД1 перименопаузального періоду (табл. 2).

Показниками, що зумовлюють наявність того чи іншого типу геометричного ремоделювання ЛШ серця, є ІММЛШ та ВТСЛШ. У наших дослідженнях підвищення ІММЛШ до рівня > 125 г/м² мало місце в 14,6 % жінок у перименопаузі та в 31,58 % — у постменопаузі, тобто за постменопаузальний період частота підвищення ІММЛШ збільшилася більше ніж удвічі.

Підвищення ВТСЛШ до рівня > 0,45 встановлене в 19,5 % жінок перименопаузального та 36,84 % — постменопаузального періоду.

Така динаміка ІММЛШ і ВТСЛШ позначилась на структурі різних типів геометричного ремоделювання ЛШ у жінок пери- та постменопаузального періодів (табл. 3).

Отримані дані свідчать, що в жінок постменопаузального періоду вірогідно зменшується частота нормальної геометрії серця ($p < 0,001$) та збільшується частота концентричного ремоделювання ЛШ (у 3,5 раза), концентричної гіпертензії (у 2,5 раза) та ексцентричної гіпертензії (у 2,5 раза).

Обговорення

Несприятливим ускладненням патології серцево-судинної системи є хронічна серцева недостатність (СН). ЦД1 із часу маніфестації захворювання притаманна низка факторів, які роблять свій внесок у розвиток діабетичного серця: автономна діабетична

Таблиця 2. Показники геометрії ЛШ у жінок із ЦД у пери- та постменопаузі

Показник	Група жінок			P ₁	P ₂	P ₃
	Контроль, n = 20	Перименопауза, n = 41	Постменопауза, n = 19			
КДО, мл	123 ± 11	108,26 ± 4,24	108,83 ± 4,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ТЗСЛШ, мм	9,22	8,4	10,42	> 0,05	< 0,02	< 0,05
ТМШП, мм	9,58	8,2	10,42	> 0,05	< 0,001	> 0,05

Примітки: P₁ — відношення між контролем та перименопаузою; P₂ — відношення між контролем та постменопаузою; P₃ — відношення між перименопаузою та постменопаузою.

Таблиця 3. Частота різних типів геометричного ремоделювання ЛШ у жінок із ЦД пери- та постменопаузального періодів

Тип геометричного ремоделювання	Частота, %		Р
	У перименопаузі	У постменопаузі	
Нормальна геометрія	75,6	26,4	< 0,001
Концентричне ремоделювання	7,3	26,3	< 0,1
Концентрична гіпертрофія ЛШ	12,2	31,6	–
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	4,9	12,7	–

нейропатія серця, діабетичні мікро- та макроангіопатії, діабетична кардіодистрофія. Установлено, що в молодих хворих на ЦД1 вже при тривалості захворювання 5–6 років виявляються порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ [7]. Тому не дивно, що вже в перименопаузі у чверті жінок виявлене геометричне ремоделювання ЛШ. На сьогодні встановлено, що клімактеричний період ініціює додатковий пошкоджуючий вплив на вже наявну кардіальну патологію, спричиняючи зміну показників геометрії ЛШ серця, що підтверджене в даному дослідженні.

Такі зміни пов'язують із гіпоестрогенемією, що супроводжується прогресуванням атерогенної кардіопатології, імунними розладами, притаманними ЦД1, а також збільшенням частоти артеріальної гіпертензії, яка спричиняє перевантаження серця.

Усе це потребує призначення комплексної терапії, що, зі свого боку, підвищує ризики поліпрагмазії.

Наявність у жінок із ЦД1 у менопаузальному періоді комплексу метаболічних порушень, що впливають на геометричну перебудову ЛШ серця із розвитком СН, обумовлює необхідність враховувати вказані патогенетичні механізми для формування адекватної стратегії терапії кардіальної патології в таких жінок. Головними принципами такої терапії є максимальне охоплення кардіопатогенетичних механізмів. Для жінок із ЦД1 у клімактеричному періоді притаманна васкулярна патологія (у вигляді мікро- та макроангіопатій), що на тлі ЦД характеризується поєднанням порушень вуглеводного обміну та атерогенними змінами на тлі гіпоестрогенемії. Тому гостро стає потреба в терапевтичних засобах, що здатні впливати на основні патогенетичні механізми.

Останнім часом з'явилося чимало публікацій стосовно використання в лікуванні васкулярних патологій, у тому числі асоційованих із ЦД, препаратів з групи глікозаміногліканів — сулодексиду [8]. Одним із найбільш важливих механізмів дії сулодексиду є його позитивний вплив на ендотелій [9, 10]. Ангіопротекторна дія препарату пов'язана з тропізмом до судинної стінки. Маючи антитромботичний потенціал, препарат стимулює синтез і секрецію простагландину I2, знижує рівень фібриногену, зменшує вміст у крові інгібітора тканинного активатора плазміногена, що є актуальним для жінок менопаузального періоду. Сулодексид успішно використовується у хворих із діабетичною нефропатією, знижуючи рівень альбумінурії за рахунок відновлення зарядоселективних властивостей базаль-

ної мембрани клубочків [11]. У хворих із діабетичною ретинопатією препарат дозволяє скоригувати прояви мікросудинних порушень [12]. Виявлений позитивний вплив сулодексиду на ліпідний обмін хворих на ЦД шляхом зниження рівнів холестерину та тригліцеридів [11]. Таким чином, сулодексид може стати одним із засобів, здатних задовольнити вимоги до лікування коморбідних процесів у хворих на ЦД.

Висновки

- 1. У жінок із цукровим діабетом 1-го типу вже в перименопаузальному періоді майже в чверті випадків відмічається геометричне ремоделювання лівого шлуночка серця.
- 2. У постменопаузальному періоді на тлі естрогенного дефіциту частота патологічних форм геометрії серця перевищує 75 %.
- 3. Стратегія терапії кардіальної патології в жінок менопаузального періоду, хворих на ЦД1, повинна враховувати патогенетичні механізми патології, пов'язані з порушенням вуглеводного обміну й атеросклеротичними змінами на тлі естрогенного дефіциту, і водночас обмежувати поліпрагмазію.

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

Список літератури

1. Brand J.S., Onland-Moret N.C., Eijkemans M.J., Tjonneland A., Roswall N., Overvad K. et al. Diabetes and onset of natural menopause: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Hum. Reprod.* 2015. 30(6). 1491-1498. doi: 10.1093/humrep/dev054.

2. Gottschalk M.S., Eskild A., Hofvind S., Gran J.M., Bjel-land E.K. Temporal trends in age at menarche and age at menopause: a population study of 312656 women in Norway. *Human Reproduction.* 2020. 35(2). 464-471. doi: 10.1093/humrep/dez288.

3. Rawshani A., Sattar N., Franzén S., Rawshani A., Hattersley A.T., Svensson A.M., Eliasson B., Gudbjörnsdóttir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018. 392(10146). 477-486. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.

4. Serhiyenko V.O., Serhiyenko O.O. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(2). 175-188. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.

5. Price M.A., Alvarado B.E., Rosendaal N.T.A., Câmara S.M.A., Pirkle C.M., Velez M.P. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2021, Jan 4. 28(5). 484-490. doi: 10.1097/GME.0000000000001729.
6. 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.
7. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of calciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
8. Chupin A.V., Katorkin S.E., Katelnitsky I.I., Katelnitskaya O.V., Prostov I.I., Petrikov A.S., Koshevoi A.P., Lyudkova L.F. Sulodexide in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency: Results of the All-Russian Multicenter ACVEDUCT Program. *Adv. Ther.* 2020. 37(5). 2071-2082. doi: 10.1007/s12325-020-01270-9.
9. Raffetto J.D., Calanni F., Mattana P., Khalil R.A. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway. *Biochem. Pharmacol.* 2019. 166. 347-356. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.021.
10. Frati Munari A.C. Medical significance of endothelial glyco-calyx. Part 2: Its role in vascular diseases and in diabetic complications. *Arch. Cardiol. Mex. Apr.* 2014. 84(2). 110-116.
11. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G. et al. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Ther.* 2021. 38. 1483-1513. doi: 10.1007/s12325-021-01620-1.
12. Liu Y.N., Zhou J., Li T., et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via up-regulating klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease. *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 10 p. Article ID 4989847. doi: 10.1155/2017/4989847.

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 01.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.06.2021 ■

Information about author

O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; contact phone: + 3 (8050) 323-39-13; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>.

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

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Heart geometry in climacteric syndrome on the background of type 1 diabetes mellitus

Abstract. Background. The climacteric period in women with type 1 diabetes mellitus (DM1) initiates an additional damaging effect on the existing cardinal pathology associated with DM. The purpose was to establish the features of geometric remodeling of the left ventricle (LV) of the heart in women with DM1 during the climacteric period. **Materials and methods.** The study involved 60 women with type 1 diabetes at the age of 48.74 ± 0.65 years, including 41 perimenopausal and 19 postmenopausal ones. The control group consisted of 20 women without diabetes mellitus at the age of 50.02 ± 0.71 years. According to echocardiography, taking into account the stage of menopause, the indicators of the end-diastolic volume (EDV) and size (EDS), the posterior wall thickness of the LV (LVPWT) and the interventricular septum (IVST) were analyzed. The frequency of various types of geometric remodeling of the left ventricle of the heart was analyzed using the Penn Convention formula; for this, the LV myocardial mass index (LVMI) was calculated according to the formulas $LVMI = 1.04 [(EDS + LVPWT + IVST)^3 - EDS^3] - 13.6$ (LVMI = ratio LVMI to the plane of the body surface (A) in m^2 ; $AM^2 = 1 + Weight + \Delta h / 100$, where Δh is the difference between the height of a woman and 160 cm) and the relative wall thickness of the LV (LVRWT) $LVRWT = 2LVPWT / EDS$. Based on these

data, the frequency of various types of geometric remodeling was established: normal geometry, concentric remodeling, concentric or eccentric LV hypertrophy. **Results.** The data obtained indicate that postmenopausal women present a significant decrease in the frequency of normal heart geometry compared to perimenopausal women (26.4 versus 75.6 %, $p < 0.001$) and the frequency of concentric LV remodeling 3.5 times increases (26.3 versus 7.3 %, respectively). Concentric hypertrophy and eccentric LV hypertrophy prevailed 2.5 times in postmenopausal women (31.6 versus 12.1 % and 12.7 versus 4.9 %). **Conclusions.** In perimenopausal women with type 1 diabetes mellitus, in almost a quarter of cases, geometric remodeling of the left ventricle of the heart takes place. In postmenopausal women with estrogen deficiency, the frequency of pathological forms of heart geometry exceeds 75 %. The strategy of therapy for cardiac pathology in menopausal women against the background of DM1 should take into account the pathogenetic mechanisms of pathology associated with impaired carbohydrate metabolism and atherogenic measurements against the background of estrogen deficiency as well as limit polypharmacy.

Keywords: climacteric syndrome; type 1 diabetes mellitus; heart geometry

UDC 616.831-005.1-02:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237345>

Gonca Şengül Can, Pelin Uymaz

T.C. Uskudar University, Institute of Health Sciences, Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey

Alanya Alaaddin Keykubat University, Turkey

Determination of learning requirements of stroke patients with type 2 diabetes in Turkey sample

Abstract. Background. In the 8th Diabetes Atlas of IDF, it was determined that the diabetes prevalence of Turkey between the ages of 20–79 in 2017 was 12.8 %, IGT was 7.4 %, and diabetes health expenditures were 5.445 million dollars. This study aimed to determine the learning needs and the factors affecting the need for discharge training in patients with stroke. **Materials and methods.** This is a descriptive and cross-sectional study with 109 patients consisting the study sample. The study population consisted of stroke patients who were hospitalized in the Neurology Department of a university hospital between April 15 and September 15, 2018. The data were obtained using the Introductory Information Form and the Turkish version of the “Patient Learning Needs Scale (PLNS)” by the researchers. Analysis of the data can be accessed from the computer. **Results.** The mean total PLNS score was 200.43 ± 34.77 (204). The drugs sub-dimension had a high importance level in the sub-dimension mean scores, and the community and follow-up sub-dimension had the lowest score with “3.63” in the significance level of sub-dimension mean scores. According socio-demographic characteristics and PLNS, among the groups, the differences were found to be statistically significant in the “Community and Monitoring” and “Skin Care” sub-dimensions. The “place”, sub-dimension of “Treatment and Complications” was found to be statistically significant. The “Health Illness” of the patients and the distribution of PLNS, “Medicines, Daily Life Activities, Community and Monitoring, Treatment and Complications, Skin Care and the difference of Total Scale Score were found to be statistically significant. In the situation of discharge training given by whom, all sub-dimensions of the scale were found to be statistically significant regarding who the training was received from ($p < 0.05$). **Conclusion.** Consequently, the learning needs of patients with stroke were found to be high; thus, individual-specific training should be given in patient discharge education planning.

Keywords: diabetes mellitus; stroke; patient learning needs; nursing; discharge

Introduction

The main goal in stroke rehabilitation is to prevent complications and maximize the present functions, so prepare individuals physically, mentally, socially and professionally. Preventing an event from repeating is another important goal [1]. Of the stroke patients, 20 % die in acute stage and in total 30 % die within a year; and one third of survivors continue their lives in need of others even in their daily works. These figures classify the stroke as illness causing morbidity and mortality most [2].

Early initiation of rehabilitation is vital for neurological deficits to recover as soon as possible with minimal damage. Rehabilitation should be maintained at home after the hospital discharge [3].

Preventing reoccurrence of stroke and providing patients and their families with appropriate care and skills are among nurses’ major duties [4]. In particular, care by specialized and educated nurses is necessary for patients newly diagnosed with stroke. The biggest support for patients to have the necessary information about this situation and cope with life change should be provided by nurses [5].

Providing consultancy and training is one of nurses’ major roles. Nurses should inform people about stroke symptoms, risk factors and current treatments.

Before discharge, patients should acquire physical and psychological knowledge and skills they need for their self care [6, 7]. Thus, discharge planning is necessary to prevent repeated applications, reduce healthcare costs and in-

crease the quality of patient care [8]. The most important step during discharge is to determine the needs and provide appropriate training. Discharge training is a continuing and planned training that includes the process starting with the first day of hospitalization until the discharge and home care post discharge [9]. The planned discharge training shortens the duration of home care services, the level of anxiety and the repeated applications to the hospital. In contrast, it increases patient satisfaction [10].

Benefits of discharge training in terms of patients and the institution are as follows [11, 12]:

- It shortens hospitalization duration of patients.
- Home care is provided after the patient is discharged from hospital.
- Care quality of the patient increases.
- Satisfaction level of the patient and family increases.
- Patients are informed about the potential early or late complications and adapt more to the treatment.
- Knowledge and skills of the patients and caregivers regarding care increase.
- The patients develop self-confidence and leave for home more readily. They feel more precious during training as caregivers are also consulted and they become aware of where to consult and what they should do when they face problems.

In terms of the health institution [13, 14]:

- Repeated applications to the hospital decrease.
- As patients are satisfied, the institution is preferred more, thus, its quality standards increase.
- Health costs decrease.

Nurses have roles and responsibilities in discharge training such as planning the training of the patients and their family, informing them about care and treatment methods and possible side effects, providing patients with up-to-date and reliable health information. However, the studies conducted in Turkey have indicated that nurses do not provide training to patients and their families about discharge; the bed availability is not effectively used; and there is no a systematic discharge training to provide benefits to more patients. Patients and their families who do not receive effective discharge training go to hospital again as they face problems that they cannot resolve at home [14].

Risk factors of stroke disease

Stroke risk factors are divided into changeable and non-changeable risk factors. Unchangeable Risk Factors: Age, gender, race-ethnicity, family history. Changeable Risk Factors: Definite Risk Factors: Hypertension, Diabetes, Heart Diseases, Obesity, Dyslipidemia, Atrial Fibrillation, Asymptomatic Carotid Stenosis, Sickle Cell Anemia, Smoking. Undetermined Risk Factors: Alcoholism, Metabolic Syndrome, Sleep Respiratory Disorders, Migraine, Drug Addiction, Hypercoagulation [15].

Diabetes is Most Common Reason to Stroke Among Chronic Diseases in Turkey

Diabetes is a chronic disease and its frequency is increasing both in the world and in our country. WHO refers to diabetes as an epidemic [16]. Diabetes complications im-

pair the health of many of our organs. The increase in the incidence of diabetes is related to the increase in unhealthy diet, sedentary life and obesity. According to the IDF's 2017 report. There are approximately 425 million people with diabetes in the world, which increases morbidity, mortality, as well as health costs.

According to IDF 9th Diabetes Atlas the number of people with diabetes in the 20–79 age group is estimated to be 629 million in 2045. The first 23 countries with the lowest diabetes prevalence in the age range 18–99 are African countries (Benin — 0.73 %, Zimbabwe — 1 %, Uganda — 1.40 %), and when we look at developed countries, this rate is 9.99 % in Canada, 13.27 % in America, 10.54 % in New Zealand, 10.96 % in China. Is 8.19 % in Thailand, 7.84 % in Japan, 2.58 % in Greenland, 4.65 % in Ireland, 5.95 % in England [17]. Diabetes is on the rise all over the world.

The Turkey Diabetes Epidemiology Study (TURDEP-I) was conducted in 1997–1998 with the participation of 24.788 individuals in 540 centers across Turkey, and the prevalence of diabetes over 20 years of age was 7.2 % and impaired glucose tolerance was 6.7 %. According to TURDEP II in 2010, it was understood that the diabetes prevalence reached 13.7 %, moreover, the awareness of diabetes in the society decreased, and therefore, almost half of the diabetic people were previously undiagnosed and newly diabetic. In this study, prediabetes categories were also examined. The prevalence of impaired fasting glucose was 14.5 %, impaired glucose tolerance was 7.1 %, and combined glucose intolerance was 6.7 %. In the 9th Diabetes Atlas of IDF, it was determined that the diabetes prevalence of Turkey between the ages of 20–79 in 2017 was 12.8 %, IGT was 7.4 %, and diabetes health expenditures were 5.445 million dollars. In addition, the diabetes prevalence of our country between the ages of 18–99 is 12.54 %, and we are the 8th country with a high diabetes prevalence in Europe and 169th in the world. According to the estimates of IDF; It is predicted that by 2045 in Turkey, diabetes prevalence between the ages of 20–79 will be 16.5 %, IGT will be 8 %, and diabetes health expenditures will be 7,339 million dollars [17, 18].

Increasing rate of diabetes is related with unhealthy diet, sedentary lifestyle and increase in obesity. It is known that diabetes or its complications can be prevented or delayed by appropriate methods. For this reason, effective policies developed at national level should be implemented.

The purpose was to determine the learning needs and the factors affecting the need for discharge training in patients with stroke.

Materials and methods

The population of the study consisted of stroke patients who were hospitalized in the Neurology Service of a university hospital between April 15 and September 15, 2018. The stroke prevalence in the Turkish society is 254/100.000. The sample size of this study is 104 patients with 95 % reliability and 0.03 fault tolerance. A total of 120 patients participated in the study, yet 109 of them were included in the sample since 11 patients did not answer the whole questions.

Independent Variables of the Study: sociodemographic attributes and health & disease characteristics.

Dependent Variable: learning requirements scores.

Setting and Time Period of the Study: this study was conducted with patients, meeting the criteria and hospitalized in the Neurology Service of Health Sciences University Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital between April 15 and September 15, 2018. This service includes Neurology Intensive Care, Neurology Clinic and the newly opened stroke center. There are 4 beds in the intensive care unit, 16 beds in the clinic and 4 beds in the stroke center to be opened. Twelve nurses work in the neurology service. Patients with stroke stay approximately 5 to 14 days in hospital.

Sampling Criteria:

- Aged over 18 years.
- Hospitalized by stroke.
- Conscious with full cooperation and orientation.
- Patients to be discharged and having 24–48 hours to be discharged.

Exclusion Criteria:

- Patients with aphasia and illiterate patients.

Data Collection Tools Used in the Research and Data Analysis

The data were collected through face-to-face interview with the participants. The data were obtained using the Introductory Information Form and the Turkish version of the “Patient Learning Needs Scale (PLNS)” by the researchers. The PLNS was developed by N. Bubela et al. [19]. The scale consists of seven subscales (medications, activities of living, community and follow-up, feelings related to condition, treatment and complications, enhancing quality of life, and skin care) and a total of 50 items. Each item is scored on a Likert-type scale of 1 (not important) to 5 (extremely important). The total score ranges between 50 and 250. The Turkish validity and reliability study of the PLNS was conducted and found to be valid and reliable [20].

The data were analyzed using the PSPP and Microsoft Excel.

Research Ethics

Prior to the research, institutional permission from Health Sciences University Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital, Ethics Committee Approval from Üsküdar University Non-Invasive Research Ethics Committee was obtained (B.08.6.YÖK.2. ÜS.0.05.0.06/2018/465). The Neurology Clinic Chief and Supervisor Nurse were informed. The patients provided voluntary informed consent form in written.

Results

The age of 109 participants ranged from 35 to 93, and the average was 67.38 ± 12.83 ; 62.4 % of the patients aged 65 years and over, 54.1 % were male, 36.7 % were primary school graduates, 64.2 % were married, 28.4 % were living with their spouse at home.

Of the patients, 84.4 % had a chronic disease, 77.1 % used drugs, 80.7 % did not smoke, 70.6 % had stroke only once, 49.5 % were in the hospital for 5 to 14 days, 55.0 % did not receive discharge training and 39.4 of 45.0 % of the patients who stated that they received discharge training received training from a nurse.

The difference in sub-dimensions of community, follow-up and skin care among the age groups was found to be statistically significant ($p < 0.05$). Learning needs of the patients aged 65 years and over increased more compared to those aged between 18 and 64 years from the community, follow-up and skin care sub-dimensions (table 1).

There was no statistically significant difference between the total scores from the learning needs scale and its sub-dimensions according to gender, education groups, marital status groups, presence of chronic disease and drug use knowledge ($p > 0.05$).

The treatment and complications sub-dimension was found to be statistically significant between the scores from learning needs total scale and its sub-dimensions according to the residential area ($p < 0.05$). Learning needs of the patients living with their spouses at home increased in the treatment and complications sub-dimension.

Sub-dimensions of medication, activities of living, community and follow-up, treatment and complications, skin care and total scale scores were found to be statistically significant according to smoking habits ($p < 0.05$). Patients who did not smoke had higher learning needs in the total scores and sub-dimensions (table 2).

There was no statistical significance in the number of strokes and the duration of hospitalization between the total scale score and sub-dimensions scores of learning needs ($p > 0.05$).

There was no statistical significance between the total scale score and sub-dimensions scores of learning needs according to discharge training ($p > 0.05$). There was statistical significance between the total scale score and sub-dimensions scores of learning needs according to the person having received discharge training ($p < 0.05$). The learning needs and total scores of all sub-dimensions of the patients

Table 1. Distribution and comparison of learning needs scale and its sub-dimensions by age groups according to mean scores (N = 109)

PLNS	Aged 18 to 64 years, $\bar{x} \pm SD$ (median)	Aged 65 years, $\bar{x} \pm SD$ (median)	Statistical evaluation
Medications	35.07 ± 6.37 (37)	35.66 ± 5.98 (38)	$t = -0.49$; $p = 0.63$
Activities of living	35.95 ± 7.64 (37)	36.97 ± 6.67 (38)	$t = -0.73$; $p = 0.47$
Community and follow-up	20.33 ± 6.53 (22)	22.62 ± 4.41 (23)	$t = -2.17$; $p = 0.03$
Feelings related to condition	17.59 ± 4.83 (18)	18.56 ± 4.35 (19)	$t = -1.09$; $p = 0.28$
Treatment and complications	38.15 ± 6.69 (40)	40.13 ± 5.67 (41.5)	$t = -1.65$; $p = 0.1$
Quality of life	34.12 ± 6.21 (36)	34.07 ± 5.93 (34)	$t = 0.04$; $p = 0.97$
Skin care	14.29 ± 4.30 (15)	15.84 ± 3.62 (17)	$t = -2$; $p = 0.048$
Total	194.60 ± 37.17 (204)	203.91 ± 33.06 (210)	$t = -1.35$; $p = 0.18$

who received discharge training from a nurse increased compared to the patients who received discharge training from a doctor (table 3).

Discussion

Patients need more information to adapt to their new health condition like stroke. Patient training helps patients to understand their diagnosis and treatment and to maintain their home care, to take part in self-care, to prevent potential complications of the disease, to take on their own health responsibility and to get rid of the feeling of inability and weakness due to their disease [21]. In particular, the training provided in the adaptation to the new situation is of great importance in complications after stroke which reduces their quality of life. In this sense, determining the patients' learning needs should be prioritized. This study was conducted to determine the learning needs of patients with stroke and the factors affecting them. The data obtained were discussed in the light of the literature.

In this section, the distribution was analyzed over seven sub-dimensions and sum total upon the administration of PLNS to 109 participants. The total scale score was found to be 200.43 ± 34.77 . The maximum obtainable score from the PLNS is 245 for this study. The 25th item was scored as 0 since it is not appropriate for this study. Some scores from the literature are as follows: 190.81 ± 17.05 , 198.75 ± 30.60 for brain surgery patients, 201.73 ± 25.60 for surgical unit inpatients of a public hospital, 204.26 ± 23.88 for internal clinic inpatients, 203.65 ± 37.10 for women having undergone gynecological operation and 207.52 ± 24.14 for patients having undergone abdominal surgery, 199.6 ± 29.7 for patients having under-

gone colorectal cancer surgery, 175.82 ± 42.49 at the discharge phase of outpatient surgery patients, 186.67 ± 29.22 for inpatients in internal and surgical clinics, and 205.0 ± 26.7 for patients having a surgery [22].

The medication sub-dimension was found to be high at significance level in the sub-dimension mean score of 4.43. There are several studies having a sub-dimension with high significance level [22]. Unlike this study, there are studies with high significance levels in the sub-dimensions of treatment and complications [23].

Considering the mean score significance level of PLNS sub-dimension, the community and follow-up sub-dimension scored the lowest with 3.63. High learning needs of patients in this study and low needs for community and follow-up can be explained with meeting primary needs of the patients. In particular, adaptation of the patients having stroke for the first time to the new roles can take some time.

Considering the distribution of PLNS by age groups, the difference in sub-dimensions of community, follow-up and skin care among the age groups was found to be statistically significant ($p < 0.05$). Learning needs of the patients aged over 65 years from the community and follow-up and skin care sub-dimensions increased.

Learning needs of the aged patients were more than those of young ones in the study by A. Omari et al. [24]. In the literature, learning needs of the young patients were found to be high. Some studies, however, found no significant difference between the age variable and PLNS sub-dimensions [25].

Considering the relationship between genders, the scores were found to be similar in this study with 45.9 % for women and 54.1 % for men. Considering the PLNS distri-

Table 2. Distribution and comparison of learning needs scale and its sub-dimensions by smoking habits according to mean scores (N = 109)

PLNS	Yes	No	Statistical evaluation
	$\bar{x} \pm SD$ (median)	$\bar{x} \pm SD$ (median)	
Medications	32.90 ± 6.74 (34)	36.05 ± 5.82 (38.5)	$t = -2.15$; $p = 0.03$
Activities of living	32.9 ± 8.8 (35)	37.47 ± 6.28 (38)	$t = -2.75$; $p = 0.01$
Community and followup	18.71 ± 6.44 (21)	22.51 ± 4.86 (23)	$t = -3$; $p = 0.0001$
Feelings related to condition	16.52 ± 4.68 (17)	18.59 ± 4.44 (19)	$t = -1.9$; $p = 0.06$
Treatment and complications	36.38 ± 8.53 (38)	40.1 ± 5.2 (41.5)	$t = -2.57$; $p = 0.01$
Quality of life	32.00 ± 8.19 (35)	34.59 ± 5.30 (35)	$t = -1.79$; $p = 0.08$
Skin care	13.10 ± 4.17 (13)	15.77 ± 3.73 (17)	$t = -2.88$; $p = 0.005$
Total	182.52 ± 42.08 (189)	204.80 ± 31.51 (208.5)	$t = -2.71$; $p = 0.01$

Table 3. Distribution and comparison of learning needs scale and its sub-dimensions by the person who received discharge training according to mean scores (N = 109)

PLNS	Doctor	Nurse	Statistical evaluation
	$\bar{x} \pm SD$ (median)	$\bar{x} \pm SD$ (median)	
Medications	29.33 ± 11.38 (34.5)	37.65 ± 3.65 (40)	$t = -3.77$; $p = 0.0001$
Activities of living	27.50 ± 10.27 (32)	38.70 ± 6.25 (41)	$t = -3.78$; $p = 0.0001$
Community and follow-up	16.00 ± 5.33 (17)	22.93 ± 4.6 (23)	$t = -3.4$; $p = 0.001$
Feelings related to condition	14.00 ± 4.98 (15)	19.44 ± 3.86 (20)	$t = -3.13$; $p = 0.003$
Treatment and complications	32.33 ± 12.16 (37)	41.19 ± 4.71 (43)	$t = -3.41$; $p = 0.001$
Quality of life	26.67 ± 10.31 (28)	35.67 ± 4.97 (38)	$t = -3.58$; $p = 0.001$
Skin care	12.83 ± 4.67 (14.5)	16.31 ± 3.52 (17)	$t = -2.17$; $p = 0.035$
Total	158.67 ± 54.81 (180)	212.17 ± 26.72 (222.5)	$t = -3.95$; $p = 0.0001$

bution by gender, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

The majority of the sampling group consisted of 40 (36.7 %) primary school graduate patients in the study. The group with the lowest number comprised illiterate patients with 10 people (9.2 %). In the training groups of this study, the difference between the PLNS sub-dimensions was not significant.

The importance of individual training should be underlined during discharge training. The sample of this study consisted of 70 married patients (64.2 %) and 39 single patients (35.8 %). Considering the PLNS distribution by marital status, the difference was not statistically significant in the sub-dimensions ($p > 0.05$). Considering PLNS distribution in this study according to residential area, patients living with their spouse were 31 (28.4 %). The patients living with their spouse and children were 30 (27.5 %). The PLNS mean score was found to be high in the treatment and complications sub-dimension in the patients living with their spouse.

High scores of the patients living with their spouse from treatment and complications sub-dimensions can be explained with low education level of most patients and their being old, not knowing what to do in case of problems faced, not knowing the potential problems due to illness, not knowing how to do treatment follow-up and not foreseeing the potential side effects and complications post-treatment.

There are also such factors as presence of a chronic disease, use of drugs, smoking habits, the number of stroke, the length of hospital stay, whether the patients have received discharge training and who they have received discharge training from. The learning needs of non-smoking patients regarding medication, activities of living, community and follow-up, treatment and complications, and skin care have increased in the study. The learning needs of the patients who pointed that they received training from the nurse were high in all sub-dimensions. There was no significant difference between PLNS and the presence of chronic disease, use of medication, the number of strokes, length of hospital stay, and discharge training ($p > 0.05$).

Of the patients who comprised the sample group, 92 (84.4 %) had one or more chronic disease. The differences in the PLNS sub-dimensions were not found to be statistically significant ($p > 0.05$).

The stroke is a chronic disease and decreases self-management of individuals. What distinguishes stroke from other chronic diseases is that it comes unexpectedly and causes permanent sequel. This shows the necessity of learning needs of all patients with or without chronic disease after stroke.

Of the patients included in the study, 84 (77.1 %) are those using drugs. There was a statistically significant difference in the medication and PLNS sub-dimensions ($p > 0.05$).

The number of patients with smoking habits was 21 (19.3 %). The differences in the medication, activities of living, community and follow-up, treatment and complications, skin care. PLNS sub-dimensions and total scale scores were found to be statistically significant for the patients who did not smoke ($p < 0.05$). The PLNS sub-dimensions and total scale scores of the patients who did not smoke were higher than those who did.

Of the patients consisting the sample of the study, 77 (70.6 %) had only one stroke and 32 (29.4 %) had multiple strokes. The differences in the PLNS sub-dimensions according to the number of strokes were not found to be statistically significant ($p > 0.05$). Though not significant, the total scale scores of the patients having only one stroke from the PLNS were higher than those who had stroke more than once. This may have stemmed from the severity of stroke, obstacles caused and the anxiety that it might repeat. In the literature review, there was no study examining the relationship between stroke and PLNS.

Patient training is an important part of health care, and the studies have always underlined the dissatisfaction with patients in all aspects of health care, including the patients with stroke.

Distribution of PLNS Scores by the Length of Hospital Stay. The sample of the study mostly consisted of 54 (49.5 %) people, who were hospitalized for 5–14 days. This was followed by 52 patients (47.7 %) with duration of 1–5 days. There was no statistically significant difference in the length of hospital stay and PLNS sub-dimensions ($p > 0.05$).

PLNS Score Distribution According to Discharge Training. Of the patients, 49 (45 %) out of 109 patients stated that they received discharge training and 60 (55 %) did not receive. There was no statistically significant difference in the PLNS sub-dimensions according to have received discharge training ($p > 0.05$). Patients who have received discharge training need more training in the skin care sub-dimension compared to those who did not. Though not statistically significant, the PLNS total scale score of the patients who received discharge training was higher than the patients who did not. Thus, we can say that the patients' training needs are not met enough.

Of the patients, 6 (5 %) out of 49 received discharge training from a doctor and 43 (39.1 %) from a nurse. Considering the patient learning needs according to the person who provided discharge training, all sub-dimension differences were found to be statistically significant ($p < 0.05$). In other words, both the PLNS total scale score and sub-dimension scores of the patients who received discharge training from nurses were higher than those who received from doctors.

Conclusions

In line with the results from the study, it is suggested to:

- Determine the subject to be provided to patients while planning patient education.
- Review the trainings on PLNS issues, considering the mean score obtained by the patients to be high.
- Design the trainings planned according to individual characteristics of the patients so as to increase the functionality of the trainings by paying attention to the discharge training.
- Organize more effective programs in discharge training, especially for undereducated patients.
- Provide discharge training to nurses through in-service trainings.
- Make discharge training, which is an indicator of a quality health service in institutions, a part of nursing practices.

— It is known that diabetes and its complications can be prevented or delayed with appropriate methods. For this reason, the implementation of effective policies developed at the national level, increasing the awareness of diabetes (actually all most common diseases that can cause stroke) in the society, preventing it at a high rate, providing adequate and appropriate education and treatment to the patients, reducing complications and paralysis and deaths due to diabetes, and with the successful implementation of the program, diabetes can be controlled in our country.

References

1. Cramer S.C., Wolf S.L., Adams H.P. Jr, Chen D., Dromerick A.W., Dunning K., Ellerbe C. et al. *Stroke Recovery and Rehabilitation Research: Issues, Opportunities, and the National Institutes of Health StrokeNet*. *Stroke*. 2017. 48(3). 813-819. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015501.
2. Avan A., Digaleh H., Di Napoli M., Stranges S., Behrouz R., Shojaeianabaei G., Amiri A. et al. *Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017*. *BMC Med*. 2019. 17(1). 191. doi: 10.1186/s12916-019-1397-3.
3. Campbell G.B., Skidmore E.R., Whyte E.M., Matthews J.T. *Overcoming practical challenges to conducting clinical research in the inpatient stroke rehabilitation setting*. *Top. Stroke Rehabil*. 2015. 22(5). 386-395. doi: 10.1179/1074935714Z.00000000045.
4. Clare C.S. *Role of the nurse in stroke rehabilitation*. *Nurs Stand*. 2018. 33(7). 59-66. doi: 10.7748/ns.2018.e11194.
5. Clare C.S. *Role of the nurse in acute stroke care*. *Nurs Stand*. 2020. 35(4). 68-75. doi: 10.7748/ns.2020.e11482.
6. Hong S.E., Kim C.H., Kim E.J., Joa K.L., Kim T.H., Kim S.K., Han H.J. et al. *Effect of a Caregiver's Education Program on Stroke Rehabilitation*. *Ann Rehabil Med*. 2017. 41(1). 16-24. doi: 10.5535/arm.2017.41.1.16.
7. Dudka S., Winczewski P., Janczewska K., Kubsik A., Woldańska-Okońska M. *The education influence on effects of rehabilitation in patients after stroke*. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2016. 41(245). 225-230. (in Polish). PMID: 27883349.
8. Weiss M.E., Sawin K.J., Gralton K., Johnson N., Klingbeil C., Lerret S., Malin S. et al. *Discharge Teaching, Readiness for Discharge, and Post-discharge Outcomes in Parents of Hospitalized Children*. *J. Pediatr. Nurs*. 2017. 34. 58-64. doi: 10.1016/j.pedn.2016.12.021.
9. Hoek A.E., Anker S.C.P., van Beeck E.F., Burdorf A., Rood P.P.M., Haagsma J.A. *Patient Discharge Instructions in the Emergency Department and Their Effects on Comprehension and Recall of Discharge Instructions: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann. Emerg. Med*. 2020. 75(3). 435-444. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.06.008.
10. Thomas D.G., Bradley L., Servi A., Reilly S., Niskala Apps J., McCrea M., Hammeke T. *Parental Knowledge and Recall of Concussion Discharge Instructions*. *J. Emerg. Nurs*. 2018. 44(1). 52-56. doi: 10.1016/j.jen.2017.04.012.
11. Emes M., Smith S., Ward S., Smith A. *Improving the patient discharge process: implementing actions derived from a soft systems methodology study*. *Health Syst (Basingstoke)*. 2018. 8(2). 117-133. doi: 10.1080/20476965.2018.1524405.
12. Trombley M.J., Hassol A., Lloyd J.T., Buchman T.G., Marier A.F., White A., Colligan E. *The Impact of Enhanced Critical Care Training and 24/7 (Tele-ICU) Support on Medicare Spending and Postdischarge Utilization Patterns*. *Health Serv. Res*. 2018. 53(4). 2099-2117. doi: 10.1111/1475-6773.12821.
13. Coffey A., Leahy-Warren P., Savage E., Hegarty J., Connolly N., Day M.R., Sahn L. et al. *Interventions to Promote Early Discharge and Avoid Inappropriate Hospital (Re)Admission: A Systematic Review*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. 16(14). 2457. doi: 10.3390/ijerph16142457.
14. Emes M., Smith S., Ward S., Smith A. *Improving the patient discharge process: implementing actions derived from a soft systems methodology study*. *Health Syst (Basingstoke)*. 2018. 8(2). 117-133. doi: 10.1080/20476965.2018.1524405.
15. Li R.C., Xu W.D., Lei Y.L., Bao T., Yang H.W., Huang W.X., Tang H.R. *The risk of stroke and associated risk factors in a health examination population: A cross-sectional study*. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(40). e17218. doi: 10.1097/MD.00000000000017218.
16. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. *Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends*. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2020. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
17. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S. et al. *IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2019. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
18. Yılmaz M.B., Kılıçkap M., Abacı A., Barçın C., Bayram F., Karaaslan D., Gökşülük H., Kayıkçıoğlu M. et al. *Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis*. *Türk Kardiyol. Dern. Ars*. 2018. 46(7). 546-555. (in Turkish). doi: 10.5543/tkda.2018.88225.
19. Bubela N., Galloway S., McCay E., McKibbin A., Nagle L., Pringle D., Ross E., Shamian J. *The Patient Learning Needs Scale: reliability and validity*. *J. Adv. Nurs*. 1990. 15(10). 1181-1187. doi: 10.1111/j.1365-2648.1990.tb01711.x.
20. Oren B., Zengin N., Yildiz N. *The Turkish adaptation of scale to measure patient perceptions of the quality of nursing care and related hospital services: A validity and reliability study*. *North Clin. Istanbul*. 2017. 3(3). 187-193. doi: 10.14744/nci.2016.42650.
21. Du H.S., Ma J.J., Li M. *High-quality Health Information Provision for Stroke Patients*. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016. 129(17). 2115-2122. doi: 10.4103/0366-6999.189065.
22. Guven B., Ibrahimoglu O., Elbuenken B. *Learning Needs of Patients and Their Caregivers After Ambulatory Surgery*. *J. Perianesth. Nurs*. 2020. 35(3). 283-287. doi: 10.1016/j.jopan.2019.10.012.
23. Temiz Z., Ozturk D., Ugras G.A., Oztekin S.D., Sengul E. *Determination of Patient Learning Needs after Thyroidectomy*. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2016. 17(3). 1479-1483. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.1479.
24. Omari A., Troelsen A., Husted H., Nielsen C.S., Gromov K. *Early clinical outcome and learning curve following unilateral primary total knee arthroplasty after introduction of a novel total knee arthroplasty system*. *World J. Orthop*. 2020. 11(10). 431-441. doi: 10.5312/wjo.v11.i10.431.
25. Mosleh S.M., Eshah N.F., Darawad M. *Percutaneous coronary intervention and heart surgery learning needs of patients in Jordan*. *Int. Nurs. Rev*. 2016. 63(4). 562-571. doi: 10.1111/inr.12318.

Received 04.05.2021

Revised 02.06.2021

Accepted 08.06.2021 ■

Information about authors

Gonca Şengül Can, MD, T.C. Uskûdar University, Institute of Health Sciences, Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey

Pelin Uymaz, MD, PhD, Ass. Prof., Alanya Alaaddin Keykubat University, Public Health Nurse, Antalya/Turkey; e-mail: pelin.uymaz@alanya.edu.tr; <https://orcid.org/0000-0002-3535-6141>.

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.

Gonca Şengül Can, Pelin Uymaz

T.C. Uskûdar University, Institute of Health Sciences, Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey

Alanya Alaaddin Keykubat University, Turkey

Визначення вимог до обізнаності хворих на інсульт та цукровий діабет типу 2 в турецькій популяції

Резюме. *Актуальність.* У 8-му Атласі діабету Міжнародної діабетичної федерації було встановлено, що поширеність діабету в Туреччині в популяції віком 20–79 років становить 12,8 %, порушення толерантності до глюкози — 7,4 %, а витрати на лікування діабету — 5,445 млн доларів. *Мета дослідження:* встановити потребу в навчанні хворих на інсульт та цукровий діабет, а також фактори, що впливають на обізнаність таких пацієнтів при виписці зі стаціонару. *Матеріали та методи.* Проведено описове та поперечне дослідження за участю 109 пацієнтів. До складу досліджуваної групи входили пацієнти з інсультом та цукровим діабетом 2-го типу, яких госпіталізували до неврологічного відділення університетської лікарні за період із 15 квітня по 15 вересня 2018 р. Дані були отримані за допомогою документації при надходженні в стаціонар та опитувальника (турецької версії шкали потреб у навчанні пацієнтів (PLNS)). Доступ до аналізу даних отримували з комп'ютерної системи. *Результати.* Середній загальний бал за PLNS становив $200,43 \pm 34,77$ (204). Показники прийому медикаментів перебували на вищому рівні

значущості середніх балів, а показники ефективності подальшого спостереження мали найнижчий показник із рівнем значущості 3,63 від середнього рівня оцінок. Відповідно до соціально-демографічних характеристик та показників PLNS серед груп виявлено статистично значущі відмінності в підрозділі «Спільнота та моніторинг» та «Догляд за шкірою». Установлено, що підрозділ «Лікування та ускладнення» є статистично значущим. Показник «Хвороба» та розподіл PLNS «Ліки, діяльність у повсякденному житті, спільнота та моніторинг, лікування та ускладнення, догляд за шкірою» в загальній шкалі балів є статистично значущим. У ситуації при виписці хворого зі стаціонару всі підрозділи шкали виявились статистично значущими залежно від проведення навчання хворих ($p < 0,05$). *Висновки.* Потреби в навчанні пацієнтів з інсультом та цукровим діабетом високі, тому індивідуальне навчання слід проводити під час підготовки людини до виписки зі стаціонару.

Ключові слова: цукровий діабет; інсульт; потреби в навчанні пацієнта

Xhardo E., Xhemalaj D., Agaçi F., Kapisyzi P.
University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

The role of fine-needle aspiration biopsy and post-operative histology in the evaluation of thyroid nodules

Abstract. *Thyroid nodules present a serious problem, and mostly they do not carry neoplastic characteristics. Thus, they do not need to be surgically treated. The risk of malignancy varies from 5 to 15 %. Steps to diagnose malignancy should include a careful clinical evaluation, laboratory tests, a thyroid ultrasound exam and a fine-needle aspiration biopsy. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is the most important diagnostic tool in the assessment of thyroid nodules. Today it is considered the gold standard for malignancy diagnosis in thyroid cancer. In this review we evaluate the role of FNAB and post-operative cytology in the evaluation of thyroid nodules. FNA results are classified as diagnostic (satisfactory) or nondiagnostic (unsatisfactory). Unsatisfactory smears (5–10 %) result from hypocellular specimens usually caused by cystic fluid, bloody smears, or suboptimal preparation. Diagnostic smears are conventionally subclassified into benign, indeterminate, or malignant categories. Benign cytology (60–70 %) is negative for malignancy, and includes cysts, colloid nodule, or Hashimoto thyroiditis. Malignant cytology (5 %) is almost always positive for malignancy, and includes primary thyroid tumors or nonthyroid metastatic cancers. Indeterminate or suspicious specimens (10–20 %) include atypical changes, Hurthle cells or follicular neoplasms. The new Bethesda Cytologic Classification has a 6-category classification, subdividing indeterminate further by risk factors. Considering the increasing worldwide incidence of thyroid microadenomas, recently it is recommended to undergo FNAB under ultrasound guidance even in small (< 1cm) nodules if they are correlated with suspicious ultrasonographic features or suspicious neck lymph nodes. FNAB is a cheap and reliable diagnostic tool that can be used in the selection candidates for surgery and pre-operative diagnosis of thyroid carcinomas. It was concluded that FNAB is the gold standard in the evaluation of thyroid nodules and can prevent many unnecessary surgeries. False-negative FNA cytology remains a concern for clinicians treating patients with thyroid nodules. Post-operative histology give the definitive diagnosis and studies confirm that it has a significant discordance between pre-operative cytology and post-operative histology in patients with thyroid nodule. Cytopathologists should strengthen their criteria for the identification of adenomatous hyperplasia, thyroiditis, cystic lesions or suspicious thyroid nodules to avoid misdiagnoses.*

Keywords: *thyroid nodules; fine-needle aspiration biopsy; post-operative cytology; Bethesda classification; review*

Introduction

Thyroid nodules (TNs) are among the common diseases of the endocrine system. Increasing with patient age in both sexes, thyroid nodules are found in up to 20% of adults by palpation and in up to 70 % on sonography and autopsy studies with annual increasing trends worldwide; the malignancy rate is 5–15 % [1, 2].

The high prevalence of TNs maybe partly because of the advancements in diagnostic technologies, but it still cannot be explained by traditional risk factors such as sex, age, iodine intake, and radiation exposure. Thyroid nodules are a clinical condition that continue to be a problem and still today presents difficulties and triggers debates

related to its diagnosis and treatment. Many diagnostic methods have been proposed to differentiate benign nodules from malignant lesions. High-resolution sonography is commonly used to evaluate the thyroid gland, and some sonographic features may help distinguish benign from malignant nodules.

Sonographic features that increase the likelihood of a malignant nodule include size, marked hypoechogenicity, irregular margins, interval growth and the presence of microcalcifications, lymphadenopathy, and local invasion of adjacent structures [3, 4]. The presence of at least 2 suspicious ultrasound criteria reliably identifies 85 % to 93 % of thyroid malignancies [5].

Within the last 20 years, fine-needle aspiration biopsy (FNAB), new radionuclide agents and sensitive ultrasonography have been widely used in the diagnosis of thyroid nodules [6, 7]. In the evaluation of thyroid nodules detected by physical examination and ultrasonography, FNAB should be preferred priorly because of the low cost and the most accurate results [8].

Nowadays, FNAB is recommended as the first and most important step in the management of nodular thyroid disease.

The FNAB method was first described by Martin and Ellis in 1930, who used an 18-gauge—needle aspiration technique. The accuracy of the cytological analysis with this method varies between 50–97 % according to the biopsy and the experience of the cytopathology expert.

Fine-needle aspiration (FNA) biopsy of thyroid nodules

FNA biopsy was introduced by skandinavian investigators in the early 1960's and this technique came into widespread use in North America in the 1980's. Now this technique has become the gold standard diagnostic test (American Thyroid Association (ATA) Grade A recommendation) for initial evaluation of a thyroid nodule, along with a serum TSH level [8].

Most endocrinologists routinely perform FNA biopsy (usually a FNA under ultrasonographic guidance), for the diagnosis of thyroid nodules or for the follow-up surveillance of patients with thyroid cancer.

As the name indicates, the biopsy technique uses aspiration to obtain cells or fluid from a mass. In contrast to percutaneous large needle biopsy, which obtains tissue specimens and requires histologic fixation, aspiration biopsy offers cytologic examination of the specimen.

Usually, 3 to 6 aspirations and frequently, 8 to 10 slides are made for each nodule [10].

The procedure can be palpation-directed or ultrasound-guided and aspirates should be obtained from different portions of the nodule, preferably peripheral areas, in an organized and sequential manner.

Thyroid FNA biopsy, particularly under ultrasound (US-FNA), is very safe. The procedure will take several minutes and no serious complications such as tumor seeding, nerve damage, tissue trauma, or vascular injury have been reported [11, 12].

Patient use of anticoagulants or salicylates does not preclude FNA biopsy. Apart slight pain and some skin discoloration at the aspiration site(s), other complications are extremely rare.

The conventional cytologic diagnosis includes 4 categories: benign (negative), suspicious (indeterminate), malignant (positive), or unsatisfactory (nondiagnostic).

The new Bethesda Classification has 6 categories, further expanding the indeterminate cytologies.

Aspirates obtained from multinodular goiters, benign microfollicular adenoma, or normal thyroid are referred as colloid nodules and show loosely cohesive sheaths of follicular epithelium, colloid, blood, and rare macrophages (fig. 1).

Benign cytology (60–70 %) is negative for malignancy, and apart multinodular goiters and benign microfollicular adenoma include cysts, colloid nodule, Hashimoto's thyroiditis and subacute thyroiditis.

Hashimoto's thyroiditis has a fairly characteristic pattern on FNA smears, showing hypercellularity with lymphocytes, Hürthle cells, and minimal or no colloid.

Subacute (granulomatous) thyroiditis is a rare condition with a benign aspirate. Typically, the smear shows multinucleated giant cells, epithelioid histiocytes, and scattered inflammatory cells.

A benign (negative) cytologic diagnosis is reported for 50 to 90 % of the specimens [13, 14].

20 % of FNA cytologic specimens may be suspicious for malignancy (indeterminate) [15, 16]. Decision-making in the "indeterminate" category possesses the greatest challenge for the clinical endocrinologist.

Unsatisfactory smears (5–10 %) result from hypocellular specimens usually caused by cystic fluid, bloody smears, or suboptimal preparation.

A malignant (positive) cytologic diagnosis varies from 1 to 10 %. Malignant cytology is almost always positive for malignancy, and includes primary thyroid tumors or non-thyroid metastatic cancers.

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignancy, characterized by increased cellularity, sheets of cells, and typical nuclear abnormalities (fig. 2).

When a positive result for malignancy is obtained, the predictive value of the test is almost 100 %.

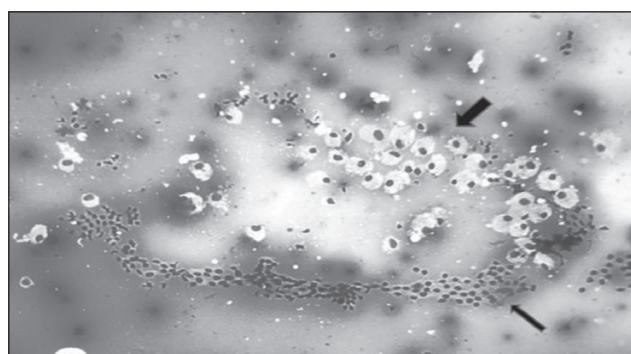


Figure 1. Benign follicular nodule. Photomicrograph showing follicular cells arranged in sheets (thin arrow) mixed with macrophages (thick arrow) against the background of colloid (Smear, Giemsa, × 40)

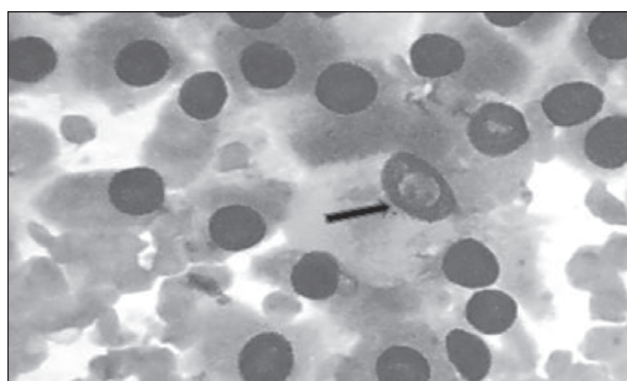


Figure 2. Papillary thyroid carcinoma, intranuclear cytoplasmic inclusions are visible (arrow) (Smear, Giemsa, × 100)

Ultrasound-guided FNA has been found to be superior to palpation-guided FNA due to reduced inadequate sampling and need for repeat biopsy with inadequate sample rates of 14–21 % versus 32–50 %, respectively [17, 18].

False-negative and false-positive rate of thyroid nodule FNA

Evaluation of accuracy of FNA is important due to its clinical implications.

False-negative results mean missed malignancy. False-negative rates generally vary from 1.5 to 11.5 % [19]. Most of the studies report that false-negative rates of FNA for thyroid nodules are less than 5 % [20–22]. However, higher rates (varying from 7.5 to 21 %) have also been published in other study series [23–25].

The false-negative rate is defined as the percentage of patients with benign cytology in whom malignant lesions are later confirmed on post-operative histology after thyroidectomy. The frequency of false-negative cytologic diagnosis depends on the number of patients who subsequently have surgery and histologic review.

Inadequate or improper sampling accounts for some false-negative errors. Nodules smaller than 1 cm may be too small for accurate needle placement, and nodules larger than 4 cm are too large to allow proper sampling from all areas, thereby increasing the likelihood of misdiagnosis.

FNA biopsy of thyroid lymphomas may produce lymphocytes that can be interpreted as Hashimoto's thyroiditis, accounting for a false negative diagnosis. A false positive diagnosis indicates that a patient with a malignant FNA result was found on postsurgical histologic examination to have benign lesions. False-positive rates vary from 0 to 8 % [24, 25].

Hashimoto's thyroiditis is probably the most common cause of false positive cytology. Misclassification of follicular and Hürthle cell adenomas as papillary carcinomas accounts for other errors. False-negative FNA cytology is especially problematic, as it can result in delayed treatment, which may adversely affect patient outcomes [26].

Causes of false diagnoses

It is not rare that interpretive or sampling errors produce false diagnoses also called misdiagnoses [27–29]. Misdiagnoses can be classified into two categories: "specimen problem", including sampling error (tumor cells were not aspirated) or a suboptimal specimen ("scant but adequate sampling" or "preparation artifact"), and "interpretation error", meaning there were overdiagnoses or underdiagnoses by cytologists.

In several studies, the main cause of the false-negative diagnoses was sampling error or specimen problems (86.7 %), while interpretation error led to most of the false-positive diagnoses (80.9 %) [30–32].

Nodule's size is another factor that can produce false FNA results. In comparison to smaller nodules, the false-negative rate of FNAB seems to be higher for malignancy in larger nodules, especially in nodules measuring larger than 4 cm [32].

To reduce the risk of false-negative findings, multiple passes should be performed in various parts of a large nodule or from different nodules. There is a debate in the literature regarding the role of FNA in the diagnosis of large nodules.

Some studies report high false negative results, whereas others note that USG-guided FNA is accurate regardless of nodule size [33].

There was a positive correlation between the nodule size and false negative results. Whereas there is a statistically significant negative correlation between the attendance of cytopathologist and false-negative results [34].

Also, in all the studies regarding this topic, it is evident that an experienced cytopathologist could eliminate most of the false-negative results at the outset.

At the other side, the specimens should be priorly evaluated by cytotechnologist to assess for adequacy of the tissue specimen.

Cytopathologists should re-evaluate their criteria for the identification of adenomatous hyperplasia, thyroiditis and cystic or suspicious lesions to avoid false-positive or false-negative diagnoses.

Diagnostic accuracy

The data of our literature review show that the sensitivity of FNA ranges from 65 to 98 % (mean, 83 %), and specificity ranges from 72 to 100 % (mean, 92 %) [16, 19, 24]. The predictive value of a positive or suspicious cytologic result is approximately 50 % and the overall accuracy rate for cytologic diagnosis varies from 82.5 to 95 % [35, 36].

The studies have shown that the support of ultrasonography (USG) increases the success rate of FNA including specificity and sensitivity [37]. Success of thyroid FNAC depends on skilled aspiration, skilled cytological interpretation and rational analysis of cytological and clinical data. Thyroid FNA in the hands of experienced operators achieves high diagnostic accuracy. To improve accuracy, it is recommended to rebiopsy if cytology is nondiagnostic. In the event that the final result of reaspiration is still insufficient, surgical excision is warranted for most nodules [37].

Evaluation of accuracy of FNA greatly influences the treatment decision. Without other indications, most patients with benign FNAs do not receive surgical resection of thyroid nodules and patients with suspicious or positive for malignancy nodules should go for partial or total thyroidectomy.

Our analysis of the data reveals that FNA provides a good sensitivity, specificity and diagnostic accuracy rate for the evaluation of thyroid nodules, constituting a reliable and effective tool for diagnosis and surgical indication.

FNA guidelines

Guidelines have been published to help improve the adequacy and accuracy of cytology specimens [30]. Current guidelines vary on how to differentiate thyroid nodules into benign or malignant nodules through ultrasound. Recent American Association of Clinical Endocrinologists suggest selection of nodules for FNA on the basis of ultrasound features, whereas the Society of Radiologists in Ultrasound recommends FNA for nodules larger than 1.0 to 1.5 cm in diameter. This issue remains controversial.

Based on the revised ATA guidelines, FNA is recommended in thyroid nodules larger than 5 mm with suspicious ultrasound features in high-risk patients. This guideline recommends that FNA should be performed regardless of lesion size when patients have a history of neck irradiation, a family

history of medullary thyroid cancer or MEN2, extracapsular growth, or metastatic cervical lymph nodes [30]. These last criteria recently are the most used by endocrinologist.

The Bethesda criteria

Terminology of reporting thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC) has varied markedly. Prior to a recently updated cytology classification system for thyroid FNAs, many physicians criticized high false-negative results of thyroid FNAs. Concerns specifically derived from the “indeterminate” category, where rate of malignancy was reported at 40 % [38, 39].

Nowadays, worldwide is used The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) resulted from a conference held at the National Institutes of Health in 2007.

The new Bethesda System for Thyroid Cytopathology offers a 6-category classification that further subdivides the indeterminate category in 3 classes: atypia of undetermined significance (AUS) and follicular lesion of undetermined significance (FLUS); follicular neoplasm; and suspicious for malignancy [40].

This system led to standardization of FNA reports based on six diagnostic categories (DC):

- DC I = nondiagnostic (ND, Bethesda I).
- DC II = benign (Bethesda II).
- DC III = atypia/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS, Bethesda III).
- DC IV = follicular neoplasm/suspicion for a follicular neoplasm (FN/SFN, Bethesda IV).
- DC V = suspicious for malignancy (SM, Bethesda V).
- DC VI = malignant (Bethesda VI) [41].

Each category has an implied cancer risk, which ranges from 0 to 3 % for the “benign” category to virtually 100 % for the “malignant” category. AUS and FLUS have low risk for malignancy, and currently are subjected to molecular testing before surgery.

This new cytologic classification directly implicit the decision making and clinical management of patients with thyroid nodules. Each cytopathological category is risk stratified for malignancy and corresponds to specific recommendations for patient management [42]. In nondiagnostic or benign categories (DC I and II) it is recommended to repeat FNA under ultrasound guidance and clinical follow-up, respectively. For Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance the risk of malignancy is 5–15 % and for this reason it is recommended to repeat FNA. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm cases should go for lobectomy and malignant lesions for near-total or total thyroidectomy.

The routine use of FNA has reduced the number of unnecessary surgical procedures and increased the detection of thyroid cancer at earlier stages [43]. Several studies and literature review analyzing the Bethesda criteria, all concluded that the Bethesda classification system appropriately risk stratified patients preoperatively [43].

Thyroid microcarcinomas

Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is defined by the World Health Organization (WHO) as malignant lesions < 1 cm in size that are found incidentally. These lesions

continue to increase in prevalence worldwide as described by R. Elisei et al. in which microcarcinomas rose from 8% before 1990 to 29 % from 1990 to 2004 [44]. Interestingly, increasing prevalence of thyroid cancer is in large part attributed to increased detection of microcarcinoma [45].

As previous studies had noted, PTCs measuring less than 1 cm in diameter are usually incidental and discounted as false-negative by some pathologists [46]. In fact, in several studies, the most common cause of a false-negative diagnosis by FNA is the presence of an unsampled microcarcinoma in the setting of an adenomatous goiter [47]. Finally, thyroid microcarcinomas have been a recent topic of controversy, especially regarding appropriate management. Traditionally, FNA is recommended for nodules greater than 1 cm due to low risk of malignancy in smaller lesions [48]. However, some of these lesions undergo FNA even if they are measuring less than 1 cm, because of suspicious characteristics on ultrasound or suspicious cervical lymph nodes or in patients with a history of radiation to the head and neck region. Ultrasound-guided FNA is effective in the sampling of thyroid cancers that are 1.0 cm or less. Several studies shows that some of these lesions can be clinically significant and earlier detection correlate with a better prognosis.

A retrospective study using data from 1985–1998 in the American College of Surgeons National Cancer Data base [49] demonstrated that papillary thyroid cancers < 1 cm in size were less aggressive than larger tumors with significantly less chance of recurrence and higher survival rates.

In tumors < 1 cm, there was no difference in recurrence or survival between total thyroidectomy and lobectomy. The opposite result was for tumors > 1 cm where total thyroidectomy, compared to lobectomy, had significantly increased the survival benefit and decreased the risk of recurrence. Thyroid microcarcinoma nowadays are frequently detected at earlier stages but appropriate management of these lesions remains a topic of debate.

Post-operative histology

The final exact diagnosis in the occurrence of thyroid nodules is concluded after partial or total thyroidectomy, through histological examination. Several studies concluded that there is significant discordance between pre-operative cytology and post-operative histology in patients with thyroid nodule [50]. Single cytology sample and even double cytology may miss malignancy 26 and 21 %, respectively [50]. For this reason, a multi-disciplinary approach supported by detailed evidence from history, clinical examination, radiology, and histopathology is required in patients with thyroid nodules.

Discussions

Thyroid diseases are among the most prevalent of medical conditions for this reason it is essential to identify diagnostic tools, especially in the assessment of thyroid nodules. The critical issue in the management of patients with thyroid nodules is to find a way to distinguish preoperatively benign nodules (> 90 %) from cancers [51].

Thyroid FNA biopsy is the most accurate test for determining malignancy, and is an integral part of current thyroid nodule evaluation. FNA has a low false-negative rate for diagnosis of thyroid malignancy; however, controversy exists

regarding the accuracy of FNA for nodules smaller than 1 cm or greater than 4 cm. Before 2007 when the The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [40] was published, there was no standard classification and no application of cytological reporting of thyroid nodule FNA results. The Bethesda system classifies the cytological results into 6 categories and presents their respective malignancy rates and approaches to treatment. Since its publication, several centers in different countries have applied the Bethesda classification system to their population, reporting a correlation between their cytological findings and malignancy rates in each category [52]. According to these new criteria, it is recommended that nondiagnostic nodules should be submitted to a second FNA at an appropriate interval. In a series of studies, the malignancy rate obtained in the nondiagnostic category varies from 10–35 %, with 67 % of the cases being microcarcinomas. Clinical follow-up is recommended for nodules classified as benign (Bethesda II) and if significant growth or sonographic changes are observed, another FNA should be performed. According to The Bethesda System, AUS/FLUS nodules (Bethesda III) should be submitted to another FNA after an adequate interval. The majority of them are reclassified into another category after the second FNA and surgical treatment is also recommended. In agreement with the literature AUS/FLUS nodules were reclassified as benign after a second FNA in 42.7–73.1 % of cases, which allows a clinical follow-up approach instead of a surgical procedure.

Conclusions

The accurate diagnosis of thyroid nodules continues to challenge physicians managing patients with thyroid disease.

FNAB is a fast and cost-effective method to evaluate thyroid nodules preoperatively. It is widely recognized as a valuable method in distinguishing neoplastic from non-neoplastic nodules and in identifying patients in need of thyroid surgery.

Nowadays, FNAB is recommended as the first diagnostic test to evaluate thyroid nodules.

This minimally invasive and cost-effective technique is extremely useful in identifying a substantial proportion of thyroid nodules as benign and reducing unnecessary surgery for patients with benign disease.

At the other side, FNAB is a cheap and reliable diagnostic tool used in the selection of candidates for thyroid surgery and preoperative diagnosis of thyroid carcinomas.

The last ATA guidelines recommend that even thyroid microadenomas should be sampled in FNA in the presence of suspicious ultrasound features.

New Bethesda system has been used to classify thyroid cytology in 6 categories besides presenting malignancy rates and respective approaches.

Several studies evaluating the cytologic-histologic correlation for thyroid diseases concluded that post-operative histology findings can be frequently discordant to pre-operative FNAB but it is important to underline that misdiagnosis can be reduced at maximum and high diagnostic accuracy of FNAB can be archived in the hands of experienced histopathologist.

References

1. Kavanagh J., McVeigh N., McCarthy E., Bennett K., Beddy P. *Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules: factors affecting diagnostic outcomes and confounding variables. Acta Radiol.* 2017. 58(3). 301–306. doi: 10.1177/0284185116654331.
2. Varshney R., Forest V.I., Zawawi F., Rochon L., Hier M.P., Mlynarek A., Tamilia M., Payne R.J. *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: does size matter? Am. J. Otolaryngol.* 2014. 35(3). 373–376. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.12.005.
3. Wong R., Farrell S.G., Grossmann M. *Thyroid nodules: diagnosis and management. Med. J. Aust.* 2018. 209(2). 92–98. doi: 10.5694/mja17.01204.
4. Durante C., Grani G., Lamartina L., Filetti S., Mandel S.J., Cooper D.S. *The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA.* 2018. 319(9). 914–924. doi: 10.1001/jama.2018.0898.
5. Singh Ospina N., Iñiguez-Ariza N.M., Castro M.R. *Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. BMJ.* 2020. 368. 16670. doi: 10.1136/bmj.16670.
6. Cordes M., Schmidkonz C., Horstrup K., Weppeler M., Kuwert T. *Fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. Nuklearmedizin.* 2018. 57(6). 211–215. doi: 10.3413/Nukmed-0981-18-06.
7. Jack G.A., Sternberg S.B., Aronson M.D., Mukamal K.J., Oshin A., Hennessey J.V. *Nondiagnostic Fine-Needle Aspiration Biopsies of Thyroid Nodules: Outcomes and Determinants. Thyroid.* 2020. 30(7). 992–998. doi: 10.1089/thy.2019.0140.
8. 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.
9. Choe J., Baek J.H., Park H.S., Choi Y.J., Lee J.H. *Core needle biopsy of thyroid nodules: outcomes and safety from a large single-center single-operator study. Acta Radiol.* 2018. 59(8). 924–931. doi: 10.1177/0284185117741916.
10. Mais D.D., Crothers B.A., Davey D.D., Natale K.E., Nayar R., Souers R.J., Blond B.J. et al. *Trends in Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology Practices: Results From a College of American Pathologists 2016 Practice Survey. Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019. 143(11). 1364–1372. doi: 10.5858/arpa.2018-0429-CP.
11. Alvarado-Santiago M., Alvarez-Valentin D., Ruiz-Bermudez O., Gonzalez-Sepulveda L., Allende-Vigo M., Santiago-Rodriguez E., Rivas-Tumanyan S. *Fine-Needle Thyroid Aspiration Biopsy: Clinical Experience at the Endocrinology Clinics of the University Hospital of Puerto Rico. P. R. Health Sci. J.* 2017. 36(1). 5–10. PMID: 28266693; PMCID: PMC5624044.
12. Crothers B.A., Darragh T.M., Tambouret R.H., Nayar R., Barkan G.A., Zhao C., Booth C.N. et al. *Trends in Cervical Cytology Screening and Reporting Practices: Results From the College of American Pathologists 2011 PAP Education Supplemental Questionnaire. Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016. 140(1). 13–21. doi: 10.5858/arpa.2015-0004-CP.
13. Padmanabhan V., Barkan G.A., Tabatabai L., Souers R., Nayar R., Crothers B.A. *Touch imprint (TI) cytology of needle core biopsies (NCB) in pathology laboratories: A practice survey of participants in the College of American Pathologists (CAP) Non Gynecologic Cytopathology (NGC) Education Program. Diagn. Cytopathol.* 2019. 47(3). 149–155. doi: 10.1002/dc.24023.

14. Gürkan Dumlu E., Kiyak G., Bozkurt B., Tokaç M., Polat B., Cakir B., Güler G., Kiliç M. Correlation of thyroid fine-needle aspiration with final histopathology: a case series. *Minerva Chir.* 2013. 68(2). 191-197. PMID: 23612233.
15. Ha S.M., Kim J.K., Baek J.H. Detection of Malignancy Among Suspicious Thyroid Nodules < 1cm on Ultrasound with Various Thyroid Image Reporting and Data Systems. *Thyroid.* 2017. 27(10). 1307-1315. doi: 10.1089/thy.2017.0034.
16. Jackson B.S. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: Review of current guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2018. 97(50). e13634. doi: 10.1097/MD.00000000000013634.
17. Cesur M., Corapcioglu D., Bulut S., Gursay A., Yilmaz A.E., Erdogan N., Kamel N. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid.* 2006. 16(6). 555-561. doi: 10.1089/thy.2006.16.555.
18. Robitschek J., Straub M., Wirtz E., Klem C., Sniezek J. Diagnostic efficacy of surgeon-performed ultrasound-guided fine needle aspiration: a randomized controlled trial. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010. 142(3). 306-309. doi: 10.1016/j.otohns.2009.11.011.
19. Giuffrida D., Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am. J. Med.* 1995. 99(6). 642-650. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80252-6.
20. Bakhos R., Selvaggi S.M., DeJong S., Gordon D.L., Pitale S.U., Herrmann M., Wojcik E.M. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn. Cytopathol.* 2000. 23(4). 233-237. doi: 10.1002/1097-0339(200010)23:4<233::aid-d-c3>3.0.co;2-l.
21. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., Mazzucchelli L., Baloch Z.W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012. 56(4). 333-339. doi: 10.1159/000339959.
22. Gul K., Ersoy R., Dirikoc A., Korukluoglu B., Ersoy P.E., Aydin R., Ugras S.N. et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine.* 2009. 36(3). 464-472. doi: 10.1007/s12020-009-9262-3.
23. Mekel M., Gilshtein H., Al-Kurd A., Bishara B., Krausz M.M., Freund H.R., Kluger Y. et al. Negative Fine-Needle Aspiration in Patients with Goiter: Should We Doubt It? *World J. Surg.* 2016. 40(1). 124-128. doi: 10.1007/s00268-015-3216-0.
24. Wu H.H., Jones J.N., Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn. Cytopathol.* 2006 Feb. 34(2). 93-96. doi: 10.1002/dc.20389. PMID: 16514671.
25. Lee Y.H., Lee N.J., Kim J.H., Suh S.I., Kim T.K., Song J.J. Sonographically guided fine needle aspiration of thyroid nodule: discrepancies between cytologic and histopathologic findings. *J. Clin. Ultrasound.* 2008 Jan. 36(1). 6-11. doi: 10.1002/jcu.20412. PMID: 17924577.
26. Deng D., Chen X., Wang H., Wu H. Typical manifestations of Hürthle cell adenoma of the thyroid on contrast-enhanced CT: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019. 98(22). e15866. doi: 10.1097/MD.00000000000015866.
27. Bohacek L., Milas M., Mitchell J., Siperstein A., Berber E. Diagnostic accuracy of surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann. Surg. Oncol.* 2012. 19(1). 45-51. doi: 10.1245/s10434-011-1807-z.
28. Lew J.I., Snyder R.A., Sanchez Y.M., Solorzano C.C. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2011. 213(1). 188-194; discussion 194-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.029.
29. Richmond B.K., Judhan R., Chong B., Ubert A., Abu-Rahma Z., Mangano W., Thompson S. False-negative results with the Bethesda System of reporting thyroid cytopathology: predictors of malignancy in thyroid nodules classified as benign by cytopathologic evaluation. *Am. Surg.* 2014. 80(8). 811-816. PMID: 25105404; PMCID: PMC4476287.
30. Gharib H., Papini E., Paschke R., Duick D.S., Valcavi R., Hegedüs L., Vitti P. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J. Endocrinol. Invest.* 2010. 33(Suppl. 5). 51-56. PMID: 20543551.
31. Zhu Y., Song Y., Xu G., Fan Z., Ren W. Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review. *Diagn. Pathol.* 2020, Jan 3. 15(1). 1. doi: 10.1186/s13000-019-0924-z. PMID: 31900180; PMCID: PMC6942345.
32. McCoy K.L., Jabbour N., Ogilvie J.B., Ohori N.P., Carty S.E., Yim J.M. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4cm in size. *Surgery.* 2007. 142(6). 837-844. https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.08.012.
33. Porterfield J.R. Jr, Grant C.S., Dean D.S., Thompson G.B., Farley D.R., Richards M.L., Reading C.C. et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery.* 2008. 144(6). 963-968; discussion 968-9. doi: 10.1016/j.surg.2008.09.006.
34. Agcaoglu O., Aksakal N., Ozcinar B., Sarici I.S., Ercan G., Kucukyilmaz M., Yanar F. et al. Factors that affect the false-negative outcomes of fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *Int. J. Endocrinol.* 2013. 2013. 126084. doi: 10.1155/2013/126084.
35. Malheiros D.C., Canberk S., Poller D.N., Schmitt F. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results. *Cytopathology.* 2018. 29(5). 407-417. doi: 10.1111/cyt.12575.
36. Erkinuresin T., Demirci H. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis (Berl.).* 2020. 7(1). 61-66. doi: 10.1515/dx-2019-0039.
37. Dean D.S., Gharib H. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. 2015, Apr 26. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K. et al., editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905400.
38. Ogilvie J.B., Piatigorsky E.J., Clark O.H. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv. Surg.* 2006. 40. 223-238. doi: 10.1016/j.yasu.2006.06.003. PMID: 17163105.
39. Banks N.D., Kowalski J., Tsai H.L., Somervell H., Tufano R., Dackiw A.P., Marohn M.R. et al. A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid.* 2008. 18(9). 933-941. doi: 10.1089/thy.2008.0108. PMID: 18788917.
40. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009. 132. 658-665. doi: 10.1309/AJCPHLMWMI3JV4LA.
41. Cibas E.S., Sanchez M.A. The National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state-of-the-science conference: inspiration for a uniform terminology linked to management guidelines. *Cancer.* 2008. 114(2). 71-73. doi: 10.1002/cncr.23343. PMID: 18300233.
42. Baloch Z.W., Cibas E.S., Clark D.P., Layfield L.J., Ljung B.M., Pitman M.B., Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal.* 2008. 5. 6. doi: 10.1186/1742-6413-5-6.

43. Hambleton C., Kandil E. *Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration*. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013. 6(6). 413-422. PMID: 23844264; PMCID: PMC3703111.
44. Elisei R., Molinaro E., Agate L., Bottici V., Masserini L., Ceccarelli C., Lippi F. et al. *Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(4). 1516-1527. doi: 10.1210/jc.2009-1536.
45. Ito Y., Miyauchi A., Inoue H., Fukushima M., Kihara M., Higashiyama T., Tomoda C. et al. *An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients*. *World J. Surg.* 2010 Jan. 34(1). 28-35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0. PMID: 20020290.
46. Mehanna R., Murphy M., McCarthy J., O'Leary G., Tuthill A., Murphy M.S., Sheahan P. *False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma*. *Laryngoscope*. 2013. 123(5). 1305-1309. doi: 10.1002/lary.23861.
47. Pinchot S.N., Al-Wagih H., Schaefer S., Sippel R., Chen H. *Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger*. *Arch. Surg.* 2009. 144(7). 649-655. doi: 10.1001/archsurg.2009.116.
48. Rosen J.E., Stone M.D. *Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule*. *J. Surg. Oncol.* 2006, Dec 15. 94(8). 649-661. doi: 10.1002/jso.20701. PMID: 17131409.
49. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Ko C.Y., Stewart A.K., Winchester D.P., Talamonti M.S., Sturgeon C. *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer*. *Ann. Surg.* 2007. 246(3). 375-381. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
50. Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C., Wang H., Kebebew E., Steward D.L., Zeiger M.A. et al. *A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology*. *Thyroid*. 2011 Mar. 21(3). 243-251. doi: 10.1089/thy.2010.0243.
51. 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). 117-125. doi: 10.1002/cncy.20195.
52. Mufti S.T., Molah R. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a five-year retrospective review of one center experience*. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2012 Jun. 6(2). 159-173. doi: 10.12816/0005991.

Received 15.04.2021

Revised 11.05.2021

Accepted 02.06.2021 ■

Information about authors

Xhardo E., MD, Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; e-mail: xhardo.elona@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6811-5520>.

Xhemalaj D., MD, Pathology Department, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; <https://orcid.org/0000-0002-2282-1606>.

Agaci F., Professor of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

Kapiszyz P., MD, Division of pulmonary diseases, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; <https://orcid.org/0000-0002-7296-404X>.

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.

Xhardo E., Xhemalaj D., Agaci F., Kapiszyz P.

Університетська лікарня «Shefqet Ndroqi», м. Тирана, Албанія

Роль тонкоголкової аспіраційної біопсії та гістологічного дослідження в оцінці вузлів щитоподібної залози

Резюме. Вузли щитоподібної залози становлять вагому проблему і в основному не мають онкологічної характеристики. Таким чином, вони здебільшого не потребують хірургічного лікування. Ризик малігнізації перебуває в межах від 5 до 15 %. Етапи діагностики злоякісної пухлини повинні включати ретельну клінічну оцінку, лабораторні дослідження, ультразвукове дослідження щитоподібної залози та тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ). ТАПБ є найважливішим діагностичним інструментом при оцінці вузлів щитоподібної залози. Сьогодні вона розглядається як золотий стандарт діагностики злоякісних новоутворень при раку щитоподібної залози. В огляді автори оцінюють роль ТАПБ та можливості цитологічного дослідження в оцінці вузлів щитоподібної залози. Результати ТАПБ класифікуються як діагностичні (задовільні) або недіагностичні (незадовільні). Незадовільні результати (5–10 %) є наслідком міжклітинних зразків, зазвичай спричинених кістозною рідиною, кров'янистими мазками або неоптимальною підготовкою. Діагностичні мазки зазвичай класифікують на доброякісні, невизначені або злоякісні. Доброякісна цитологія (60–70 %) є негативною для злоякісної пухлини і включає кісти, колоїдний вузол або тиреоїдит Хашимото. Злоякісна цитологія (5 %) майже завжди є позитивною для злоякісної пухлини і містить первинні пухлини щитоподібної залози або нетиреоїдні метастатичні раки. Невизначені або підозрілі зразки (10–20 %) включа-

ють атипові зміни, клітини Хартла або фолікулярні новоутворення. Нова цитологічна класифікація Bethesda включає класифікацію шести категорій факторів ризику. З огляду на зростаючу у всьому світі кількість захворювань на мікроаденоми щитоподібної залози останнім часом рекомендується здійснювати ТАПБ за допомогою УЗД навіть при невеликих (< 1 см) вузлах, якщо вони співвідносяться з підозрілими ультразвуковими ознаками або підозрілими лімфатичними вузлами ший. ТАПБ — це доступний та надійний діагностичний інструмент, що може бути використаний при відборі пацієнтів на операцію та передопераційну діагностику карцином щитоподібної залози. Автори дійшли висновку, що ТАПБ є золотим стандартом при оцінці вузлів щитоподібної залози і може запобігти багатьом непотрібним операціям. Хибнонегативна цитологія залишається проблемою для клініцистів, які лікують пацієнтів із вузлами щитоподібної залози. Післяопераційна гістологія дає остаточний діагноз. Дослідження підтверджують, що вона має суттєві розбіжності між передопераційною цитологією та післяопераційною гістологією в пацієнтів із вузлами щитоподібної залози. Цитопатологи повинні уточнити свої критерії для виявлення аденоматозної гіперплазії, тиреоїдиту, кістозних уражень або підозрілих вузлів щитоподібної залози, щоб уникнути помилкового діагнозу.

Ключові слова: вузли щитоподібної залози; тонкоголково аспіраційна пункційна біопсія; цитологічне дослідження; огляд

КЛИМОНА

твій вектор МЕНОПОЗИТИВУ

Ефективна корекція
симптомокомплексу менопаузальних розладів

Зниження ризику виникнення
менопаузального метаболічного синдрому

Профілактика старіння і
менопаузального остеопорозу



Негормональна
формула для жінок



Рослинний тканеселективний модулятор рецепторів естрогену

Рекомендації щодо застосування: додаткове джерело біологічно активних речовин, альфа-ліпоевої кислоти та вітаміну D3; сприяє загальному зміцненню організму жінок при клімактеричному синдромі, покращенню функціонування нервової та серцево-судинної системи, має м'які заспокійливі властивості. **Склад на одну капсулу масою 400 мг:** альфа-ліпоева кислота – 100 мг, екстракт шишок хмелю – 100 мг, крохмаль картопляний – 96 мг, екстракт кореня дикого ямсу (діоскореї) – 70 мг, екстракт кореневища циміцифуги – 30 мг, кальцію стеарат – 4 мг, вітамін D3 – 5 мкг. **Рекомендовано приймати:** жінкам по 1 капсулі на добу після вживання їжі. Не перевищувати рекомендовану добову норму вживання. Курс прийому – 2-3 місяці. При необхідності курс можна повторювати кілька разів на рік. За призначенням лікаря добова доза і курс прийому можуть бути змінені. Перед застосуванням необхідна консультація лікаря. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів, діти, вагітні, жінки, що годують немовля (період лактації), естрогензалежні гіперпроліферативні процеси. **Форма випуску:** капсули 400 мг № 60 у банці. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протокол випробувань харчової продукції № 8/2992 від 20 листопада 2019 р. Інформація призначена для медичних фахівців. Більш повна інформація представлена в інструкції із застосування.

Виробник: ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна, м. Харків, вул. Юр'ївська, 17. Тел./факс: +380 57 717-73-96. www.farmakom.ua

УДК 616.379-008.64:618.173-078:577.175.6.088.6

Паньків В.І.

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

Переваги й потенційні можливості застосування альфа-ліпоєвої кислоти в комплексі з фітоестрогенами й фітопрогестеронами на тлі дебюту цукрового діабету 2-го типу в перименопаузі

Резюме. Близько 10 % населення планети становлять жінки в менопаузі. Даний період збігається з найбільш активною соціальною і професійною діяльністю практично кожної жінки. Сучасні підходи до лікування й профілактики менопаузальних порушень ґрунтуються на таких принципах: зміна способу життя, застосування менопаузальної гормональної терапії, використання негормональної терапії (препаратів з гормоноподібною дією, фітоестрогенів, седативних засобів, транквілізаторів, антидепресантів), немедикаментозні методи корекції. Серед засобів негормональної терапії менопаузальних пацієнток добре досліджені фітоестрогени — селективні модулятори рецепторів естрогенів рослинного походження, які за структурою близькі до ендогенних естрогенів. Завдяки своїй слабкій естрогенній дії вони зменшують ступінь тяжкості клімактеричного синдрому, не впливаючи при цьому на проліферативні процеси в ендометрії. Одним з таких препаратів є Климона®, що містить біологічно активні компоненти рослинного походження (шишки хмелю, корінь цимицифуги, корінь діоскореї, вітамін D, α -ліпоєва кислота), які довели свою ефективність у полегшенні проявів менопаузи й зменшенні менопаузального метаболічного синдрому. Основні переваги α -ліпоєвої кислоти в комплексі з фітоестрогенами й фітопрогестеронами на тлі дебюту ЦД 2-го типу в перименопаузі: можливість зменшення дози кожного з інгредієнтів порівняно з їх стандартним дозуванням у рамках монотерапії при досягненні еквівалентного ефекту; можливість розширення терапевтичного спектра й показань до застосування; зменшення поліпрагмазії при збереженні або підвищенні ефективності лікування; можливість проведення ефективного амбулаторного лікування й максимального досягнення комплаєнсу; можливість збереження в процесі лікування повноцінних соціальних функцій.

Ключові слова: менопауза; фітоестрогени; α -ліпоєва кислота; Климона

Відомо, що порушення вуглеводного обміну чітко демонструють гендерну специфіку. У жінок вони трапляються частіше, мають тяжчий перебіг і несприятливий прогноз. Особливу увагу у зв'язку з цим привертають специфічні для статі аспекти патогенетичних змін у системі «ожиріння — інсулін — глюкоза», зумовлені впливом статевих гормонів. Упродовж тривалого часу загальноприйнятою була позиція, згідно з якою естро-

гени в жінок мають протективну дію, а андрогени — негативну. З іншого боку, накопичуються дані, що естрогени як у жінок, так і в чоловіків можуть справляти не лише позитивний, але й негативний вплив на метаболічні параметри [1].

Встановлено низку механізмів, що пов'язують естрадіол з підвищеною чутливістю до інсуліну в жінок. Зокрема, 17-бета-етиніл-естрадіол запобігає

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

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

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

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

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

аккумуляції жиру за допомогою супресії ліпогенезу, у тому числі в печінці, і активації ліполізу; у скелетних м'язах естрадіол посилює утилізацію глюкози, модулюючи експресію транспортерів глюкози GLUT4 [2]. Описано прямі протекторні ефекти естрогенів щодо підшлункової залози, їх здатність знижувати чутливість до глюкагону й вираженість його секреції, що, у свою чергу, зменшує глюкагон-індуковану гіперглікемію [3].

Класична концепція менопаузи ґрунтується на тому, що в цьому періоді на тлі естрогенної недостатності організм жінки особливо вразливий щодо прогресування атерогенезу, артеріальної гіпертензії, порушень ліпідного, вуглеводного обміну, ожиріння і коагуляційного гомеостазу [4–6]. З іншого боку, на думку F. Lizcano і G. Guzmán [7], уявлення про домінуюче значення естрогенів у розвитку метаболічних захворювань під час менопаузи видається суперечливим, можливо, ключем до проблеми слугує порушений обмін андрогенів; аналогічної думки дотримуються J.S. Brand і Y.T. van der Schouw [8].

С. Kim і співавт. [9] при вивченні восьми проспективних обсерваційних досліджень у жінок дійшли висновку, що в жінок рівень естрадіолу асоційований із серцево-судинним ризиком. Автори вважають, що механізм дії статевих гормонів, зокрема естрадіолу, може бути опосередкований геномними й негеномними ефектами, впливом на загальноприйнятті й інші, менш вивчені, фактори ризику. Передбачається, що дія естрогенів на судини, принаймні частково, залежить від вираженості атеросклерозу. Так, встановлено, що експресія рецепторів до естрадіолу значно знижена у вогнищах атеротромбозу, у зв'язку з чим прямі ефекти естрогенів, залежні від їх впливу на рецептори, у таких артеріях будуть проявлятися меншою мірою. Думку про можливість різноспрямованих ефектів естрадіолу залежно від ступеня атеросклеротичного ураження судин поділяють також інші автори [10]. З огляду на тісний патогенетичний зв'язок ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності (ІР), можна припускати внесок описаних механізмів і в розвиток порушень вуглеводного обміну.

Близько 10 % населення планети становлять жінки в періоді менопаузи. Щороку чисельність цієї категорії збільшується ще на 25 млн осіб. За прогнозами ВООЗ, до 2030 року в періоді менопаузи перебуватиме 1,2 млрд жіночого населення в усьому світі [11]. Середній вік природної менопаузи в розвинених країнах становить 51,5 року, в Україні — 49,3 року [12].

Період природної менопаузи збігається з найбільш активною соціальною і професійною діяльністю практично кожної жінки. При цьому в 10–15 % жінок відзначаються нейропсихічні симптоми: дратівливість, плаксивість, безсоння, зниження настрою, інтенсивний біль голови, депресивні стани, конфліктність вдома, на роботі, агресивність, нетерпимість, порушення пам'яті (за рахунок зниження концентрації уваги), недовірливість [13]. Крім того, у деяких жінок відзначаються вестибулярні порушення: запаморочення, з нудотою, шумом у вухах, втратою рівноваги, падіннями.

Ці стани можуть супроводжуватися короткочасною втратою свідомості з падіннями, ударами й іншими травмами. Слід вказати і на дієцефальні симптоми, що імітують дієцефальні симпатоадреналові кризи. Вони розпочинаються частіше вночі або ввечері із серцебиття, підвищення артеріального тиску, зміни кольору шкіри (блідість шкіри обличчя й кінцівок), різкої слабості, відчуття замирання й зупинки серця, страху смерті. Симптоми супроводжуються ознобом, тремором, запамороченням, пітливістю. Напад триває від декількох до 20 хвилин, минає самостійно, змінюється поліурією, ознобом [14–16].

До особливостей перебігу клімактеричного періоду при цукровому діабеті (ЦД) порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку насамперед належить більш раннє настання менопаузи. У жінок із ЦД 2-го типу початок клімактерію припадає на 43–47 років, а менопауза настає в 46–50 років. У 56 % жінок, хворих на ЦД 2-го типу, у віці 50–54 років менопауза настає протягом 6–12 місяців після дебюту захворювання [17].

Для частини жінок із ЦД 2-го типу в перименопаузі характерна відносна гіперандрогенія, обумовлена складними механізмами розвитку гіперінсулінемії й ІР. Це пов'язано з тим, що гіперінсулінемія призводить до зниження продукції глобуліну, що зв'язує статеві гормони, у печінці й підвищення синтезу андрогенів яєчниками [18].

Вазомоторні симптоми клімактеричного синдрому у 80–90 % жінок із ЦД 2-го типу виражені слабо, і на перший план, як правило, виходять скарги психоемоційного характеру. На друге місце за значимістю у хворих на ЦД 2-го типу виходять порушення з боку серцево-судинної системи (70 %), в основі яких лежать дефіцит естрогенів, ІР, гіперінсулінемія, гіперандрогенія і гіпертригліцеридемія [19].

Сучасні підходи до лікування й профілактики клімактеричних порушень побудовані на таких принципах [20]: зміна способу життя (відмова від куріння, збільшення фізичної активності тощо); застосування менопаузальної гормональної терапії; використання негормональних препаратів (зокрема, рослинних засобів — фітоестрогенів), седативних засобів, транквілізаторів, антидепресантів; немедикаментозних методів корекції (психотерапія, клімато-, бальнео-, таласотерапія, акупунктура тощо).

Серед засобів негормональної терапії менопаузальних пацієнток дослідженими є натуральні препарати — фітоестрогени/фітогормони. Фітоестрогени — це селективні модулятори рецепторів естрогенів рослинного походження, які за структурою близькі до ендогенних естрогенів і є нестероїдними речовинами класу поліфенольних сполук [21]. До фітоестрогенів належать такі класи хімічних сполук, як флавонони, ізофлавонони, лігнани, куместани. Майже всі ці речовини мають одну характерну особливість — дифенольне кільце, що робить їх схожими за просторовою структурою на 17 β -естрадіол [22].

Установлено, що фітоестрогени справляють вплив на продукцію, метаболізм і біологічну активність статевих гормонів і внутрішньоклітинних фермен-

тів — ароматаз, які регулюють позагонадне утворення гормонів. Завдяки своїй слабкій естрогенній дії вони зменшують тяжкість перебігу клімактеричного синдрому, не впливаючи при цьому на проліферативні процеси в ендометрії [23].

У нативній формі фітоестрогени не дають біологічних ефектів, але після перорального прийому в кишечнику під впливом мікрофлори глікозиди гідролізуються й розпадаються на цукристу частину і нецукристий компонент, так званий аглікон, що виявляє естрогенну активність [24]. Фітоестрогени безпечні з точки зору надлишкової проліферації і не потребують прогестагенного прикриття: низька спорідненість до естрогенних рецепторів типу не дозволяє фітоестрогенам проявити проліферативний ефект [25].

Крім того, фітоестрогени стимулюють у печінці продукцію глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, а це призводить до зниження біологічної доступності не тільки естрогенів, але й андрогенів, відносний надлишок яких у постменопаузі є несприятливим з позицій кардіологічного ризику й ризику метаболічного синдрому. Зв'язуючись з рецепторами естрогенів, фітоестрогени блокують взаємодію з рецептором ендогенного естрадіолу. Отже, будучи набагато слабшими функціонально за естрадіол, фітоестрогени мають антиестрогенну або естрогенну дію за умов відповідно вищої або нижчої естрогенної насиченості, і саме це дозволяє віднести їх до групи природних селективних модуляторів рецепторів естрогенів [26].

Механізм дії фітоестрогенів на вазомоторну симптоматику клімактеричного синдрому до кінця не з'ясований: найвірогіднішим поясненням є їхній вплив на естрогенові рецептори структур головного мозку [27]. Доклінічні й клінічні дослідження продемонстрували покращання ліпідного профілю плазми на тлі прийому фітоестрогенів, а також пригнічення процесу окиснення ліпопротеїнів низької щільності. Зниження рівня холестеролу спостерігається при застосуванні 30–40 мг фітоестрогенів на добу [28]. Також продемонстровано зменшення ригідності артеріальної стінки при лікуванні фітоестрогенами жінок у постменопаузальному періоді.

Результати дослідження за участю понад 200 тисяч жінок віком від 50 до 74 років підтверджують, що більше половини з них використовували альтернативні методи терапії для полегшення симптомів менопаузи. При цьому більшість віддали перевагу саме засобам рослинного походження. Так, 43,8 % учасниць використовували фітоестрогени й були задоволені обраним методом лікування щодо зменшення вираженості проявів симптомів менопаузи [29, 30].

При використанні фітоестрогенів не спостерігається токсичних ефектів, тому їх прийом вважається відносно безпечним методом лікування.

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) — природний коензим мітохондрій мультиензимного комплексу, що каталізує окисне декарбоксилювання α -кетокислот, таких як піруват і α -кетоглутарат. АЛК, або 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота, уперше була виділена в 1951 році

як кофермент у циклі трикарбонових кислот. Ця сполука належить до ліпоамідів, функціонує як кофактор у мультиферментних комплексах, що каталізують окислювальне декарбоксилювання таких α -кислот, як піруват, α -кетоглутарат [31]. АЛК є потужним антиоксидантом, що визначає можливість її терапевтичного використання [32].

АЛК має подвійну антиоксидантну дію: підвищує внутрішньоклітинний рівень антиоксидантів (глутатіон, вітаміни Е, С), а також безпосередньо нейтралізує вільні радикали. За даними проведених досліджень доведена здатність АЛК запобігати ІР, що може бути пов'язане зі стимуляцією аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази й адипонектину в білій жировій тканині, а також із послабленням впливу моноцитарного хемотаксичного протеїну 1 і фактора некрозу пухлини α [33]. Крім цього, АЛК справляє позитивний вплив на жировий і вуглеводний види обміну. Такий її ефект обумовлений гальмуванням синтезу холестерину; пригніченням вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини й прискоренням їх окиснення; посиленням захвату й утилізації глюкози клітиною за рахунок активації глюкозних транспортерів і внутрішньоклітинного транспорту глюкози; підвищенням чутливості клітинних рецепторів до інсуліну [34].

Докази зазначених ефектів АЛК були отримані у великій кількості експериментальних і клінічних досліджень. **Встановлено, що в пацієнтів з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози лікування АЛК протягом двох тижнів обумовило зниження рівня вільних жирних кислот, тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності.** Крім того, одночасно зі зменшенням печінкового ліпогенезу була виявлена здатність АЛК стимулювати β -окиснення жирних кислот [35]. У проспективному дослідженні А. Окановіч і співавт. [33] був виявлений вплив АЛК на зниження маси тіла й контроль рівня загального холестерину, тригліцеридів і глюкози крові в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2-го типу. Ще в одному дослідженні статистично значуще середнє зниження маси тіла (на 1,27 кг) відбувалось на тлі терапії АЛК порівняно з групою плацебо. Встановлено значну загальну середню різницю ІМТ ($-0,43 \text{ кг/м}^2$) між групами АЛК і плацебо [36].

Проведені дослідження підтверджують терапевтичний потенціал застосування АЛК у комплексі з фітоестрогенами й фітопрогестеронами на тлі дебюту ЦД 2-го типу в перименопаузі [37, 38]. Використання її для метаболічної корекції сприяє посиленню розпаду ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності, знижує синтез тригліцеридів і посилює утворення ліпопротеїнів високої щільності; підвищує чутливість рецепторів до інсуліну й утилізацію глюкози. У плані нейросудинної корекції: коригує вироблення гормонів, зменшує дратівливість, збудливість, напруженість, нормалізує фази сну, знижує рівень тривожності, підвищує стійкість до стресів, відновлює природний баланс нервової системи, коригує психоемоційні розлади.

Основні переваги АЛК у комплексі з фітоестрогенами й фітопрогестеронами на тлі дебюту ЦД 2-го типу в перименопаузі:

- можливість зменшення дози кожного інгредієнта порівняно з їх стандартним дозуванням у рамках монотерапії при досягненні еквівалентного ефекту;
- можливість розширення терапевтичного спектра й показань до застосування;
- зменшення поліпрагмазії при збереженні або підвищенні ефективності лікування;
- можливість проведення ефективного амбулаторного лікування й максимального досягнення компенсації;
- можливість збереження в процесі лікування повноцінного соціального функціонування.

З огляду на вищезазначені можливості використання в терапії менопаузальних розладів засобів, що містять фітоестрогени, а також АЛК як компонента терапії ЦД 2-го типу актуальною є поява на фармацевтичному ринку України негормонального засобу Климона (ТОВ ФТФ «Фармаком», Україна) у формі капсул 0,4 г. Даний засіб містить АЛК 100,0 мг, екстракт шишок хмелю 100,0 мг, екстракт кореня дикого ямсу (діоскореї) 70,0 мг, екстракт кореневища цимицифуги 30,0 мг і вітамін D₃ 5,0 мкг. Будучи джерелом біологічно активних речовин, АЛК і вітамін D₃, Климона сприяє загальному зміцненню жіночого організму в період менопаузи, покращує функціонування нервової і серцево-судинної систем, має м'які заспокійливі властивості. Засіб може застосовуватися з метою зниження проявів і вираженості клімактеричних розладів (дратівливість, астеничні стани, різкі зміни настрою, порушення сну, нічна пітливість), як профілактика процесів старіння й менопаузального остеопорозу, а також на тлі дебюту ЦД 2-го типу в перименопаузі.

Альфа-ліпоева кислота посідає важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну клітини, сприяє зменшенню концентрації глюкози в крові, що знижує ризик розвитку цукрового діабету, позитивно впливає на ліпідний профіль. АЛК є потужним ендегенним і екзогенним антиоксидантом, знижує підвищений ризик окисного пошкодження клітин, що уповільнює їх залежне від віку старіння. АЛК позитивно впливає на роботу мозку, покращує пам'ять, настрій і пізнавальні функції, оптимізує функцію печінки.

Корінь цимицифуги проявляє естрогеноподібні властивості без стимулювання проліферації тканини матки й молочних залоз. У гінекологічній практиці екстракт кореня цимицифуги застосовують для зняття болю в період менопаузи і передменструального синдрому, при рясних менструаціях, дисменореї (у тому числі альгодисменореї). Цимицифуга полегшує прояви клімактеричного синдрому в перименопаузальному періоді. Містить фенольні сполуки, камедь, тритерпенові глікозиди, ізофлавоон, ефірну олію, кислоти ароматичного ряду (саліцилової й ізофорулової), таніни, фітоестрогени, органічні кислоти, фітостерини, каротин, а також декілька мінералів (селен, магній, кальцій, залізо).

Корінь діоскореї сприятливо впливає на весь організм, покращує самопочуття, допомагає при клімактеричному й передменструальному синдромах, м'яко

розслабляє гладку мускулатуру матки, знімає головний біль і втоми. Активна речовина діоскореї — діосгенін — впливає на всю ендокринну систему й сприяє загальному оздоровленню жіночого організму.

Вітамін D відіграє ключову роль у кальцієво-фосфорному обміні і впливає на мінеральну щільність кісток. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиками для здоров'я, що включають серцево-судинні захворювання, рак, метаболічний синдром, розсіяний склероз, цукровий діабет, проблеми з психічним здоров'ям. Більшість жінок репродуктивного віку відчувають дефіцит вітаміну D, який є важливим компонентом, що регулює стан імунної системи.

Негормональний засіб Климона рекомендується з метою зниження проявів і вираженості клімактеричного синдрому (дратівливість, астеничні стани, різкі зміни настрою, порушення сну, нічна пітливість), профілактики старіння й менопаузального остеопорозу, для зменшення проявів штучної менопаузи, викликані прийомом лікарських препаратів або хірургічним втручанням.

Спосіб застосування: жінкам по 1 капсулі на добу незалежно від прийому їжі. Не перевищувати рекомендовану добову норму споживання. Курс прийому — 2–3 місяці. За необхідності курс можна повторювати декілька разів на рік.

За призначенням лікаря добова доза і курс прийому можуть бути змінені.

Протипоказання до призначення: індивідуальна чутливість до компонентів, діти, вагітність, матері-годувальниці (період лактації), естрогензалежні гіперпроліферативні процеси.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Mianowska B., Pietrzak I., Perenc M., Baranowska-Jaźwiecka A., Fendler W., Bodalski J., Mlynarski W., Szadkowska A. Sex hormones and insulin sensitivity in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020. 46(1). 75-77. doi: 10.1016/j.diabet.2018.07.004.
2. Jelenik T., Roden M. How Estrogens Prevent From Lipid-Induced Insulin Resistance. *Endocrinology.* 2013. 154(3). 989-992. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1112>.
3. Vogel H., Mirhashemi F., Liehl B. et al. Estrogen Deficiency Aggravates Insulin Resistance and Induces β -Cell Loss and Diabetes in Female New Zealand Obese Mice. *Horm. Metab. Res.* 2013. 45(06). 430-435. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331700>.
4. Dehlendorff C., Andersen K.K., Olsen T.S. Sex Disparities in Stroke: Women Have More Severe Strokes but Better Survival Than Men. *Journal of the American Heart Association.* 2015. 4(7). e001967. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.001967>.
5. Sciacqua A., Perticone M., Tassone E.J. et al. Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in post-menopausal women. *Int. J. Cardiol.* 2015. 197. 271-275. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.069>.
6. Smith G.N. The Maternal Health Clinic: Improving women's cardiovascular health. *Semin. Perinatol.* 2015. 39(4). 316-319. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.05.012>.

7. Lizcano F., Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International*. 2014. 2014. 1-11. <https://doi.org/10.1155/2014/757461>.
8. Brand J.S., van der Schouw Y.T. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *Int. J. Impot. Res.* 2010. 22(2). 91-104. <https://doi.org/10.1038/ijir.2009.64>.
9. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A Review of the Relationships between Endogenous Sex Steroids and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease Events. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015. 11(999). 1-1. <https://doi.org/10.2174/1573403x11666150107160016>.
10. Mani A., Aberdeen G.W., Lynch T.J. et al. Estrogen deprivation in primate pregnancy leads to insulin resistance in offspring. *J. Endocrinol.* 2016. 230(2). 171-183. <https://doi.org/10.1530/joe-15-0530>.
11. Asllanaj E., Bano A., Glisic M., Jaspers L., Ikram M.A., Laven J.S.E., Vlzke H. et al. Age at natural menopause and life expectancy with and without type 2 diabetes. *Menopause*. 2019. 26(4). 387-394. doi: 10.1097/GME.0000000000001246. PMID: 30300301.
12. Antypkin Y.G., Gorban N.Y., Borysiuk O.Y., Lynchak O.V. The reproductive health of the female residents in the areas of Ukraine affected by the radioactive contamination (2007–2017). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2019. 24. 284-295. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-284-295. PMID: 31841474.
13. Karlamangla, A.S., Lachman M.E., Han W. et al. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS ONE*. 2017. 12.1. e0169008. DOI: 10.1371/journal.pone.0169008.
14. Brinton R.D., Yao J., Yin F., Mack W.J., Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015 Jul. 11(7). 393-405. doi: 10.1038/nrendo.2015.82.
15. Maki P.M., Thurston R.C. Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. *Front. Neurol.* 2020. 11. 562275. doi: 10.3389/fneur.2020.562275.
16. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015. 44(3). 497-515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
17. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D., Cano A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018. 117. 6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
18. Ren Y., Zhang M., Liu Y., Sun X., Wang B., Zhao Y., Liu D. et al. Association of menopause and type 2 diabetes mellitus. *Menopause*. 2019. 26(3). 325-330. doi: 10.1097/GME.0000000000001200. PMID: 30130291.
19. Muka T., Asllanaj E., Avazverdi N., Jaspers L., Stringa N., Milic J., Ligthart S. et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2017. 60(10). 1951-1960. doi: 10.1007/s00125-017-4346-8.
20. Lumsden M.A. The NICE Guideline — Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016. 19(5). 426-9. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483.
21. Johnson A., Roberts L., Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2019. 24. DOI: 10.1177/2515690X19829380.
22. Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. 7(3). 495-499. doi: 10.3889/oamjms.2019.044.
23. Lagari V.S., Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. 139. 294-301. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.002.
24. Levis S., Strickman-Stein N., Doerge D.R., Krischer J. Design and baseline characteristics of the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study — a clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women. *Contemp. Clin. Trials*. 2010. 31(4). 293-302. doi: 10.1016/j.cct.2010.03.007.
25. Guerrero-Bosagna C.M., Skinner M.K. Environmental epigenetics and phytoestrogen/phytochemical exposures. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. 139. 270-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.011.
26. Yefimenko O.O., Zanko O.V. Menopause: focus on additional therapy opportunities. Literature review. *Reproductive Endocrinology*. 2020. 3(53). 2-8.
27. Schilling T., Ebert R., Raaijmakers N., Schtze N., Jakob F. Effects of phytoestrogens and other plant-derived compounds on mesenchymal stem cells, bone maintenance and regeneration. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. 139. 252-61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.006.
28. Shakeri F., Taavoni S., Goushegiri A., Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric*. 2015. 18. 568-73.
29. Sirotkin A.V., Harrath A.H. Phytoestrogens and their effects. *Eur. J. Pharmacol.* 2014. 741. 230-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.057.
30. Chen M.N., Lin C.C., Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015. 18(2). 260-9. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241.
31. Liu S., He L., Yao K. The Antioxidative Function of Alpha-Ketoglutarate and Its Applications. *Biomed. Res Int.* 2018. 2018. 3408467. doi: 10.1155/2018/3408467.
32. Yuzvenko T., Tarasenko S., Marchenko O. New Opportunities for the Use of Alpha-Lipoic Acid: The Role of Enantiomers. *International Journal Of Endocrinology*. 2019. 15(6). 507-14. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414.
33. Okanovi A., Prnjavorac B., Jusufovi E., Sejdinovi R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med. Glas. (Zenica)*. 2015. 12(2). 122-7. DOI: 10.17392/798-15.
34. Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin. Nutr.* 2018. 37(2). 419-428. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.002.
35. Ebada M.A., Fayed N., Fayed L., Alkanj S., Abdelkarim A., Farwati H., Hanafy A. et al. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran. J. Pharm. Res.* 2019. 18(4). 2144-2156. doi: 10.22037/ijpr.2019.1100842.
36. Di Tucci C., Di Felicianantonio M., Vena F. et al. Alpha Lipoic Acid in Obstetrics and Gynecology. *Gynecol. Endocrinol.* 2018. 34(9). 729-33. DOI: 10.1080/09513590.2018.1462320.
37. Scuderi G., Contestabile M.T., Gagliano C., Iacovello D., Scuderi L., Avitabile T. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can. J. Ophthalmol.* 2012. 47(6). 489-92. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.08.019. PMID: 23217501.
38. Huijs E., Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *RBMO*. 2020. 41(2). 317-328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.014>

Отримано/Received 01.06.2021

Рецензовано/Revised 12.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2021 ■

Information about author

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

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

V.I. Pankiv

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

Benefits and potential uses of alpha-lipoic acid in combination with phytoestrogens and phytoprogestones on the background of the onset of type 2 diabetes mellitus in perimenopause

Abstract. About 10 % of the world population are menopausal women. This period coincides with the most active social and professional activities of almost every woman. In addition to typical manifestations, this age stage is characterized by menopausal metabolic syndrome, which is caused by estrogen deficiency and is found in 35–49 % of women in older age groups. Modern approaches to the treatment and prevention of menopausal disorders include following principles: lifestyle changes, menopausal hormone therapy, non-hormonal therapy (drugs with hormone-like effects, phytoestrogens, sedatives, tranquilizers, and antidepressants), non-drug correction methods. Phytoestrogens, selective modulators of plant-derived estrogen receptors, which are structurally similar to endogenous estrogens, are well-researched among other means of non-hormonal therapy of menopausal patients. Due to their weak estrogenic action, they reduce the severity of menopausal syndrome without affecting the proliferative processes

in the endometrium. One of these drugs is Climona® that contains biologically active components of plant origin (hop cones, cimicifuga root, dioscorea root, vitamin D, α -lipoic acid), which have been shown to be effective in decreasing menopause manifestations and reducing menopausal metabolic syndrome. The main advantages of α -lipoic acid combination with phytoestrogens and phytoprogestones on the background of the onset of type 2 diabetes mellitus in perimenopause are as follows: the ability to reduce the dose of each of the ingredients compared to their standard dosage as monotherapy to achieve an equivalent effect; the possibility of expanding the therapeutic spectrum and indications for use; a reduction of polypharmacy while maintaining or increasing the effectiveness of treatment; the possibility of effective outpatient treatment and maximum compliance; the possibility of preserving full social functions in the treatment process.

Keywords: menopause; phytoestrogens; α -lipoic acid; Climona®

УДК 616.379-008.32.64:616.71-001.5-089.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237347>

Ковальчук А.В., Зінич О.В., Корпачев В.В., Кушнарєва Н.М.,
Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.

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

Остеокальцин: взаємозв'язок між кістковим метаболізмом та гомеостазом глюкози при цукровому діабеті

Резюме. Дослідження останнього часу продемонстрували значення кістки як ендокринного органа, що продукує біологічно активні речовини, які регулюють як місцевий кістковий метаболізм, так і метаболічні функції у всьому організмі. Під час кісткового ремоделювання (формування/руйнування) активні клітини виділяють специфічні біомаркери, які допомагають виявляти остеометаболічну дисфункцію. Серед гормонів кісткової тканини важлива роль належить остеокальцину як координатору процесів кісткового моделювання, енергетичного гомеостазу, метаболізму глюкози, ліпідів та мінеральних речовин. Остеокальцин — структурний білок кісткового матриксу, що синтезується остеобластами і надходить до кровотоку під час резорбції кісткової тканини. Рівень остеокальцину в сироватці крові використовується як специфічний маркер формування кісткової тканини. Остеокальцин сприяє проліферації β-клітин підшлункової залози та секреції інсуліну, а також впливає на інсуліночутливість периферичних тканин. Виявлено обернену асоціацію глікемії з рівнем остеокальцину. У хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) зазвичай спостерігається нормальна або навіть трохи підвищена мінеральна щільність кісткової тканини порівняно з контролем відповідного віку. Зниження якості кісток та підвищений ризик переломів пов'язують зі змінами кісткової мікроархітектури та місцевого гуморального середовища. Дисбаланс активності остеобластів/остеокластів може бути зумовлений окиснювальним стресом та накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання, що сприяє хронічному запаленню та резорбції кісток у пацієнтів із діабетом. Показано, що рівень остеокальцину в сироватці крові значно знижується порівняно зі здоровим контролем як у хворих на ЦД1, так і, особливо сильно, при ЦД2. З урахуванням важливості розробки нових підходів до діагностики та корекції метаболічних порушень у хворих на ЦД вивчення впливу кісткових гормонів на гормонально-метаболічні показники та стан кісткової тканини, включаючи ризик переломів, зберігає актуальність у сучасній діабетології.

Ключові слова: остеокальцин; біомаркери кісткового ремоделювання; секреція інсуліну; цукровий діабет; метаболічні порушення; ризик переломів; огляд

Гомеостаз організму залежить від динамічного балансу енергетичного обміну. Як тільки баланс порушується, це призводить до ризику метаболічних захворювань. Різні метаболічні органи та тканини, такі як печінка, панкреатичні островці, жирова та м'язова тканини, а також скелет, беруть участь в енергетичному обміні. Метаболічні дослідження дозволили характеризувати зміну метаболічних шляхів при дисмета-

болічних патологічних станах та надали вагомі докази метаболічної ролі кістки в ендокринології [1, 2].

Кістка головним чином виконує опорну функцію для всього організму і є головним регулятором кальцієвого гомеостазу та функції кровотворення. Останнім часом все більше в дослідженнях характеризують значення кістки як ендокринного органа, ураховуючи отримані дані про те, що похідні від кістки фактори

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

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

Для кореспонденції: Ковальчук Алла Володимирівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; факс: (044) 430-10-36; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; контактний тел.: +38 (067) 232-38-18.

For correspondence: Alla Kovalchuk, MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; fax: (044) 430-10-36; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; phone: +38 (067) 232-38-18.

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

регулюють як місцевий кістковий метаболізм, так і метаболічні функції у всьому організмі. Зі свого боку, на кісткову тканину впливають інші циркулюючі гормони, такі як адипонектин, лептин та інсулін [3, 4].

Нещодавні дослідження довели, що клітини кісток, включаючи остеобласти, остеокласти, мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку та адипоцити, мають відповідні ендокринні функції. Вони можуть синтезувати та виділяти різноманітні біоактивні речовини, такі як білки, поліпептиди, цитокіни, запальні фактори, адипокіни, та утворювати екзосоми. Дані біоактивні речовини регулюють реконструкцію кісток шляхом паракринної секреції із самої кісткової тканини. Крім того, вони можуть потрапляти в кровообіг і діяти на дистальні органи, впливаючи тим самим на енергетичний обмін усього тіла [5–7]. Крім того, дані гуморальні фактори здатні регулювати глобальний енергетичний гомеостаз шляхом зміни чутливості різних тканин до інсуліну, харчової поведінки та функції адипоцитів. Дані висновки можуть відображувати новий патофізіологічний механізм таких метаболічних захворювань, як остеопороз, ожиріння та цукровий діабет і супутніх захворювань, або використовуватись у діагностиці, лікуванні та профілактиці даних станів [1, 2].

1. Маркери кісткового метаболізму

Протягом циклу кісткового ремоделювання активні клітини синтезують білки або вивільняють продукти деградації, які можуть бути виміряні в сироватці крові або сечі як маркери кісткового утворення або руйнування. Проспективні дослідження показали пряму залежність між рівнем маркерів кісткового обміну і втратою мінеральної щільності кістки (МЩКТ), що вимірюється методом рентгенівської остеоденситометрії [8].

Останнім десятиліттям було досягнуто значного прогресу в ідентифікації та характеристиці специфічних біомаркерів, які допомагають виявляти остеометаболічну дисфункцію, використовуючи так звані маркери кісткового обміну [9]. Біохімічні маркери ремоделювання кісток включають маркери резорбції: С-телопептид, N-телопептид, стійку до тартрату кислоту фосфатазу 5b; маркери формування кісток: специфічну для кістки лужну фосфатазу, остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену типу 1. Дані маркери в поєднанні з оцінкою МЩКТ допомагають краще характеризувати розвиток порушень та умови, що перешкоджають метаболізму кісток [10, 11] (табл. 1).

Біологічні функції остеокальцину. Одним із найважливіших біомаркерів кісткового метаболізму є остеокальцин — структурний білок кісткового матриксу, що синтезується остеобластами і становить близько 25 % всіх неколагенових білків кісткового матриксу. До кровотоку даний білок надходить під час резорбції кісткової тканини. Зміни його концентрації в сироватці крові відображають клітинну активність остеобластів, тому рівень остеокальцину в сироватці крові використовується як специфічний маркер формування кісткової тканини.

Остеокальцин є першим остеопротейном, для якого встановлена функція регулювання енергетичного обміну. Спочатку було виявлено, що він сприяє проліферації β-клітин підшлункової залози та секреції інсуліну, пізніше були встановлені інші його функції з регулювання енергетичних процесів, включаючи вплив на епітеліальні клітини кишечника, адипоцити та гепатоцити [12, 13].

Остеокальцин реалізує дві функції: він регулює внутрішні процеси в кістці і зовнішні у всьому організмі. Зовнішні ефекти остеокальцину включають ре-

Таблиця 1. Зв'язки маркерів кісткового метаболізму з гомеостазом глюкози та чутливістю до інсуліну [11]

Маркер кісткового обміну	Характеристика	Можливі ефекти щодо вуглеводного обміну
Маркери формування кісток		
Специфічна для кістки лужна фосфатаза	Ізоформа ЛФ на мембрані остеобластів, що гідролізує пірофосфат та сприяє мінералізації тканин	— Позитивно пов'язана з ІР та функцією β-клітин — Негативно пов'язана з НОМА-ІР — Немає суттєвої асоціації з глікемією натще та HbA1c
Остеокальцин	Неколагеновий білок, що виділяється остеобластами, є складовою частиною кісткового позаклітинного матриксу	— Позитивна асоціація з НОМА-β — Пов'язаний із нижчими рівнями HbA1c, глюкози в плазмі натще, НОМА-ІР, центральним ожирінням та МС
N-кінцевий пропептид проколагену типу 1	Поширений пептид, що вивільняється під час включення колагену в матрикс	— Обернено пов'язаний із рівнем глікемії натще і HbA1c — Позитивно пов'язаний із НОМА-β — Немає значного зв'язку з НОМА-ІР
Маркери резорбції кісток		
С-телопептид	Пептидний фрагмент колагену, що виділяється під час резорбції кісток	Знижений у хворих на цукровий діабет
N-телопептид	Пептидний фрагмент колагену, що виділяється під час резорбції кісток	Не знижений при діабеті 2-го типу
Стійка до тартрату кислота фосфатаза 5b	Специфічний для остеокластів літичний фермент	Немає зв'язку з HbA1c, вмістом глюкози та інсуліну в плазмі натще

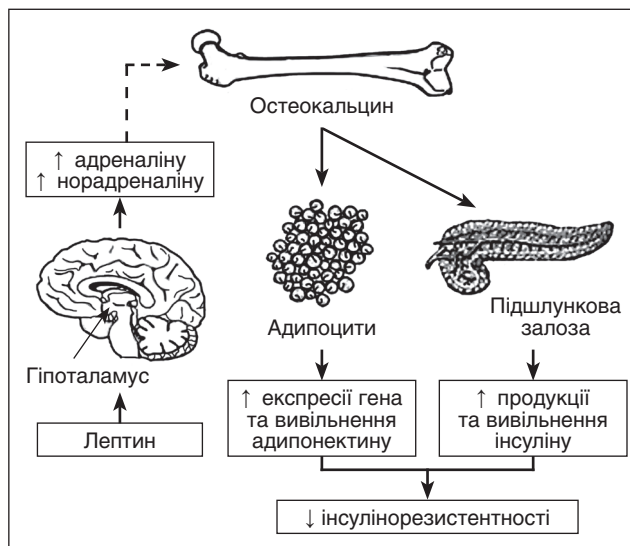


Рисунок 1. Основні ефекти остеокальцину в організмі (Saleem, 2010)

гулювання секреції інсуліну, інсуліночутливості периферичних тканин, рівня адипокінів, що свідчить про взаємозв'язки між кістковою та жировою тканинами. Друга роль остеокальцину: він стимулює роботу клітин-руйнівників остеобластів, причому лише в активній, тобто декарбоксилюваній, формі, що тісно пов'язано з процесом підтримання гомеостазу глюкози.

Механізми впливу остеокальцину на ефекти інсуліну, гомеостаз глюкози та кістковий метаболізм

Виявлення асоціації остеокальцину з регуляторними впливами на метаболізм глюкози та ліпідів дало підстави говорити про роль кісткової тканини як ендокринного органу, який бере участь у координації вуглеводного та ліпідного обміну, гуморальній регуляції гомеостатичних процесів, у тому числі енергетичного балансу та інсуліночутливості клітин. Зі свого боку, ін-

сулін та лептин, впливаючи на остеобласти через відповідні рецептори, модулюють секрецію остеокальцину за механізмом оберненого зв'язку [14–16].

Остеокальцин продукується зрілими остеобlastами й активується в умовах низького рН у лакунах резорбції. Інсулін може регулювати біоактивність остеокальцину через рецептори інсуліну на остеобlastах [11]. Зі свого боку, остеокальцин впливає на проліферацію β -клітин, секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та експресію адипонектину, можливо, через рецептори, спряжені з G-білками (GPCR6a) у β -клітинах [17, 18].

Остеокальцин проявляє метаболічну активність у декарбоксилюваній формі. Саме в такому стані він підтримує гомеостаз глюкози в організмі. Роль інсулінового рецептора полягає в тому, щоб активувати остеокальцин, перешкоджаючи його карбоксилюванню [19]. Отже, інсулін подає сигнал на інсулінові рецептори остеобlastів, де остеокальцин декарбоксилюється, після чого остеокласти руйнують належну порцію кісткової тканини, при цьому остеокальцин в активній формі надходить у кров і стимулює секрецію інсуліну, через що рівень глюкози нормалізується.

Вважається, що резистентність до інсуліну в кістках може впливати на гомеостаз глюкози у всьому тілі через знижену активність остеокальцину [17]. Так, у хворих на ЦД2 виявлено обернену асоціацію глікемії з рівнем остеокальцину [20]; в метааналізах показана пряма кореляція остеокальцину з HOMA- β і обернена — із рівнями HbA1c, глюкози натще, HOMA-IR, із центральним ожирінням та метаболічним синдромом [21, 22].

Взаємозв'язки між інсуліном, IP та кістковим метаболізмом визначаються трьома метаболічними шляхами. По-перше, інсулін через інсулінові рецептори на остеобlastах пригнічує p27 — інгібітор циклінзалежної кінрази 1 (cyclin-dependent kinase 1 — Cdk1), тим самим дерепресує активність даної кінрази, що контролює клітинні цикли транскрипції та стимулює проліферацію преостеобlastів, сприяючи їх диференціації до стадії зрілих остеобlastів (рис. 2A) [23–25].

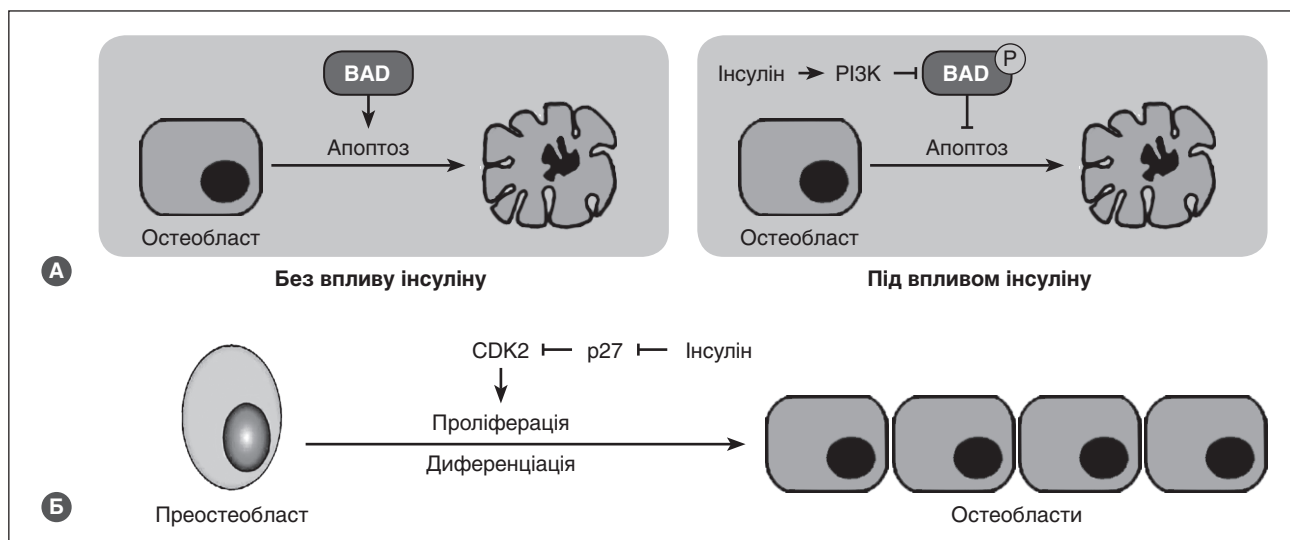


Рисунок 2. Ефекти інсуліну на диференціацію попередників остеобlastів до зрілих остеобlastів (A) та на блокування апоптозу остеобlastів (B) [23]

По-друге, інсулін активує фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K), що фосфорилує промотор BAD (BCL2 associated agonist of cell death — білок родини Bcl-2), асоційований із загибеллю клітин, блокуючи його проапоптичний ефект. За відсутності сигналу інсуліну BAD індукує апоптоз остеобластів (рис. 2В).

По-третє, інсулін стимулює рецептор інсулінопо-дібного фактора росту 1 (IGFR-1), що призводить до анаболічних ефектів [23, 26].

Зв'язок між сироватковим рівнем остеокальцину та глікемічною варіабельністю визначали із застосуванням системи безперервного контролю глікемії в 59 пацієнтів із ЦД2. Через 8 тижнів антигіперглікемічної терапії (ПСМ, інгібітор α -глюкозидази, комбінована терапія інсуліном + метформіном) рівень остеокальцину сироватки значно збільшився порівняно з базовим, тоді як параметри, пов'язані з варіабельністю концентрації глюкози в крові, включаючи середню амплітуду глікемічних коливань та стандартне відхилення значень глікемії, значно зменшились ($P < 0,001$). Зафіксовано вірогідну позитивну кореляцію рівня остеокальцину сироватки з рівнем С-пептиду натще та оцінкою НОМА- β , а також негативну кореляцію з рівнем глюкози в крові, HbA1c, глікованим альбуміном та середнім рівнем глюкози в крові впродовж 24 годин (для всіх $P < 0,05$). Загалом результати показали асоціацію між збільшенням концентрації сироваткового остеокальцину та покращенням контролю глюкози та показників варіабельності глюкози під час лікування [27].

Більшість ліків, які застосовуються для лікування остеопорозу, знижують швидкість руйнування кісткової тканини й одночасно зменшують вивільнення активного остеокальцину та підвищують рівень глюкози в крові, що варто враховувати під час терапії [14].

2. Патолофізіологія кісткових змін та ризик переломів при ЦД 2-го типу

Цукровий діабет супроводжується ускладненнями, які впливають на більшість систем організму. Однак вплив діабету на здоров'я кісток часто недооцінюється.

ЦД1 характеризується інсулінопенією, що знижує анаболізм кістки і призводить до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Показано, що при ЦД1 інтенсивна терапія інсуліном стабілізує кісткову масу, відновлюючи анаболічну активність кістки [23, 26]. У той же час припускають, що гіперінсулінемічний стан, що розвивається при МС, а також інсулінотерапія при ЦД2 пригнічують кістковий метаболізм, що сприяє зниженню якості кісток, а отже, провокують ризик переломів. У пацієнтів із ЦД2 зазвичай спостерігається нормальна або навіть трохи підвищена МЩКТ порівняно з контролем відповідного віку. Підвищений ризик переломів пов'язують зі змінами кісткової мікроархітектури та місцевого гуморального середовища, що стимулює активність остеобластів [28, 29].

У чоловіків із ЦД2 збільшення частоти переломів фіксували лише для тих, хто отримував інсулін [8, 30]. В іншому дослідженні в добровольців із гіперінсулінемією, які страждали від ожиріння, рівень маркерів кісткового обміну був на 17–40 % нижче, ніж у худих осіб контроль-

ної групи відповідної статі та віку [31]. Повідомлялось, що резистентні до інсуліну пацієнти з ожирінням мали нижчі показники кісткового обміну, ніж чутливі до інсуліну особи (за даними НОМА-IR). Рівні маркерів кісткового обміну обернено корелювали з рівнем інсуліну натще та вісцеральним ожирінням (виміряним за допомогою комп'ютерної томографії), що може свідчити про негативний вплив ІР на кістковий обмін [32].

Епідеміологічні докази підтверджують збільшення ризику переломів в осіб із ЦД1 та ЦД2, але також засвідчують, що ці наслідки можуть бути суттєво зменшені за допомогою моніторингу можливого ризику переломів та належного лікування як самого діабету, так й остеопенії або остеопорозу, якщо вони наявні. Хоча дані літератури неоднозначні, адекватний контроль глікемії при лікуванні може бути важливим елементом у запобіганні змінам кісткової тканини при ЦД 1-го та 2-го типів [23].

Патолофізіологічні механізми, що лежать в основі крихкості кісток при ЦД, включають гіперглікемію, окиснювальний стрес та накопичення кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ). Це викликає порушення властивостей колагену, збільшення адипозності кісткового мозку, вивільнення запальних факторів та адипокінів із вісцерального жиру, що потенційно змінює функцію остеоцитів. Дисбаланс осі КПГ/рКПГ (рецептори КПГ) може безпосередньо впливати на активність остеобластів; гіперглікемія та окиснювальний стрес здатні негативно діяти на вироблення остеокальцину, викликаючи дисбаланс активності остеобластів/остеокластів, що призводить до зниження якості кісток [33].

КПГ викликають неферментативне перехресне зв'язування молекул колагену типу 1, порушуючи адгезію остеобластів до позаклітинної матриці, у результаті збільшується ламкість кістки [34]. Зміни позаклітинної матриці також зменшують активність лужної фосфатази в зрілих остеобластах, що впливає на мінералізацію кісток [35].

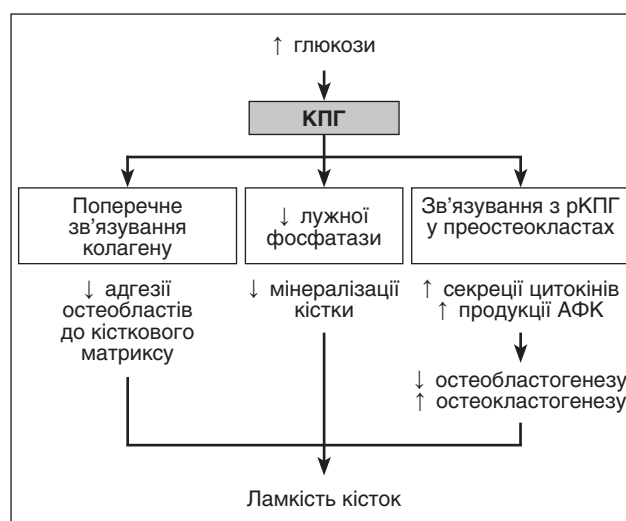


Рисунок 3. Механізми підвищення ламкості кісток, пов'язані з гіперглікемією

Примітки: КПГ — кінцеві продукти глікозилювання; рКПГ — рецептор до КПГ; АФК — активні форми кисню [23]

У людських кісткових клітинах експресуються рецептори до КПП, стимуляція яких призводить до активації ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в остеокластах, збільшуючи продукцію цитокінів та активних фрагментів кисню (АФК) [36]. Високий рівень прозапальних цитокінів й АФК сприяє остеокластогенезу та диференціації остеобластів [37]. Загалом накопичення КПП сприяє хронічному запаленню та резорбції кісток у пацієнтів із діабетом [36] (рис. 3).

Автоімунне руйнування острівцевих клітин підшлункової залози зменшує спільну секрецію інсуліну та аміліну. Дефіцит аміліну може вплинути на МЩКТ, оскільки амілін пригнічує утворення остеокластів і стимулює остеобластогенез [38]. Крім того, виявлено, що в патофізіології остеопорозу при діабеті відіграють роль інсулін, фактори росту та шляхи, що активуються проліфератором пероксисом γ (PPAR- γ) [33].

Як згадувалося раніше, ЦД2 характеризується нормальною або високою МЩКТ, але супроводжується підвищеним ризиком переломів. Дане явище відоме як діабетичний парадокс крихкості кістки, яке свідчить про те, що на ризик переломів можуть вплинути інші незалежні чинники, крім МЩКТ. Тому для діагностики остеопорозу у хворих на ЦД2 було запропоновано використовувати додаткові параметри міцності кісток, такі як зміни трабекулярної мікроструктури або кортикальної кісткової пористості [39]. Наприклад, за допомогою периферійної високочутливої кількісної комп'ютерної томографії показано, що жінки з ЦД2 у постменопаузі мають більшу кортикальну пористість, ніж особи без ЦД2 [40]. Це асоціюється з меншою міцністю кісток та більш частими переломами в даній популяції [41].

Стан інсулінорезистентності, характерний для ЦД2, зустрічається також у кістковій тканині, де інсулін не здійснює повною мірою свій анаболічний ефект. Виявлено обернене співвідношення між міцністю кісток та резистентністю до інсуліну, оціненою за допомогою моделі базального гомеостазу (HOMA-IR), у жінок у перименопаузі [42].

Усі механізми, описані для впливу гіперглікемії на травми кістки, однаково стосуються як ЦД1, так і ЦД2. Порівняння показників при ЦД1 і ЦД2 показало, що рівень остеокальцину в сироватці крові знижується у хворих на ЦД1 і значно знижується при ЦД2 порівняно зі здоровим контролем [43, 44].

Таким чином, остеокальцин є гормоном, що опосередковує метаболізм глюкози, що підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях. Проте існуючі дані не дають повного уявлення щодо механізмів, за допомогою яких остеокальцин взаємодіє з різними ланками вуглеводного обміну, що особливо важливо при цукровому діабеті. Дане питання сьогодні залишається актуальним і знаходиться в стані активного вивчення.

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

Інформація про особистий внесок кожного автора: Ковальчук А.В. — формулювання теми та завдання, написання тексту; Зінич О.В., Корначев В.В. — концепція і дизайн огляду; Кушнар'ова Н.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. — підбір та обробка матеріалів, оформлення тексту.

Список літератури

1. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. 2017. 60. 1163-1169. DOI: 10.1007/s00125-017-4283-6.
2. Zhou R., Guo Q., Xiao Y. et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Res*. 2021. 9. Article No 25. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00142-4>.
3. Kajimura D., Lee H.W., Riley K.J. et al. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1. *Cell. Metab*. 2013. 17. 901-915. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.009.
4. Abarrategi A., Mian S., Passaro D., Rouault-Pierre K., Grey W., Bonnet D. Modeling the human bone marrow niche in mice: from host bone marrow engraftment to bioengineering approaches. *J. Exp. Med*. 2018. 215. 729-43. doi: 10.1084/jem.20172139.
5. Andrukhova O., Streicher C., Zeitz U., Erben R. Fgf23 and parathyroid hormone signaling interact in kidney and bone. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2016. 436. 224-239. DOI: 10.1016/j.mce.2016.07.035.
6. Cai X., Xing J., Long C., Peng Q., Humphrey M. DOK3 modulates bone remodeling by negatively regulating osteoclastogenesis and positively regulating osteoblastogenesis. *J. Bone Min. Res*. 2017. 32. 2207-2218. doi: 10.1002/jbmr.3205.
7. Matsuoka K., Park K., Ito M., Ikeda K., Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. *J. Bone Min. Res*. 2014. 29. 1522-1530. doi: 10.1002/jbmr.2187.
8. Napoli N., Chandran M., Pierroz D.D., Pierroz D., Abrahamson B., Schwartz A., Ferrari S. IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017. 13. 208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153.
9. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P., Datta H.K., van Laar J.M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med*. 2013 Aug. 11. 201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.
10. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011. 22(2). 391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
11. Wei J., Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2015. 16. 93-98. doi: 10.1007/s11154-014-9307-7.
12. Gupte A., Sabek O., Fraga D., Minze L., Nishimoto S. et al. Osteocalcin protects against nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2014. 155. 4697-4705. doi: 10.1210/en.2014-1430.
13. Milovanovic P., Zimmermann E., Hahn M., Djonic D., Püschel K., Djuric M., Amling M., Busse B. Osteocytic canalicular networks: morphological implications for altered mechanosensitivity. *ACS Nano*. 2013. 7. 7542-7551. doi: 10.1021/nn401360u.
14. Sullivan T.R., Duque G., Keck A.C., Herrmann M. An Old Friend in a New Light: The Role of Osteocalcin in Energy Metabolism. *Cardiovasc. Ther*. 2013. 31. 65-75. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x.

15. Saleem U., Mosley T., Kullo I. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010 Jul. 30(7). 1474-1478. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.204859.
16. Zanatta L.C., Boguszewski C.L., Borba V.Z., Kulak C.A. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014. 58(5). 444-451. Doi: 10.1590/0004-2730000003333.
17. Wei J., Ferron M., Clarke C.J., Hannun Y., Jiang H., Blanner W., Karsenty G. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J. Clin. Invest.* 2014. 124. 1-13. doi: 10.1172/JCI72323.
18. Fernandes T., Goncalves L., Brito J. Relationships between bone turnover and energy metabolism. *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 9021314. doi: 10.1155/2017/9021314.
19. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A. et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100. 63-71. Doi: 10.1210/jc.2014-3019.
20. Gonzalez-Garcia Z.M., Kullo I.J., Coletta D.K., Mandarino L.J., Shaibi G.Q. Osteocalcin and type 2 diabetes risk in Latinos: a life course approach. *Am. J. Hum. Biol.* 2015. 27. 859-861. doi: 10.1002/ajhb.22745.
21. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Laukkanen J.A. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 2015. 30. 599-614. doi: 10.1007/s10654-015-0058-x.
22. Confavreux C.B., Szulc P., Casey R., Varennes A., Goudable J., Chapurlat R.D. Lower serum osteocalcin is associated with more severe metabolic syndrome in elderly men from the MINOS cohort. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 171. 275-283. doi: 10.1530/EJE-13-0567.
23. Romero-Díaz C., Duarte-Montero D., Mendivil C. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Therapy.* 2021. 12. 71-86. doi: 10.1007/s13300-020-00964-1.
24. Uchida T., Nakamura T., Hashimoto N. et al. Deletion of *Cdkn1b* ameliorates hyperglycemia by maintaining compensatory hyperinsulinemia in diabetic mice. *Nat. Med.* 2005. 11. 175-182. doi: 10.1038/nm1187.
25. Takahashi A., Mulati M., Saito M. et al. Loss of cyclin-dependent kinase 1 impairs bone formation, but does not affect the bone-anabolic effects of parathyroid hormone. *J. Biol. Chem.* 2018 Dec. 293(50). 19387-19399. doi: 10.1074/jbc.RA118.004834.
26. Ru J., Wang Y. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell. Death Dis.* 2020. 11. 846. Doi: 10.1038/s41419-020-03059-8.
27. Bao Y.Q., Zhou M., Zhou Jian et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011. 38(1). 50-54. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.
28. Ehnert S., Rinderknecht H., Aspera-Werz R., Hussling V., Nussler A.K. Use of in vitro bone models to screen for altered bone metabolism, osteopathies, and fracture healing: challenges of complex models *Arch. Toxicol.* 2020. 94(12). 3937-3958. doi: 10.1007/s00204-020-02906-z.
29. Ma C., Tonks K., Center J., Samocha Bonet D., Greenfield J. Complex interplay among adiposity, insulin resistance and bone health. *Clin. Obese.* 2018. 4. 131-139. DOI: 10.1111/cob.12240.
30. Napoli N., Strotmeyer E.S., Ensrud K.E. et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia.* 2014 Oct. 57(10). 2057-2065. doi: 10.1007/s00125-014-3289-6.
31. Viljakainen H., Ivaska K.K., Paldanius P. et al. Suppressed bone turnover in obesity: a link to energy metabolism? A case — control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. 2155-2163. doi: 10.1210/jc.2013-3097.
32. Tonks K.T., White C.P., Center J.R., Samocha-Bonet D., Greenfield J.R. Bone turnover is suppressed in insulin resistance, independent of adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. 102. 1112-1121. doi: 10.1210/jc.2016-3282.
33. Montagnani A. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk *Diabetes. Obes. Metab.* 2013. 15(9). 784-791. doi: 10.1111/dom.12077.
34. Poundarik A., Wu P., Evis Z., Sroga G., Ural A., Rubin M., Vashishth D. A direct role of collagen glycation in bone fracture. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. 52. 120-130. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.08.012.
35. McCarthy A., Etcheverry S., Bruzzone L., Lettieri G., Barrio D., Cortizo A. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell. Biol.* 2001. 2. 16. doi: 10.1186/1471-2121-2-16.
36. Hein G.E. Glycation endproducts in osteoporosis — is there a pathophysiologic importance? *Clin. Chim. Acta.* 2006. 371. 32-36. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.017.
37. Gilbert L., He X., Farmer P., Boden S., Kozłowski M., Rubin J., Nanes M. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology.* 2000. 141. 3956-3964. Doi: 10.1210/endo.141.11.7739.
38. Horcajada-Molteni M.N., Chanteranne B., Lebecque P., Davicco M., Coxam V., Young A., Barlet J.P. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner. Res.* 2001. 16. 958-965. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.5.958.
39. Siris E.S., Adler R., Bilezikian J. et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos. Int.* 2014. 25. 1439-1443. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.
40. Burghardt A.J., Issever A.S., Schwartz A.V. et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95. 5045-5055. doi: 10.1210/jc.2010-0226.
41. Patsch J.M., Burghardt A.J., Yap S.P., Baum T., Schwartz A., Joseph G., Link T.M. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2013. 28. 313-324. doi: 10.1002/jbmr.1763.
42. Ishii S., Cauley J.A., Crandall C.J., Srikanthan P. et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the hip strength across the menopausal transition study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2012. 97. 190-197. doi: 10.1210/jc.2011-1883.
43. Urano T., Shiraki M., Kuroda T. et al. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women. *J. Bone Miner. Metab.* 2018. 36. 470-477. doi: 10.1007/s00774-017-0857-0.
44. Takashi Y., Ishizu M., Mori H., Tanaka S., Urano F., Uenishi K., Inoue S. Circulating osteocalcin as a bone-derived hormone is inversely correlated with body fat in patients with type 1 diabetes. *PLoS ONE.* 2019. 14. e0216416. doi: 10.1371/journal.pone.0216416.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 09.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.06.2021 ■

Information about authors

Alla V. Kovalchuk, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>.

Olesia V. Zynych, Dr. habil., Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>.

Vadim V. Korpachev, Dr. habil., Professor, Chief Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: korpa.vad@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>.

Nataliia N. Kushnarova, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: natalijakush@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>.

Olha V. Prybyla, MD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>.

Kateryna O. Shyshkan-Shyshova, MD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>.

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.

Authors' contribution: Kovalchuk A.V. — subject and objective setting, text writing; Zynych O.V., Korpachev V.V. — conception and design of the review; Kushnarova N.N., Prybyla O.V., Shyshkan-Shyshova K.O. — selection and processing of material, text design.

A.V. Kovalchuk, O.B. Zynych, V.V. Korpachev, N.M. Kushnareva, O.B. Prybyla, K.O. Shishkan-Shishova
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Osteocalcin: the relationship between bone metabolism and glucose homeostasis in diabetes mellitus

Abstract. Recent studies have demonstrated the importance of bone as an endocrine organ that produces biologically active substances, which regulate both local bone metabolism and metabolic functions throughout the body. In the process of bone remodeling (formation/destruction), the active cells secrete specific biomarkers that help detect osteometabolic dysfunction. Among bone hormones, osteocalcin plays an important role as a coordinator of bone modeling processes, energy homeostasis, metabolism of glucose, lipids and minerals. Osteocalcin is a structural protein of the bone matrix, which is synthesized by osteoblasts and enters the bloodstream in the process of bone resorption. The level of osteocalcin in the serum is used as a specific marker of bone formation. Osteocalcin promotes pancreatic β -cell proliferation and insulin secretion, and also affects the insulin sensitivity of peripheral tissues. The inverse association of glycemia with the level of osteocalcin was revealed. Patients with type 2 diabetes mellitus usually have normal or even slightly

elevated bone mineral density compared to age-appropriate controls. Decreased bone quality and increased risk of fractures are associated with changes in bone microarchitecture and local humoral environment. An imbalance in osteoblast/osteoclast activity may be due to oxidative stress and the accumulation of glycosylation end products, which contributes to chronic inflammation and bone resorption in patients with diabetes. It is shown that the level of osteocalcin in the blood serum is significantly reduced compared to healthy controls, both in patients with type 1 diabetes mellitus and, especially, in type 2 diabetes mellitus. Given the importance of developing new approaches to the diagnosis and correction of metabolic disorders in diabetic patients, the study of the influence of bone hormones on hormonal and metabolic parameters and bone status, including the risk of fractures, remains relevant in modern diabetology.

Keywords: osteocalcin; bone remodeling biomarkers; insulin secretion; diabetes mellitus; metabolic disorders; fracture risk; review

V.I. Pankiv¹, N.V. Pashkovska², I.V. Pankiv², V.A. Maslyanko², I.O. Tsaryk²
¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid

Abstract. In patients who were not previously diagnosed with any thyroid conditions, the scenario of COVID-19 related anomalies of the thyroid may include either: a process of central thyroid-stimulating hormone disturbances via virus-related hypophysitis; an atypical type of subacute thyroiditis which is connected to the virus spread or to excessive cytokine production including a destructive process with irreversible damage to the gland or low triiodothyronine syndrome (non-thyroidal illness syndrome) which is not specifically related to the COVID-19 infection, but which is associated with a very severe illness status. This review aimed to investigate thyroid changes resulted from the COVID-19 infection. Ongoing assessment of the effects of the COVID-19 pandemic will reveal more information on coronavirus-induced thyroid conditions. Routine thyroid assays performed in patients with severe infection/acute phase of COVID-19 are encouraged to detect thyrotoxicosis. After recovery, thyroid function should be assessed to identify potential hypothyroidism. There remain unanswered questions related to the predictive value of interleukin-6 in infected patients, especially in cases of cytokine storm, and the necessity of thyroid hormone replacement in subjects with hypophysitis-related central hypothyroidism.

Keywords: COVID-19; thyroiditis; Graves' disease; hypothyroidism; SARS-CoV-2

Introduction

Thyroid dysfunction has been observed in patients with COVID-19, and endocrinologists are requested to understand this clinical issue. Pandemic-related restrictions may affect thyroid disease management.

Human coronaviruses such as COVID-19 (coronavirus disease 2019) are part of a large virus family, specifically causing respiratory tract infections that underlie a heterogeneous area of severity from mild to fatal diseases, including severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) [1, 2]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the functional receptor of SARS-CoV-2, plays a crucial role in the pathogenesis of COVID-19, as it provides viral entry into human cells. Because the virus follows ACE2 expression as a mainstay of viral transmission into the human body, every organ may be potentially affected and shut down [3]. Se-

vere dysfunction is particularly found in previously damaged organs and in cases when the human-virus communication goes through a cytokine storm [4]. However, despite the massive amount of data gathered nowadays concerning this virus, we cannot rely on predictive models as multiple factors are involved in the disease evolution and prognosis as well as in the patient's recovery [5]. Endocrine-related conditions that are likely to be correlated with a more severe prognosis are diabetes mellitus (DM), obesity, and arterial hypertension, including secondary endocrine causes [6].

Research aim and methods

This narrative review aims to update the changes in thyroid conditions after the COVID-19 infection; to analyze and discuss the relationship between COVID-19 and thyroid diseases from several perspectives. For this pur-

pose, a comprehensive literature search was performed on PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Scopus, Clinical-Trial.gov using free text words and medical subject headings as follows: “sars cov 2”, “covid 19”, “subacute thyroiditis”, “atypical thyroiditis”, “chronic thyroiditis”, “hashimoto’s thyroiditis”, “graves’ disease”. Data were collected, analyzed, and discussed to answer the following clinical questions: “What evidence suggests that COVID-19 may induce detrimental consequences on thyroid function?”; “Could previous or concomitant thyroid diseases deteriorate the prognosis of COVID-19 once the infection has occurred?”; “Could medical management of thyroid diseases influence the clinical course of COVID-19?”; “Does medical management of COVID-19 interfere with thyroid function?”. The level of statistical evidence varies from original studies to reviews, opinions, case reports or position statements.

Results

Autopsy studies have shown that the virus can enter almost every endocrine gland including the thyroid [7]. The dysfunction may be transitory or definitive [8]. The mechanisms underlying COVID-19 related endocrine anomalies consist of inflammation, vessel damage, necrosis, degeneration, corresponding immune and autoimmune processes [9]. To date it is known that in patients who were not previously diagnosed with any thyroid conditions the scenario of COVID-related thyroid anomalies may include either: a process of central thyroid-stimulating hormone (TSH) disturbances via virus-related hypophysitis; or an atypical type of subacute thyroiditis which is connected to the virus spread or to excessive cytokine production including a destructive process with irreversible damage to the gland [10]. A third category, namely euthyroid sick syndrome or low T_3 (triiodothyronine) syndrome or non-thyroidal illness syndrome, is not specifically related to the COVID-19 infection but is also diagnosed in other severe conditions such as sepsis, trauma, severe kidney and liver failure, or acute myocardial infarction [11].

Early reports in 2020 showed an atypical subtype of thyroiditis in COVID-19 patients. Many patients with the COVID-19 infection, especially those with severe forms or admitted to intensive care units, presented with anomalies of thyroid hormones and TSH [12]. Thus, a novel etiology of subacute thyroiditis was identified [13]. This condition presents with thyroid hormonal flare-up and usually the thyrotoxicosis is self-limited and does not require specific anti-thyroid drugs [14]. A study of COVID-19 positive patients admitted to intensive care units in Milan, Italy, showed a 10% prevalence of thyrotoxicosis; statistically significantly higher than the 0.5% prevalence in COVID-19 negative patients who were admitted one year to the same units one year before [13]. The overlap of a typical episode of non-COVID subacute De Quervain thyroiditis (such as coxsackievirus, mumps virus, cytomegalovirus, enterovirus, and adenovirus-induced) to COVID-19 infection has been reported [15]. The clinical picture also includes thyrotoxicosis, and glucocorticoid therapy may improve the evolution to severe forms. Some authors suggest that COVID-19 related subacute thyroiditis might be actually underestimated in many cases [17]. Besides, there

are reports of COVID-19 related subacute thyroiditis in patients who were not critically ill [18]. Subacute thyroiditis associated with thyrotoxicosis overlaps with destructive thyroiditis as autopsy studies have shown (as well as some cytology reports) but thyroid inflammation can be immune-mediated [19].

Immune-related thyroiditis is described in critically ill COVID-19 positive patients, especially at the moment of cytokine storm in addition to multiple organ failure [20]. The THYRCOV study provides early evidence that patients with acute coronavirus infection presenting with thyrotoxicosis have statistically significantly higher levels of interleukin-6 (IL-6) [21]. This was a single-center retrospective study of 287 adult subjects with an average age of 66 years who were admitted to non-intensive care units. Thyrotoxicosis was confirmed in 20.2 % of cases while 5 % of patients experienced hypothyroidism. IL-6 is a major player of the pro-inflammatory status in addition to IL-1 and tumor necrosis factor α which may also act at the thyroid level [22]. Based on another retrospective study of 728 adult COVID-19 positive patients, IL-6 was found to be independently associated with the severity of the disease and also the mortality during hospitalization. It may become a new standard in disease assessment as a predictive factor including the follow-up period.

The coronavirus may also damage the pituitary gland, and mostly transient hypophysitis has been reported developing central hypocortisolism and central hypothyroidism (less frequently) by decreasing the synthesis of adrenocorticotrophic hormone and TSH [23]. The condition is difficult to diagnose, and there is current debate whether levothyroxine replacement has a major impact on the improvement of the clinical outcome.

Another issue relates to the primary hyperthyroidism developed during the pandemic period [24]. When a patient is COVID-19 positive, then there is a higher risk of developing arrhythmia and thrombo-embolic events while specific anti-thyroid drugs may be associated with agranulocytosis, thus worsening the overall prognosis [25].

Regarding the patients with previously known thyroid conditions, the majority are not at a higher risk of contracting the coronavirus, or at risk of being admitted for more severe infections unless the subject is currently being treated with glucocorticoid medication against Graves’ orbitopathy [26]. Much information has been published to date on the risk of using pharmacological doses of glucocorticoids, especially during COVID-19 related cytokine storm [27].

Apart from the COVID-19 infection itself, we need to take into consideration the pandemic-related stress which may act as a trigger for various autoimmune conditions [28]. Some data suggest a higher risk of autoimmune disorders (including autoimmune thyroiditis and Graves’ disease) after recovery from the cytokine storm [6]. This remains a topic of debate but actually, we do not have enough longitudinal data to sustain this observation. The current increasing prevalence of coronavirus worldwide will, unfortunately, provide the necessary data on the follow-up of endocrine autoimmune conditions. Generally, patients with autoimmune thyroiditis have a higher risk of developing

other antibody-related conditions such as vitiligo, alopecia areata, dermatitis herpetiformis, hypophysitis, autoimmune hepatitis, Sjogren's syndrome, premature ovarian failure, primary adrenal insufficiency, type 1 DM, rheumatoid arthritis, atrophic gastritis, lupus, scleroderma, vasculitis, and celiac disease [29].

A severe situation is observed in the particular situation of COVID-19 positive diabetic patients of either type (including type 1 as seen in polyglandular autoimmune syndrome also associating autoimmune thyroiditis or antibody-related chronic primary adrenal insufficiency) [30]. In COVID-19 patients, the prognosis is more severe and the glycemic profile may be worse due to the virus attack against the pancreas at the level of β -cells [31]. The term "covidabetology" has been suggested for covering the immense area of overlap of DM and COVID-19 [32]. Moreover, we need to take into consideration the association of thyroiditis with autoimmune primary adrenal insufficiency which is a condition with a higher risk of COVID-19 infection or other infections of different etiologies [33]. Higher doses of glucocorticoid replacement are needed. Pre-pandemic studies have shown that conditions associated with thyroid autoimmune disorders such as celiac disease and rheumatoid arthritis are associated with vitamin D deficiency, apart from bone status anomalies [34]. Pandemic data have shown an increased risk of developing hypovitaminosis D due to low sun exposure or the use of facial masks. Thus, under these circumstances, it becomes necessary to supplement vitamin D (regardless of the real immune role of vitamin D when cross-talk to the virus molecule) [35].

Overall, the viral and immune-mediated thyroid status due to the coronavirus infection represents a small part of an otherwise complex, large and dynamic picture of the disease. Since the virus challenges the native immunity of the host organism, thyroid interaction is expected [36].

Conclusions

The ongoing reality of the COVID-19 pandemic will reveal more information on virus-related thyroid conditions. Routine thyroid assays in patients with severe infection/acute phase of COVID-19 are encouraged to detect thyrotoxicosis. After recovery, thyroid function should be assessed to identify potential hypothyroidism. There are still unanswered questions related to the predictive value of IL-6 assays or thyroid hormone replacement therapy necessity due to virus-related hypophysitis underlying central hypothyroidism.

Patients with comorbid thyroid diseases are not at higher risk of contracting or transmitting SARS-CoV-2, and baseline thyroid dysfunction does not foster a worse progression of COVID-19. However, it is unclear whether low levels of free triiodothyronine, observed in seriously ill patients with COVID-19 may worsen the disease clinical progression and, consequently, if triiodothyronine supplementation could be a tool for reducing this burden. Glucocorticoids and heparin may affect thyroid hormone secretion and measurement, therefore leading to possible misdiagnosis of thyroid dysfunction in severe cases of COVID-19.

References

1. Parolin M., Parisotto M., Zanchetta F., Sartorato P., De Menis E. Coronaviruses and Endocrine System: a Systematic Review on Evidences and Shadows. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020 Sep 5. doi: 10.2174/1871530320666200905123332.
2. Șandru F., Carsote M., Petca R.C., Gheorghisan-Gala-teanu A.A., Petca A., Valea A., Dumitrașcu M.C. COVID-19-related thyroid conditions (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021. 22(1). 756. doi: 10.3892/etm.2021.10188.
3. Young M.J., Clyne C.D., Chapman K.E. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J. Endocrinol.* 2020. 247(2). R45-R62. doi: 10.1530/JOE-20-0260.
4. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the "cytokine storm" in COVID-19. *J. Infect.* 2020. 80(6). 607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
5. Nehme M., Braillard O., Alcoba G., Aebischer Perone S., Courvoisier D., Chappuis F., Guessous I.; COVICARE TEAM. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann. Intern. Med.* 2021. 174(5). 723-725. doi: 10.7326/M20-5926.
6. Shekhar S., Wurth R., Kamilaris C.D.C., Eisenhofer G., Barrera F.J., Hajdenberg M., Tonleu J. et al. Endocrine Conditions and COVID-19. *Horm. Metab. Res.* 2020. 52(7). 471-484. doi: 10.1055/a-1172-1352.
7. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2020. 81(5). 507-510. doi: 10.1016/j.ando.2020.09.001.
8. Gorini F., Bianchi F., Iervasi G. COVID-19 and Thyroid: Progress and Prospects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. 17(18). 6630. doi: 10.3390/ijerph17186630.
9. Gavriatopoulou M., Korompoki E., Fotiou D., Ntanasis-Stathopoulos I., Psaltopoulou T., Kastiritis E., Terpos E., Dimopoulos M.A. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin. Exp. Med.* 2020 Nov. 20(4). 493-506. doi: 10.1007/s10238-020-00648-x.
10. Khoo B., Tan T., Clarke S.A., Mills E.G., Patel B., Modi M., Phylactou M. et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. 106(2). e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
11. Pashkovska N.V. Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(4). 57-66. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188 (in Ukrainian).
12. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021. 31(1). 8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363.
13. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D., Covelli D., Mantovani G., Muscatello A., Ferrante E. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. 8. 739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
14. Brancatella A., Ricci D., Cappellani D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(10). dgaa537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537.
15. Mattar S.A.M., Koh S.J.Q., Rama Chandran S., Cherng B.P.Z. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020. 13(8). e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336.

16. Urbanovych A.M., Laniush F.V., Lishchuk O.Z., Kozlov-ska K.Yu. COVID-19: a new etiological factor of Graves' disease? *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(7). 120-124. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219014.
17. Asfuroglu Kalkan E., Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(8). 1173-1174. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3.
18. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(8). 1171-1172. doi: 10.1007/s40618-020-01312-7.
19. Francisco Javier López Maldonado, Rene Arturo Cota Arreola. Biopsy Confirmed Subacute Thyroiditis Associated With COVID-19. *Journal of the Endocrine Society*. 2021. 5. A922. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1884.
20. Bellastella G., Maiorino M.I., Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(8). 1169-1170. doi: 10.1007/s40618-020-01311-8.
21. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazzioti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020. 183(4). 381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
22. Ruggeri R.M., Campenni A., Deandreis D., Siracusa M., Tozzoli R., Petranović Ovcariček P., Giovanella L. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021. 1-23. doi: 10.1080/1744666X.2021.1932467.
23. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020. 68(2). 251-252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1.
24. Speer G., Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr. J.* 2021. 68(2). 129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.
25. Djakpo D.K., Wang Z., Zhang R., Chen X., Chen P., Antoine M.M.L.K. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Biosci. Rep.* 2020. 40(8). doi: 10.1042/BSR20200817.
26. Shams P.N., Ophth F. High-Dose Oral Methylprednisolone for the Management of Severe Active Thyroid Eye Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020. 36(4). 418-419. doi: 10.1097/IOP.0000000000001787.
27. Kaiser U.B., Mirmira R.G., Stewart P.M. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(5). dgaa148. doi: 10.1210/clinem/dgaa148.
28. Velayoudom F.L., Alwis Wijewickrama P.S., Ranathunga H.I., Somasundaram N. Endocrine vigilance in COVID-19. *J. Pak. Med. Assoc.* 2020. 70 (Suppl. 3) (5). S83-S86. doi: 10.5455/JPM.16.
29. Van Gerwen M., Alsen M., Little C., Barlow J., Naymagon L., Tremblay D., Sinclair C.F., Genden E. Outcomes of Patients with Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. 11. 565. doi: 10.3389/fendo.2020.00565.
30. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N., Singla V., Khare S., Srivastava A. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN [Preprint]*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3566166.
31. Iughetti L., Trevisani V., Cattini U., Bruzzi P., Lucac-cioni L., Madeo S., Predieri B. COVID-19 and Type 1 Diabetes: Concerns and Challenges. *Acta Biomed.* 2020. 91(3). e2020033. doi: 10.23750/abm.v91i3.10366.
32. Kalra S., Mittal S. COVID-19 and diabetes: Covidiabetology. *J. Pak. Med. Assoc.* 2020. 70(6). 954-955.
33. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro M., Falorni A., Giordano C., Giordano R., Pivonello R. et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(8). 1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w.
34. 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_2_3_442_451.
35. Weir E.K., Thenappan T., Bhargava M., Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin. Med. (Lond)*. 2020. 20(4). e107-e108. doi: 10.7861/clinmed.2020-0301.
36. Montesinos M.D.M., Pellizás C.G. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019 Jun 4. 10. 350. doi: 10.3389/fendo.2019.00350.

Received 28.05.2021

Revised 14.06.2021

Accepted 21.06.2021 ■

Information about authors

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

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>

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

Vitaliy Maslyanko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5773-9525>

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; <https://orcid.org/0000-0002-9479-5750>

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.

Authors' contribution: Volodymyr Pankiv performed the critical review of the manuscript for its content; critically revised the manuscript and approved the current form of the article in order to be submitted to the journal for publishing; Nataliia Pashkovska reviewed the findings and wrote the manuscript; Ivan Pankiv checked and revised the manuscript and is the corresponding author; Iryna Tsaryk revised the literature data; Vitaliy Maslyanko researched the studies that were included as references. All authors read and approved the final manuscript.

Паньків В.І.¹, Пашковська Н.В.², Паньків І.В.², Маслянко В.А.², Царик І.О.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Патофізіологічні та клінічні аспекти взаємодії між коронавірусною хворобою 2019 і щитоподібною залозою

Резюме. Коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 швидко набула статусу пандемії та вразила мільйони людей по всьому світу. Незважаючи на те, що основною мішенню коронавірусу є дихальна система, науковців усе більше турбує проблема ураження COVID-19 інших органів та систем. Оскільки рецептори до ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу, через які коронавірус потрапляє в клітини, були виявлені на щитоподібній залозі, існує висока ймовірність ураження цього органа. Останнім часом надходить усе більше повідомлень про розвиток підгострого тиреоїдиту та хвороби Грейвса після перенесеного COVID-19. У пацієнтів, яким раніше не діагностували жодних захворювань щитоподібної залози, варіанти розвитку порушень стану щитоподібної залози, пов'язаних із COVID-19, можуть включати: атиповий перебіг підгострого тиреоїдиту, асоційований з поширенням вірусу або надмірною продукцією цитокінів, у тому числі деструктивний процес з необоротним пошкодженням залози або синдром низького рівня трийодтироніну (синдром нетиреоїдної патології), конкретно не пов'язаний з інфекцією COVID-19,

але зумовлений тяжким статусом пацієнта. Метою цього огляду було дослідження змін функціонального стану щитоподібної залози внаслідок інфекції COVID-19. Поточна оцінка наслідків пандемії COVID-19 дозволить виявити більше інформації про захворювання щитоподібної залози, спричинені коронавірусом. Для виявлення тиреотоксикозу рекомендується проводити планові аналізи функціонального стану щитоподібної залози в пацієнтів у гострій фазі COVID-19. Після одужання слід оцінити тиреоїдну функцію для виявлення потенційного гіпотиреозу. Залишаються без відповіді питання, пов'язані з прогностичним значенням інтерлейкіну-6 в інфікованих пацієнтів, особливо у випадках із цитокіновим штормом, та необхідністю замісної терапії препаратами гормонів щитоподібної залози в суб'єктів із центральним гіпотиреозом, пов'язаним із гіпофізитом. Для виявлення тиреотоксикозу також рекомендується регулярне дослідження стану щитоподібної залози в пацієнтів із тяжким перебігом/гострою фазою COVID-19.
Ключові слова: COVID-19; тиреоїдит; хвороба Грейвса; гіпотиреоз; SARS-CoV-2

УДК 616.36-003.826:616-032.22:616-07-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350>

Єфіменко Т.І.¹, Микитюк М.Р.^{1,2}
¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки: час для змін

Резюме. Огляд містить оновлену інформацію щодо епідеміології, етіології, патогенезу, діагностики, лікування і профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Ми провели пошук термінів, включаючи «НАЖХП», «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ), «метаболічний синдром» та «цукровий діабет 2-го типу» (ЦД 2-го типу) в літературних матеріалах, опублікованих за останні 5 років, із використанням баз даних Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PubMed. Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і НАСГ. Тяжкість захворювання за НАСГ досить варіабельна, включаючи фіброз, цироз і гепатоцелюлярну карциному. НАЖХП — спектр жирових розладів печінки вірусної, аутоімунної, індукованої наркотиками та генетичної етіології, що виникають не внаслідок зловживання алкоголем, — нещодавно була перейменована на метаболічну (дисфункціональну) асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП). Середня поширеність НАЖХП становить приблизно 25 % серед дорослого населення у світі, а в деяких регіонах — понад 30 %. Збільшення поширеності даної патології відбувається паралельно глобальній епідемії ожиріння та ЦД 2-го типу у світі. Настав час досягти загального консенсусу в науковому товаристві щодо зміни номенклатури та переходу від негативного до позитивного визначення НАЖХП/НАСГ. Нова номенклатура вказує на позитивні детермінанти захворювання, а саме на тісний зв'язок із порушеннями обміну речовин замість того, щоб визначати його тим, чим він не є (тобто неалкогольною). Абревіатура МАЖХП точніше розкриває наявні знання про жирові захворювання печінки, пов'язані з метаболічною дисфункцією, і повинна замінити НАЖХП/НАСГ, оскільки це буде стимулювати зусилля дослідницького товариства щодо оновлення номенклатури та субфенотипу захворювання і пришвидшить поступальний шлях до нових методів лікування. Важливо, щоб лікарі первинної ланки, ендокринологи та інші спеціалісти були обізнані про масштаби та довгострокові наслідки НАЖХП. Рання ідентифікація хворих на НАСГ може сприяти поліпшенню результатів лікування, уникненню трансплантації печінки у хворих із декомпенсованим цирозом. На сьогодні не існує методів ефективного лікування НАЖХП, тому важливо дотримуватися мультидисциплінарного підходу, під яким розуміють застосування заходів, спрямованих на покращення прогнозу, зниження ризику смертності, пов'язаної з НАЖХП, розвитку цирозу або гепатоцелюлярної карциноми. Епідеміологічні дані вказують на тісний зв'язок між нездоровим способом життя і НАЖХП, тому корекція способу життя необхідна всім пацієнтам. У терапії НАЖХП використовують сенситайзери інсуліну, статини, інгібітор абсорбції холестерину езетиміб, гепатопротектори, антиоксиданти, інкретинові аналоги, інгібітори дипептидилпептидази 4, пентоксифілін, пробіотики, блокатори рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту, ендоканабіноїдні антагоністи.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; огляд

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

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

Для кореспонденції: Микитюк Мирослава Ростиславівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділом фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; факс: +38 (057) 700-45-38; e-mail: myroslavamk@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 438-24-25.

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

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

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці, асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР) і визначається гістологічно за наявності стеатозу в більше ніж 5 % гепатоцитів або протонної щільності жирової фракції > 5,6 % за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії (ПМРС) або при кількісній оцінці співвідношення жиру і води за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) [1]. Ми провели пошук термінів, включаючи «НАЖХП», «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ), «метаболічний синдром» та «цукровий діабет 2 типу» (ЦД 2-го типу) у літературних матеріалах, опублікованих за останні 5 років, із використанням баз даних Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PubMed. Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Тяжкість захворювання при НАСГ досить варіабельна, включаючи фіброз, цироз і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [2, 3].

НАЖХП — спектр жирових розладів печінки, що виникають не внаслідок зловживання алкоголем, вірусної, автоімунної, індукованої наркотиками та генетичної етіології — нещодавно була перейменована на метаболічну дисфункціональну асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП) [4]. Заміна терміна «НАЖХП» на «МАЖХП» базується на таких об'єктивних фактах: по-перше, НАЖХП діагностують як розлад виключення, хоча за розвитком основних патологічних процесів це явно захворювання, що потрібно визначати включенням, а не виключенням — відомо, що НАЖХП поєднується з іншими захворюваннями (вірусний гепатит, автоімунний гепатит, алкогольний гепатит) та прискорює прогресування захворювання [5, 6]; по-друге, асоціація НАЖХП із прийомом алкоголю в її назві і дискусія про безпечну кількість алкоголю залишаються актуальним питанням; по-третє, класифікація НАЖХП є недосконалою, і, можливо, метаболічну дисфункцію, пов'язану з НАЖХП, слід вважати подібною до інших хронічних захворювань печінки з різним ступенем активності на стадії фіброзу, не маючи дихотомічної стратифікації на НАСГ та не НАСГ; і нарешті, рекомендації EASL-EASD-EASO забороняють розглядати жирові захворювання печінки як єдиний стан внаслідок їх неоднорідної природи.

Настав час досягти загального консенсусу в науковому співтоваристві щодо зміни номенклатури та переходу від негативного до позитивного визначення НАЖХП/НАСГ [7]. Нова номенклатура вказує на позитивні детермінанти захворювання, а саме на тісний зв'язок із порушеннями обміну речовин замість того, щоб визначати його тим, чим він не є (тобто неалкогольною). Аббревіатура МАЖХП точніше розкриває наявні знання про жирові захворювання печінки, пов'язані з метаболічною дисфункцією, і повинна замінити НАЖХП/НАСГ, оскільки це буде стимулювати зусилля дослідницького співтовариства щодо оновлення номенклатури та субфенотипу захворювання і пришвидшить поступальний шлях до нових методів лікування.

У консенсусі з МАЖХП зроблено акцент на гетерогенності НАЖХП, основні фактори та супутні модифікатори захворювання, а також на важливості імплементації нової номенклатури для відкриття високоефективних препаратів для лікування даної глобальної хвороби [4]. Цікавим моментом є врахування психологічного стану пацієнта, оскільки запропонована номенклатура МАЖХП не включає таких слів, як «алкогольна», що, імовірно, покладає відповідальність на пацієнта. У консенсусі пропонується детальне фенотипування хворих на МАЖХП, що допоможе сформулювати групи ризику, прогнозувати профілактичні заходи та вдосконалити стратегію клінічних випробувань. Передбачається, що неінвазивні біомаркери крові і методи інструментальної візуалізації поступово втратять свої позиції і будуть витиснуті біопсією печінки для верифікації захворювання.

Даний огляд містить оновлену інформацію щодо епідеміології, клінічних та прогностичних особливостей та діагностичних підходів до хворих на НАЖХП.

НАЖХП на сьогодні займає лідируючу позицію серед захворювань печінки в західних країнах. За оцінками експертів, близько 1 млрд населення планети страждає від НАЖХП [8]. Середня поширеність НАЖХП становить приблизно 25 % серед дорослого населення у світі (8 515 431 хворий із 22 країн у 85 дослідженнях), а в деяких регіонах — понад 30 % [9, 10]. Збільшення поширеності даної патології відбувається паралельно глобальній епідемії ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу у світі [11]. Залежно від методу діагностики, віку, статі й етнічної належності частота НАЖХП серед дорослого населення становить 17–46 % [12]. Це відповідає поширеності метаболічного синдрому (МС) і його компонентів, які підвищують ризик розвитку тяжкої форми захворювання в дорослих і дітей. НАЖХП зустрічається у 7 % осіб з нормальною масою тіла [13]. НАЖХП виявляють у 9,6 % дітей і підлітків та у 34 % осіб середнього віку [14]. Вважається, що 66 % хворих на ЦД або ожиріння старше 50 років страждають на НАСГ із фіброзом. Зв'язок між НАСГ та серцево-судинними захворюваннями очевидний, хоча причинно-наслідковий зв'язок ще слід довести. За оцінками експертів, від 75 до 100 мільйонів населення Сполучених Штатів Америки страждають від НАЖХП (30 %) [15], а НАСГ діагностують у 5 % населення [16]. Системний огляд і метааналіз 86 епідеміологічних досліджень (8,5 млн учасників із 22 країн) показали, що чверть дорослого населення у світі (25,2 %) страждає від НАЖХП [17]. Об'єктивність даних щодо поширеності НАЖХП — дискусійне питання, оскільки в дослідженнях використовувалися різні діагностичні критерії. На особливу увагу заслуговують істотні регіональні відмінності поширеності НАЖГ печінки серед хворих на ЦД 2-го типу: найнижча — на Африканському континенті (32 %) і найвища — у Європі (72 %). Актуальні дані стосовно поширеності і захворюваності на НАЖХП в Україні відсутні, оскільки НАЖХП не введена в статистичні звітні форми [18]. Цікаво, що за діагностичною значимістю МРТ і УЗД не поступаються один одному (59 % проти 58 %) [19]. Це

підкреслює необхідність проведення чітко регламентованих досліджень у всьому світі, щоб краще зрозуміти поширеність НАЖХП.

Важливо, щоб лікарі первинної ланки, ендокринологи та інші спеціалісти були обізнані про масштаби та довгострокові наслідки НАЖХП. Рання ідентифікація хворих на НАСГ може сприяти поліпшенню результатів лікування, уникненню трансплантації печінки у хворих із декомпенсованим цирозом. З урахуванням триваючої епідемії ожиріння, що починається в дитячому віці, збільшення кількості випадків ЦД 2-го типу та інших факторів прогнозується зростання поширеності НАЖХП разом із часткою хворих із запущеними формами. Це відобразатиметься на витратах на охорону здоров'я, включаючи трансплантацію печінки, для якої НАСГ вже близький до того, щоб стати найпоширенішим показанням.

Стратифікація ризику, рання діагностика НАЖХП та застосування заходів щодо запобігання прогресуванню НАЖХП мають велике значення. У хворих на НАЖХП з ознаками НАСГ із розвиненим фіброзом спостерігається помітно підвищений ризик несприятливих наслідків, включаючи загальну смертність та специфічну для печінки захворюваність та смертність відповідно. Ідентифікація даної групи хворих на НАЖХП є першорядним питанням для спрямування ресурсів на тих, хто цього найбільше потребує. У зв'язку із цим був розроблений спектр неінвазивних інструментів ранньої діагностики НАЖХП.

У 1884 році F.T. Frerichs описав зміни в печінці у хворих із «цукровою хворобою». Термін «НАСГ» вперше ввів Ludwig і співавт. в 1980 році на підставі виявлених змін печінки у хворих на ожиріння і ЦД 2-го типу [18, 20]. Тривалий час вважалося, що накопичення жиру в печінці при метаболічних порушеннях є доброякісним [21]. Близько в 10–25 % хворих із «тихим» НАЖГ розвивається НАСГ, а у 5–8 % із них протягом 5 років — цироз печінки [22, 23].

У 2003 році НАЖХП разом з ожирінням, ЦД 2-го типу, дисліпідемією й артеріальною гіпертензією (АГ) була визнана компонентом МС [24]. Вважається, що НАСГ є проявом МС у печінці [11, 19], але механізми розвитку і прогресування захворювання остаточно не з'ясовані.

Епідеміологічні дослідження довели, що хворі на НАЖХП із більшою ймовірністю страждають від наслідків серцево-судинних або непечінкових захворювань, пов'язаних із раком [25]. Найбільш вагомим предиктором несприятливого прогнозу в осіб із НАЖХП є наявність фіброзу, а не гістологічні особливості НАСГ [26, 27]. Відмічене неістотне підвищення ризику смертності від усіх причин навіть при слабкому фіброзі печінки, що лінійно зростає в міру прогресування фіброзу. Так, показник смертності від захворювань печінки з тяжким фіброзом (F3) і цирозом (F4) становить 7,92 і 23,3 на 1000 осіб відповідно порівняно з хворими без фіброзу [28]. Швидкість розвитку фіброзу печінки зазвичай дуже низька при НАЖХП, більш висока у хворих на НАСГ (7 років на стадію фіброзу), ніж без НАСГ (14 років), що підтверджує значення НАСГ у розвитку фіброзу [29].

Цироз печінки — це термінальна стадія органної недостатності, що вимагає трансплантації органа або може призвести до ГЦК [30, 31]. Цироз печінки обумовлений заміщенням гепатоцитів сполучною тканиною колагену 1-го типу, що продукується зірчастими клітинами [2, 32, 33]. У 12,8 % хворих із цирозом печінки протягом 3 років розвивається ГЦК [22, 34]. НАСГ також може прогресувати до ГЦК без цирозу [2]. НАСГ вважається основною причиною криптогенного цирозу [35, 36]. Серед хворих на криптогенний цироз спостерігається непропорційно висока поширеність метаболічних факторів ризику (ЦД 2-го типу, ожиріння, МС). ЦД 2-го типу підвищує ризик не тільки розвитку більш тяжких форм НАЖХП, але також і ГЦК, частоту госпіталізацій і смертей, пов'язаних із патологією печінки [1, 11, 13, 37, 38].

М. Ciupînska-Kajor і співавт. повідомляють, що ожиріння асоціюється з більш високою поширеністю тяжкого фіброзу серед осіб із патологічним ожирінням і НАЖХП [39]. Факторами, що сприяють прогресуванню НАЖХП, є вік, індекс маси тіла (ІМТ) і ЦД 2-го типу [29, 40]. І це важливо, оскільки щонайменше 1,46 млрд дорослих і 170 млн дітей на планеті мають надлишкову вагу або ожиріння. Темпи зростання населення з ожирінням дають усі підстави вважати, що НАСГ стане поширеною хворобою печінки в усіх країнах світу незалежно від їх економічного розвитку, буде суттєво впливати на громадське здоров'я і потребувати колосальних витрат на охорону здоров'я [41].

У клінічній практиці стеатоз верифікують при морфологічному дослідженні печінки у вигляді крапель жиру в гепатоцитах [2]. У здорової людини від 0,8 до 1,5 % маси печінки приходить на ліпіди різних типів, переважно тригліцериди (ТГ), холестерин, фосфоліпіди тощо [21, 35].

Вільні жирні кислоти (ВЖК) надходять в організм із продуктами харчування, утворюються в печінці шляхом ліполізу в жировій тканині та ліпогенезу *de novo*. Знаходячись на шляху транспорту ВЖК, що поступають із тонкої кишки по воротній вені, печінка регулює їх надходження в системну циркуляцію, синтезує, зберігає та експортує ліпіди та ліпопротеїни, що обумовлює її важливу роль у метаболізмі ліпідів. У гепатоцитах ВЖК метаболізуються шляхом бета-окиснення в мітохондріальному матриксі до утворення аденозинтрифосфатної кислоти або шляхом етерифікації для синтезу ТГ, які або депонуються у вигляді ліпідних крапель у гепатоцитах, або вивільняються у кровотік у вигляді ліпопротеїнів низької щільності. Близько 60 % ТГ печінки утворено з ВЖК із жирової тканини, 26 % — в процесі ліпогенезу *de novo* і 14 % — із харчових продуктів [42]. Тобто накопичення ТГ у печінці може виникнути в результаті збільшення синтезу і надходження ВЖК із жирової тканини, зниження експорту ліпопротеїнів дуже низької щільності та/або окиснення жирів.

НАЖХП тісно пов'язана зі станами, яким притаманні системне низькоінтенсивне запалення і ІР [43]. ІР — рушій прогресування НАЖХП, а наявність ЦД передбачає можливість прогресування НАЖГ до запущеного фіброзу печінки [38]. Гіперінсулінемія, ін-

дукована периферичною ІР, може стимулювати ліпогенез у печінці [44]. У результаті розвитку ІР знижується поглинання глюкози гепатоцитами, адипоцитами і м'язовою тканиною, відбуваються пригнічення синтезу глікогену і ТГ у печінці, активація гліколізу, ліполізу і неоглікогенезу [45]. Як відомо, при НАЖХП концентрація ВЖК залишається стало високою (феномен ліпотоксичності), і саме їй належить провідна роль у трансформації НАЖГ у НАСГ. Установлено, що ВЖК внаслідок їх активного метаболізму в мітохондріях клітин тканин-мішеней прискорюють вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів. Окиснювальний стрес пригнічує реплікацію гепатоцитів, що призводить до зростання чисельності клітин-попередників, які здатні диференціюватися як у гепатоцити, так і в холангіоцити, кількість яких корелює зі стадією фіброзу [46].

Наявність НАЖГ корелює з інтенсивністю запалення, опосередкованого активацією РІЗК-Актигального шляху. Блокада даного сигнального шляху в гепатоцитах і макрофагах печінки призводить до гіперпродукції глюкози і ВЖК. Важливі фактори розвитку НАЖХП — утворення адипоцитами за ІР діацилгліцеролу, активація протеїнкінази С і зниження надходження ВЖК у жирову і м'язову тканину, що створює умови для додаткового надходження ВЖК до печінки. Поглинанню ВЖК цими органами, найімовірніше, сприяють транспортні білки жирних кислот (FATP) і FAT/CD36 (транслоказ жирних кислот), які підвищені в осіб з ожирінням і НАЖХП [47, 48].

Ключова роль у прогресуванні стеатозу належить продукції гепатоцитами цитокінів (фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і β (ІЛ-1 β)), які стимулюють хемотаксис нейтрофілів, апоптоз/некроз гепатоцитів, утворення тілець Мелорі й активацію зірчастих клітин. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про активацію транскрипційного ядерного фактора каппа В (NF- κ B) через попередню активацію ІКК- β (інгібітор ядерного фактора NF- κ B) при хронічному запаленні, пов'язаному з НАЖХП, і його зв'язок із розвитком ГЦК [49, 50]. Активація NF- κ B викликає продукцію ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-1 β , які сприяють залученню й активації резидентних макрофагів печінки [51] й опосередковують запалення при НАСГ [52, 53]. Доведено значення ФНП- α і ІЛ-6 у патогенезі резистентності печінки до інсуліну шляхом активації супресора передачі сигналів цитокінів 3 (SOCS3) [54, 55].

Таким чином, патогенез НАЖХП становить собою порочне коло стеатозу, ліпотоксичності і хронічного запалення, що призводить до складних змін у гістопатологічних і біохімічних характеристиках печінки.

Добре відомо, що НАЖХП і ЦД 2-го типу — це два патологічні стани, які діють синергічно, підвищуючи ризик несприятливого прогнозу. НАЖХП діагностують у 70 % хворих на ЦД 2-го типу і 30–40 % хворих на ЦД 1-го типу [56]. ІР відіграє ключову роль у патогенезі як ЦД 2-го типу, так і НАЖХП [38, 57]. Ризик розвитку ЦД 2-го типу тісно корелює з тяжкістю НАЖХП, прогресуванням НАСГ, вираженістю фіброзу і розвитком ГЦК [58]. Більше того, наявність у хворого на ЦД

2-го типу НАЖХП ускладнює досягнення адекватного глікемічного контролю, поглиблює прояви ІР й атерогенної дисліпідемії, підвищує ризик серйозних серцево-судинних подій і хронічної хвороби нирок [56].

Показано, що концентрації високоспецифічного С-реактивного білка, фібриногену та активність інгібітора-1 активатора плазміногену в плазмі нижчі в здорових осіб, проміжні — в осіб із надлишковою масою і без НАЖГ і найвищі — в осіб із надлишковою масою і НАЖГ, верифікованим за допомогою біопсії [59].

У хворих на НАЖХП й ожиріння рівень адипонектину значно нижчий, ніж у осіб з аналогічним ІМТ без НАЖХП, і негативно корелює з вмістом жиру в печінці [60–62]. Гіпоадипонектинемія розглядається як один із предикторів розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань [59]. М. Shimada і співавт. повідомляють, що комбінована оцінка рівня адипонектину, колагену 7S типу IV у сироватці крові та індексу НОМА дозволяє прогнозувати 90 % випадків НАСГ на ранній стадії [63, 64].

Рівень феритину як реагенту гострої фази, індукованого в умовах хронічного системного запалення, підвищується у хворих на МС і ЦД 2-го типу. Показано, що підвищений рівень феритину асоціюється з НАСГ і є незалежним предиктором тяжкості фіброзу у хворих на НАЖХП, верифіковану біопсією [65].

Необхідність здійснення системного скринінгу НАЖХП в осіб групи ризику прописано в рекомендаціях EASL-EASD-EASO (2016), Італійської асоціації з вивчення печінки [1, 66], але не відповідає рекомендаціям Національного інституту якості медичної допомоги Великобританії (2016) [67] та керівним принципам AASLD (2018) [68]. Так, AASLD не рекомендує проводити системний скринінг НАЖХП у групах ризику через низку проблем, пов'язаних із діагностичними тестами і фармакологічною терапією, разом із відсутністю даних, що стосуються довгострокових переваг і економічної ефективності скринінгу. AASLD рекомендує відносити хворих на ЦД 2-го типу до групи ризику за НАЖХП/НАСГ і проводити оцінку ризику фіброзу [68].

Неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки засновані на двох різних підходах: біологічному — кількісне визначення біомаркерів у зразках крові і фізичному — вимірювання щільності печінки (еластографія). Дані підходи доповнюють один одного і мають різне логічне обґрунтування. Зазвичай комплексне дослідження проводять в осіб із підвищеними рівнями печінкових трансаміназ у крові. Проте даний підхід обмежує проведення комплексного обстеження у хворих на НАЖХП із нормальними функціональними печінковими тестами [69]. Тобто хворі на ЦД 2-го типу або МС мають бути під підозрою на НАЖХП незалежно від рівня печінкових трансаміназ у крові [70].

Згідно з рекомендаціями EASL-EASD-EASO (2016), діагност НАСГ верифікують за наявності стеатозу, балонного і лобулярного запалення в зразках тканини печінки, отриманих при біопсії, тобто біопсія печінки впевнено утримує статус золотого стандарту діагностики НАЖХП, особливо у випадках, коли необхідно оці-

нити ступінь фіброзу печінки [1]. Запропоновано три гістологічні системи оцінки вираженості НАЖХП — система Бранта, NASH CRN [71] і SAF (Steatosis, Activity and Fibrosis score) [72]. Проте слід зазначити, що застосування біопсії печінки в рутинній клінічній практиці не є широко прийнятним через деякі недоліки, якими є інвазивність, технічні помилки в отриманні зразка, можливість розвитку небезпечних для життя хворого ускладнень, залежність від кваліфікації лікаря, вартість маніпуляції і необхідність у колаборації з патоморфологом [73]. Вказані недоліки обмежують використання біопсії печінки для скринінгу НАЖХП. Тому біопсія залишається в арсеналі діагностичних методів оцінки етіології складних захворювань печінки, коли клінічна симптоматика не відповідає оцінці фіброзу печінки за допомогою неінвазивних методів.

Концепція еластографії — різниця в щільності тканин дає діагностичну інформацію щодо наявності патології. Фіброз печінки оцінюють за допомогою ультразвукової транз'єнтної еластографії (ТЕ) [74] на підставі вимірювання жорсткості печінки, що є сурогатним маркером фіброзу [75]. Проте в 3,1 % хворих ТЕ виконати неможливо внаслідок ожиріння або обмеженого практичного досвіду медичного персоналу [76]. Так, G.L. Wong і співавт. повідомляють, що ТЕ неможливо було провести у 2,7 % хворих із 3205 обстежених, а в 11,6 % із них отримані дані виявилися невірними [77]. Окрім хворих на ожиріння, ТЕ складно провести у хворих із вузькими проміжками між ребрами і практично неможливо у хворих з асцитом [74]. З урахуванням анатомічних особливостей печінки (еластичний орган у щільній капсулі Глісона) набряк, запалення і позапечінковий холестаз створюють умови для отримання сумнівних даних ТЕ незалежно від наявності фіброзу. Дані щодо впливу стеатозу на результати ТЕ також суперечливі [78].

Стеатоз печінки може бути візуалізований за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), МРТ та ПМРС, що вважається більш точною для вимірювання маси жиру в печінці, оскільки це кількісний, а не якісний метод [79]. Вимірювана за допомогою МРТ фракція жирової щільності протонів (MPT-PDFF) — це нещодавно розроблений і широко застосовуваний метод діагностики НАЖХП, що дозволяє точно оцінювати ступінь печінкового стеатозу і має вищу повторюваність і відтворюваність [80, 81]. К. Imago і співавт. повідомляють, що МРТ-PDFF допомагає точно класифікувати ступінь стеатозу у хворих на НАЖХП, попередньо верифіковану біопсією. Метааналіз, проведений J. Gu і співавт., підтверджує високе діагностичне значення МРТ-PDFF для оцінки ступеня НАЖГ [82]. Однак сучасні інструментальні методи візуалізації не дозволяють чітко диференціювати НАЖГ і НАСГ [71], тому біопсія печінки залишається центральним елементом діагностики і прогнозування [2].

На додаток до біопсії та інструментальних методів візуалізації розроблені моделі молекулярного прогнозування ризику розвитку НАЖХП та вмісту печінкового жиру на основі клінічних параметрів. Їх використовують для діагностики НАЖХП серед осіб групи

ризик установах первинної медико-санітарної допомоги, стратифікації хворих із несприятливим прогнозом (тяжкий НАСГ, цироз, ГЦК) в установах вторинної та третинної медичної допомоги, оцінки прогресування захворювання та прогнозування відповіді на терапевтичні втручання.

Існує декілька некомерційних біомаркерів стеатозу, які засновані на сукупних оцінках різних антропометричних та метаболічних параметрів: FLI (Fatty Liver Index) [83], NAFLD-LFS (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — Liver Fat Score) [84], HSI (Hepatic Steatosis Index) [85], VAI (Visceral Adiposity Index) [86] і TyG (Triglycerides/Glucose index). Так, FLI, запропонований G. Bedogni та співавт., визначається з урахуванням статі, віку, ІМТ, рівня гаммаглутамілтрансферази у сироватці крові і рівня споживання етанолу [83]. У 2009 році A. Kotronen і співавт. впровадили систему оцінки стеатозу печінки NAFLD LFS за наявності МС, ЦД 2-го типу, рівня інсуліну натще, аспартат- (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) [84]. Показано, що всі п'ять сурогатних маркерів дозволяють діагностувати НАЖХП та корелюють з ІР. Однак дані панелі біомаркерів є недостатньо точними для кількісної оцінки стеатозу і не можуть бути використані для моніторингу печінкових змін у динаміці [87].

Для точного прогнозування НАСГ використовуються прогностичні моделі, які розробляються з урахуванням клінічних змінних, результатів лабораторних тестів і рівнів біомаркерів (маркери апоптозу гепатоцитів, запальні цитокіни тощо). Прикладами прогностичних моделей є HAIR [88] та індекс НАСГ [83].

Фіброз є найбільш важливим прогностичним фактором НАЖХП і корелює з наслідками, пов'язаними з печінкою, і смертністю [25]. Наявність вираженого фіброзу вказує на необхідність проведення поглибленого обстеження, у тому числі біопсії, інтенсивної терапії і контролю прогресування фіброзу [89]. Як альтернативу біопсії печінки проводять оцінку множинних сироваткових маркерів за допомогою багатопараметричних панелей — шкали фіброзу (NALFD Fibrosis Score) і панелі розширеного фіброзу печінки ELF (Enhanced Liver Fibrosis Score) [90]. NALFD Fibrosis Score розраховується на підставі шести доступних змінних (вік, ІМТ, рівень глікемії, альбуміну, кількість тромбоцитів, співвідношення АСТ/АЛТ) за допомогою калькулятора [91]. Панель ELF — це набір маркерів (тканинний інгібітор металопротеїназ 1, аміно-кінцевий пропептид проколагену типу ІІІ та гіалуронова кислота), що корелює зі стадіями фіброзу (чутливість — 80 %, специфічність — 90 %) [90]. Рівні циркулюючих фрагментів цитокератину-18 широко досліджувалися як нові біомаркери НАСГ [92, 93].

На сьогодні не існує методів ефективного лікування НАЖХП, тому важливо дотримуватися мультидисциплінарного підходу, під яким розуміють застосування заходів, спрямованих на покращення прогнозу, зниження ризику смертності, пов'язаної з НАЖХП, розвитку цирозу або ГЦК. Для прикладу, мета лікування може полягати в припиненні прийому препаратів або виведенні з організму токсинів, зниженні маси тіла, корекції гіпер-

глікемії та/або дисліпідемії. Епідеміологічні дані вказують на тісний зв'язок між нездоровим способом життя і НАЖХП [94], тому корекція способу життя (дієтичні рекомендації, режим дозованого фізичного навантаження, зниження маси тіла) необхідна всім пацієнтам. Навіть відносно невелике зниження маси тіла (3–5 %) сприяє зменшенню вмісту жиру в печінці і допомагає подолати ІР [95]. Показано, що помірне зниження маси тіла разом із модифікацією способу життя корелює зі зменшенням вираженості НАСГ (25 % від загального числа випадків) без прогресування фіброзу [96].

Медикаментозне лікування призначають при прогресуючому НАСГ (мостоподібний фіброз і цироз), а також на ранній стадії НАСГ із високим ризиком прогресування фіброзу (вік хворого > 50 років; ЦД, МС, підвищення АЛТ [97]) або при НАСГ із вираженою некрозапальною активністю [98]. На сьогоднішній день потенційний лікарський засіб для лікування НАСГ не дозволений регулюючими органами. У терапії НАЖХП використовують сенситайзери інсуліну (бігуаніди, тiazолідиніони (ТЗД)), статини, інгібітор абсорбції холестерину езетиміб, гепатопротектори (урсодезоксихолева кислота), антиоксиданти (вітамін Е), інкретинові аналоги (агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1), інгібітори дипептидилпептидази 4), пентоксифілін, пробіотики, блокатори рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту, ендоканабіноїдні антагоністи [99].

Метформін покращує печінкову та периферичну ІР, гальмуючи печінковий глюконеогенез, ліпогенез та реабсорбцію глюкози з кишечника та підвищуючи окиснення жирних кислот [100]. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що терапія метформіном призводила до покращення чутливості до інсуліну, зниження рівня холестерину та активності амінотрансфераз у хворих на НАСГ, проте отримані результати виявилися неоднозначними при оцінці динаміки стеатозу та активності НАСГ за допомогою біопсії [101]. Хоча ефективність монотерапії є дискусійною, метформін може бути частиною комплексного терапевтичного режиму для лікування хворих із НАЖХП.

ТЗД можна вважати засобами патогенетичної терапії НАЖХП, оскільки вони покращують печінкову та периферичну чутливість до інсуліну [102] за рахунок підвищення рівня адипонектину в плазмі [103], якому притаманні антифіброзні та протизапальні властивості. Результати клінічних досліджень дозволяють припустити, що комбінація ТЗД 2-го покоління (піоглітазон) [104, 105] і вітаміну Е [106] може бути використана для корекції ІР, біохімічних і гістологічних порушень при НАСГ, проте не призводить до регресії фіброзу. У той же час встановлено, що терапія ТЗД без змін у харчуванні та способі життя часто не є ефективною [105]. Результати метааналізу трохи знижують захоплення вітаміном Е, оскільки харчові добавки з вмістом його у високих дозах збільшують смертність від усіх причин та ССЗ [107].

АГПП-1 знижують рівень глікемії, секрецію глюкагону, стимулюють глюкозозалежним шляхом секрецію інсуліну, гальмують спорожнення шлунка, пригнічу-

ють апетит та сприяють зниженню ваги, що є сприятливими ефектами для хворих на НАЖХП/НАСГ із порушеннями глюкозного гомеостазу [108].

Відомо, що хворі на НАСГ демонструють високу експресію ДПП-4 [109]. У хворих на ЦД 2-го типу з/без НАЖХП та у хворих на НАЖХП при поперечному дослідженні виявлено сильну позитивну кореляцію активності ДПП-4 у сироватці крові та ІР із ферментами печінки лише у хворих на НАЖХП. Тобто високий рівень ДПП-4 у хворих на ЦД 2-го типу має печінкове походження, а сам рівень ДПП-4 слід розглядати як потенційний біомаркер НАЖХП [110]. Це підтверджують результати аналізу зразків біопсії печінки і наявність сильної позитивної кореляції експресії ДПП-4 зі стадіями НАЖГ та НАСГ [111].

Як було наведено вище, НАЖХП часто асоціюється з ожирінням та МС, яким притаманні гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія [24]. Отже, використання гіполіпідемічних засобів може бути корисним і доцільним. Хоча клофібрат не виявив жодного позитивного впливу на печінкові тести або гістологічні показники [112], гемфіброзил демонстрував зниження рівня АЛТ у хворих на НАЖХП порівняно з плацебо [113]. Статини також виявляли мінливі ефекти. Однак є доцільність застосовувати гіполіпідемічні засоби, оскільки в більшості хворих на НАЖХП спостерігається дисліпідемія, яка обумовлює високий ризик ССЗ.

Гепатопротекторні властивості урсодезоксихолевої кислоти вивчалися в різних клінічних дослідженнях, які показали позитивну динаміку печінкових проб, проте не продемонстрували поліпшення гістологічної структури печінки у хворих на НАЖХП [112].

Пентоксифілін може бути потенційно корисним при НАЖХП завдяки його впливу на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, рівень фактора некрозу пухлини α та антифіброзні властивості [114]. У клінічних дослідженнях пентоксифілін продемонстрував позитивну динаміку щодо стеатозу, часткового запалення та дегенерації балонів порівняно з вихідним рівнем, проте клінічно незначущо порівняно з плацебо [115]. Метааналіз показав, що лише пентоксифілін й обетихолева кислота сприяють регресії фіброзу у хворих на НАСГ [116].

На сьогодні запропоновано багато нових високоспецифічних засобів, націлених на основні ланки патогенезу НАСГ, а саме фермент каспазу (емрикасан) [117], α - і δ -рецептор, активований проліфератором пероксисом (елафібранор) [118], хемокинові рецептори CCR2/CCR5 (ценікривірок) [119], ліганди фарнезоїдного χ -рецептора (обетихолева кислота) [120], фактор росту фібробластів 21 (аналог фактора росту фібробластів) [121], стероїл-СоА-десатуразу-1 (арамхол) [122], лізілоксидазу-2 (симтузумаб) [123], сиртуїни [124] тощо. Вищезазначені лікарські засоби є багатобічними щодо як регресу НАСГ, так і реверсії існуючого фіброзу.

У хворих, у яких не отримано відповіді на зміну способу життя і медикаментозне лікування, бариатрична (метаболична) хірургія дозволяє за рахунок контролю ожиріння і ЦД зменшити вміст жиру в печінці й упо-

вільнити прогресування НАСГ (рівень доказовості B1) [1]. Проте слід пам'ятати, що швидке зниження маси тіла як результат бариатричної хірургії підвищує ризик печінкової недостатності, особливо у хворих на цироз печінки [125]. З огляду на це метаболічна хірургія проводиться у хворих на ожиріння, які не страждають від цирозу печінки.

Хворих на НАСГ у поєднанні з печінковою недостатністю та/або ГЦК потрібно розглядати як кандидатів на трансплантацію печінки (рівень доказовості A1). Після трансплантації може бути рецидив НАЖХП [126]. Це пов'язано з тим, що трансплантація не виправляє багатовекторні метаболічні порушення, відповідальні за розвиток НАЖХП/НАСГ. З огляду на це терапевтичні заходи до і після трансплантації печінки повинні бути спрямовані на контроль маси тіла, дотримання дієтичних рекомендацій, корекцію дисглікемії та дисліпідемії.

Конфлікт інтересів. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Інформація про фінансування. Робота є фрагментом наукової розробки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» за темою: «Удосконалити діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за урахуванням етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання» (№ державної реєстрації 0119U102446).

Список літератури

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes. Facts.* 2016. 9(2). 65-90. doi: 10.1159/000443344. Epub. 2016, Apr 8. PMID: 27055256; PMCID: PMC5644799.
2. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017 Jan. 37, Suppl 1. 85-89. doi: 10.1111/liv.13301. PMID: 28052629.
3. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat. Med.* 2018 Jul. 24(7). 908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020. 158(7). 1999-2014. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
5. Choi H.S.J., Brouwer W.P., Zanjir W.M.R., de Man R.A., Feld J.J., Hansen B.E., Janssen H.L.A., Patel K. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2020 Feb. 71(2). 539-548. doi: 10.1002/hep.30857.
6. Brunt E.M., Ramrakhiani S., Cordes B.G., Neuschwander-Tetri B.A., Janney C.G., Bacon B.R., Di Bisceglie A.M. Concurrency of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod. Pathol.* 2003 Jan. 16(1). 49-56. doi: 10.1097/01.MP.0000042420.21088.C7.
7. Bellentani S., Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Aug. 2(8). 547-548. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30146-2. PMID: 28691681.
8. Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019. 156(5). 1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
9. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V. et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019 Jun. 69(6). 2672-2682. doi: 10.1002/hep.30251.
10. Fiorucci S., Biagioli M., Distrutti E. Future trends in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Pharmacol. Res.* 2018. 134. 289-298. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.014.
11. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2019. 1(65). 53-58. doi: 10.30978/CEES-2019-1-53.
12. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011. 34(3). 274-285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
13. Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B., Srishord M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore).* 2012. 91(6). 319-327. doi: 10.1097/MD.0b013e3182779d49.
14. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., Lavine J.E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006 Oct. 118(4). 1388-1393. doi: 10.1542/peds.2006-1212.
15. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015, Jun 9. 313(22). 2263-2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370.
16. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020 May. 158(7). 1851-1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
17. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., Qiu Y. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019 Oct. 71(4). 793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
18. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980. 55(7). 434-438. PMID: 7382552.
19. Lazo M., Clark J.M. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a burgeoning problem with unclear solutions. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2020. 9(4). 514-517. doi: 10.21037/hbsn.2019.11.28.
20. Frerichs F.T. A Clinical Treatise on Diseases of the Liver. 1861. Vol. II. P. 34. New Syden. Soc., London.
21. Pankiv V. Diabetes Mellitus Type 2 and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. The Effects of Metformin. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2013. 5. 55-63. doi: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84493.
22. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006 Oct. 44(4). 865-873. doi: 10.1002/hep.21327.
23. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer,

based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Dec. 10(12). 1342-1359.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.

24. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S.A., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Jan. 67(1). 328-357. doi: 10.1002/hep.29367.

25. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015 May. 61(5). 1547-1554. doi: 10.1002/hep.27368.

26. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwitthaya P., Mills P.R. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015 Aug. 149(2). 389-397.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

27. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., Sebastiani G. et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017 May. 65(5). 1557-1565. doi: 10.1002/hep.29085.

28. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015 Apr. 13(4). 643-654.e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.

29. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C., Enders F. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007 Apr. 45(4). 846-854. doi: 10.1002/hep.21496.

30. Sørensen H.T., Møllemejkjaer L., Jepsen P., Thulstrup A.M., Baron J., Olsen J.H., Vilstrup H. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003 Apr. 36(4). 356-359. doi: 10.1097/00004836-200304000-00015.

31. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 2015 May. 62(5). 1148-1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.

32. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* 2010 May. 51(5). 1820-1832. doi: 10.1002/hep.23594. PMID: 20432259.

33. Yasui K., Hashimoto E., Komorizono Y., Koike K., Arai S., Imai Y., Shima T. et al. Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011 May. 9(5). 428-433; quiz e50. doi: 10.1016/j.cgh.2011.01.023.

34. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Dec. 10(12). 1342-1359. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.

35. Mili S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig. Dis.* 2012. 30(2). 158-162. doi: 10.1159/000336669.

36. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline

by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012 Jun. 55(6). 2005-2023. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764.

37. Porepa L., Ray J.G., Sanchez-Romeu P., Booth G.L. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ.* 2010, Aug 10. 182(11). 526-531. doi: 10.1503/cmaj.092144.

38. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000 Jul. 106(2). 171-176. doi: 10.1172/JCI10583.

39. Ciupinska-Kajor M., Hartleb M., Kajor M., Kukla M., Wyleżoł M., Lange D., Liszka L. Hepatic angiogenesis and fibrosis are common features in morbidly obese patients. *Hepatol. Int.* 2013 Mar. 7(1). 233-240. doi: 10.1007/s12072-011-9320-9.

40. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2016 Jul. PMID: 27441333.

41. World Gastroenterology Organization, Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis June 2012 English. World Gastroenterology Organisation.

42. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks E.J. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2005 May. 115(5). 1343-1351. doi: 10.1172/JCI23621.

43. Maurice J., Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Med. (Lond).* 2018. 18(3). 245-250. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.

44. Jelenik T., Kaul K., Séquaris G., Flögel U., Phielix E., Kotzka J., Knebel B. et al. Mechanisms of Insulin Resistance in Primary and Secondary Nonalcoholic Fatty Liver. *Diabetes.* 2017. 66(8). 2241-2253. doi: 10.2337/db16-1147.

45. Finck B.N. Targeting Metabolism, Insulin Resistance, and Diabetes to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes.* 2018 Dec. 67(12). 2485-2493. doi: 10.2337/dbi18-0024.

46. Kobylak N.M., Abenavoli L., Pavlenko G.P., Komisarenko Yu.I. Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(8). 78-85. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222886.

47. Greco D., Kotronen A., Westerbacka J., Puig O., Arkkila P., Kiviluoto T. et al. Gene expression in human NAFLD. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. 294(5). 1281-1287. doi: 10.1152/ajpgi.00074.2008.

48. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed B.S., Pietka T., Abumrad N.A., Patterson B.W., Okunade A., Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009. 106(36). 15430-15435. doi: 10.1073/pnas.0904944106.

49. Jou J., Choi S.S., Diehl A.M. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2008 Nov. 28(4). 370-379. doi: 10.1055/s-0028-1091981.

50. Jiang W., Wu N., Wang X., Chi Y., Zhang Y., Qiu X., Hu Y., Li J., Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.* 2015. 5. 8096. doi: 10.1038/srep08096.

51. Anderson N., Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol. Rev.* 2008 Sep. 60(3). 311-357. doi: 10.1124/pr.108.00001.

52. Joshi-Barve S., Barve S.S., Amancherla K., Gobejishvili L., Hill D., Cave M., Hote P., McClain C.J. Palmitic acid induces pro-

duction of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology*. 2007 Sep. 46(3). 823-830. doi: 10.1002/hep.21752. PMID: 17680645.

53. Ramadori G., Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001 Jul. 13(7). 777-84. doi: 10.1097/00042737-200107000-00004. PMID: 11474306.

54. Torisu T., Sato N., Yoshiga D., Kobayashi T., Yoshioka T., Mori H., Iida M., Yoshimura A. The dual function of hepatic SOCS3 in insulin resistance in vivo. *Genes Cells*. 2007 Feb. 12(2). 143-154. doi: 10.1111/j.1365-2443.2007.01044.x. PMID: 17295835.

55. Shao R.X., Zhang L., Peng L.F., Sun E., Chung W.J., Jang J.Y., Tsai W.L., Hyppolite G., Chung R.T. Suppressor of cytokine signaling 3 suppresses hepatitis C virus replication in an mTOR-dependent manner. *J. Virol.* 2010 Jun. 84(12). 6060-6069. doi: 10.1128/JVI.02484-09.

56. Targher G., Lonardo A., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 Feb. 14(2). 99-114. doi: 10.1038/nrendo.2017.173. Epub. 2017, Dec 29. PMID: 29286050.

57. Tarantino G., Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J. Gastroenterol.* 2013, Jun 14. 19(22). 3375-3384. doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3375.

58. Attar B.M., Van Thiel D.H. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal*. 2013. 2013. 481893. doi: 10.1155/2013/481893.

59. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., Franchini M., Zoppini G., Muggeo M., Day C.P. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun. 16(6). 1394-1399. doi: 10.1038/oby.2008.64.

60. Milner K.L., van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J.G., Lam K.S., Chisholm D.J., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jun. 49(6). 1926-1934. doi: 10.1002/hep.22896. PMID: 19475694.

61. Mofrad P., Contos M.J., Haque M., Sargeant C., Fisher R.A., Luketic V.A., Sterling R.K., Shiffman M.L., Stravitz R.T., Sanyal A.J. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun. 37(6). 1286-1292. doi: 10.1053/jhep.2003.50229. PMID: 12774006.

62. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes. Rev.* 2010 Jun. 11(6). 430-445. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x.

63. Milić S., Lulić D., Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol.* 2014, Jul 28. 20(28). 9330-9337. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.

64. Monsour H.P. Jr, Frenette C.T., Wyne K. Fatty liver: a link to cardiovascular disease — its natural history, pathogenesis, and treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2012 Jul-Sep. 8(3). 21-25. doi: 10.14797/mdcj-8-3-21. PMID: 23227282; PMCID: PMC3487573.

65. Abiru S., Migita K., Maeda Y., Daikoku M., Ito M., Ohata K., Nagaoka S. et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2006 Feb. 26(1). 39-45. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01191.x.

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

67. Glen J., Floros L., Day C., Pryke R. Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016, Sep 7. 354. i4428. doi: 10.1136/bmj.i4428. PMID: 27605111.

68. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S.A. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan. 67(1). 328-357. doi: 10.1002/hep.29367.

69. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S. et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jun. 100(6). 2231-2238. doi: 10.1210/jc.2015-1966.

70. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. PMID: 27441333.

71. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun. 41(6). 1313-1321. doi: 10.1002/hep.20701. PMID: 15915461.

72. Bedossa P., Poitou C., Veyrie N., Bouillot J.L., Basdevant A., Paradis V., Tordjman J., Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012 Nov. 56(5). 1751-1759. doi: 10.1002/hep.25889.

73. Kleiner D.E., Makhlof H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin. Liver Dis.* 2016 May. 20(2). 293-312. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.011.

74. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fourrier C., Mal F., Christidis C. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.* 2003 Dec. 29(12). 1705-1713. doi: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2003.07.001.

75. Attar B.M., Van Thiel D.H. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal*. 2013. 2013. 481893. doi: 10.1155/2013/481893.

76. Castéra L., Foucher J., Bernard P.H., Carvalho F., Allaix D., Merrouche W., Couzigou P., de Lédinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010 Mar. 51(3). 828-835. doi: 10.1002/hep.23425.

77. Wong G.L., Wong V.W., Chim A.M., Yiu K.K., Chu S.H., Li M.K., Chan H.L. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011 Feb. 26(2). 300-305. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06510.x. PMID: 21261720.

78. Bonder A., Tapper E.B., Afdhal N.H. Contemporary assessment of hepatic fibrosis. *Clin. Liver Dis.* 2015 Feb. 19(1). 123-134. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.007.

79. Szczepaniak L.S., Nurenberg P., Leonard D., Browning J.D., Reingold J.S., Grundy S., Hobbs H.H., Dobbins R.L. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. 288. 462-468. doi.org/10.1152/ajpendo.00064.2004.

80. Bonekamp S., Tang A., Mashhood A., Wolfson T., Changchien C., Middleton M.S., Clark L. et al. Spatial distribution of MRI-

Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014 Jun. 39(6). 1525-1532. doi: 10.1002/jmri.24321.

81. Caussy C., Reeder S.B., Sirlin C.B., Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an End-point in NASH Trials. *Hepatology*. 2018 Aug. 68(2). 763-772. doi: 10.1002/hep.29797.

82. Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., Dong Q., Xin Y. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2019 Jul. 29(7). 3564-3573. doi: 10.1007/s00330-019-06072-4.

83. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006, Nov 2. 6. 33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.

84. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., Sevastianova K., Bergholm R., Johansson L.M., Lundbom N. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009 Sep. 137(3). 865-872. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.

85. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., Lee C.H., Yang J.I., Kim W., Kim Y.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis*. 2010 Jul. 42(7). 503-508. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.

86. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M., Galluzzo A. AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010 Apr. 33(4). 920-922. doi: 10.2337/dc09-1825.

87. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Housset C., Ratzju V. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014 Nov. 40(10). 1209-1222. doi: 10.1111/apt.12963.

88. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001 Jul. 121(1). 91-100. doi: 10.1053/gast.2001.25540. PMID: 11438497.

89. Byrne C.D., Patel J., Scorletti E., Targher G. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMJ*. 2018, Jul 12. 362. k2734. doi: 10.1136/bmj.k2734. PMID: 30002017.

90. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H., Manns M.P., Brand K., Bahr M.J. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J. Hepatol*. 2013 Aug. 59(2). 236-242. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.016.

91. <http://nafldscore.com>

92. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann. Med*. 2011 Dec. 43(8). 617-649. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.

93. Wieckowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007 Aug. 46(2). 582-589. doi: 10.1002/hep.21768. PMID: 17661414.

94. Zelber-Sagi S., Ratzju V., Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J. Gastroenterol*. 2011, Aug 7. 17(29). 3377-3389. doi: 10.3748/wjg.v17.i29.3377.

95. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Lehrke M., Hendler R.E., Shulman G.I. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Mar. 54(3). 603-608. doi: 10.2337/diabetes.54.3.603.

96. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L. et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug. 149(2). 367-378. e5. quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.

97. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J. Hepatol*. 2005 Jan. 42(1). 132-138. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.

98. Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L. American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015 Apr. 61(4). 1392-1405. doi: 10.1002/hep.27678.

99. Singh S., Osna N.A., Kharbanda K.K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J. Gastroenterol*. 2017, Sep 28. 23(36). 6549-6570. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6549.

100. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., Ricks M., Feld J.J., Borg B.B., Modi A., Nagabhyru P., Sumner A.E., Liang T.J., Hoofnagle J.H. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009 Jan. 29(2). 172-182. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03869.x.

101. Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbø H.B., von Volkmann H.L., Raschpichler G., Bjørø K., Haaland T., Løberg E.M., Birkeland K. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol*. 2009. 44(7). 853-860. doi: 10.1080/00365520902845268.

102. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med*. 2004, Sep 9. 351(11). 1106-1118. doi: 10.1056/NEJMra041001.

103. Bajaj M., Suraamornkul S., Piper P., Hardies L.J., Glass L., Cersosimo E., Pratipanawatr T. et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004. 89(1). 200-206. doi: 10.1210/jc.2003-031315.

104. Agarwal B., Lamba B.M.S., Sharma N., Tanwar M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with prediabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(1). 35-40. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226427.

105. Ratzju V., Giral P., Jacqueminet S., Charlotte F., Hartemann-Heurtier A., Serfaty L., Podgevin P. et al. LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008 Jul. 135(1). 100-110. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.078.

106. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., Neuschwander-Tetri B.A. et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med*. 2010, May 6. 362(18). 1675-1685. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.

107. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005, Jan 4. 142(1). 37-46. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110.
108. Tushuizen M.E., Bunck M.C., Pouwels P.J., van Waesberghe J.H., Diamant M., Heine R.J. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int.* 2006 Oct. 26(8). 1015-1057. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01315.x. PMID: 16953843.
109. Balaban Y.H., Korkusuz P., Simsek H., Gokcan H., Gedikoglu G., Pinar A., Hascelik G. et al. Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients. *Ann. Hepatol.* 2007 Oct-Dec. 6(4). 242-250. PMID: 18007554.
110. Firneisz G., Varga T., Lengyel G., Fehér J., Ghyczy D., Wichmann B., Selmeci L., Tulassay Z., Rácz K., Somogyi A. Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. *PLoS One.* 2010, Aug 18. 5(8). e12226. doi: 10.1371/journal.pone.0012226.
111. Baumeier C., Saussenthaler S., Kammel A., Jähnert M., Schlüter L., Hesse D., Canouil M. et al. Hepatic DPP4 DNA Methylation Associates With Fatty Liver. *Diabetes.* 2017 Jan. 66(1). 25-35. doi: 10.2337/db15-1716.
112. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J., Rakela J., McGill D.B. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology.* 1996 Jun. 23(6). 1464-1467. doi: 10.1002/hep.510230624. PMID: 8675165.
113. Basaranoglu M., Acbay O., Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 1999 Aug. 31(2). 384. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80243-8. PMID: 10453959.
114. Duman D.G., Ozdemir F., Birben E., Keskin O., Ekşioğlu-Demiralp E., Celikel C., Kalayci O., Kalayci C. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2007 Oct. 52(10). 2520-2524. doi: 10.1007/s10620-006-9723-y.
115. Van Wagner L.B., Koppe S.W., Brunt E.M., Gottstein J., Gardikiotes K., Green R.M., Rinella M.E. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann. Hepatol.* 2011 Jul-Sep. 10(3). 277-286. PMID: 21677329.
116. Singh S., Khera R., Allen A.M., Murad M.H., Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015 Nov. 62(5). 1417-1432. doi: 10.1002/hep.27999.
117. Shiffman M., Freilich B., Vuppalanchi R., Watt K., Burgess G., Morris M., Sheedy B., Schiff E. LP37: A placebo-controlled, multicenter, double-blind, randomised trial of emricasan in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and raised transaminases. *J. Hepatol.* 2015. 62. 282.
118. Ratzju V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leheret P., Serfaty L., Romero-Gomez M. et al. GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology.* 2016 May. 150(5). 1147-1159. e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038.
119. Friedman S., Sanyal A., Goodman Z., Lefebvre E., Gottwald M., Fischer L., Ratzju V. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp. Clin. Trials.* 2016 Mar. 47. 356-365. doi: 10.1016/j.cct.2016.02.012.
120. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., Chalasani N. et al. NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015, Mar 14. 385(9972). 956-965. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
121. Inagaki T. Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and its Association with NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015, Sep 23. 6. 147. doi: 10.3389/fendo.2015.00147. PMID: 26441837; PMCID: PMC4585294.
122. Safadi R., Konikoff F.M., Mahamid M., Zelber-Sagi S., Halpern M., Gilat T., Oren R. FLORA Group. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014 Dec. 12(12). 2085-2091.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.038.
123. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01672866>
124. Colak Y., Ozturk O., Senates E., Tuncer I., Yorulmaz E., Adali G., Doganay L., Enc F.Y. SIRT1 as a potential therapeutic target for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Sci. Monit.* 2011 May. 17(5). HY5-9. doi: 10.12659/msm.881749.
125. Stephen S., Baranova A., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Apr. 6(2). 163-171. doi: 10.1586/egh.11.97. PMID: 22375522.
126. Charlton M., Kasparova P., Weston S., Lindor K., Maor-Kendler Y., Wiesner R.H., Rosen C.B., Batts K.P. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2001 Jul. 7(7). 608-614. doi: 10.1053/jlts.2001.25453.

Отримано/Received 29.03.2021

Рецензовано/Revised 23.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.05.2021 ■

Information about authors

Tetiana Iefimenko, Researcher in the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: efimenko_tj@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8459-8745>.

Miroslava Mykityuk, MD, PhD, Professor, Deputy Director for scientific work, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems of the National Academy of Medical sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: miroslavamk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6169-7628>.

Conflicts of interests. The author guarantees the absence of conflict of interest and own financial interest in performing the work and writing the article.

Information about funding. The work is a fragment of the scientific development of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" on the topic: "Improve the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus, taking into account the etiopathogenetic mechanisms of the disease" (№ state registration 0119U102446).

Author's Contribution. Tetiana Iefimenko — collection and assembly of data; data analysis and interpretation; critical revision of the article. Miroslava Mykityuk — research concept and design; collection and assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

T.I. Yefimenko¹, M.R. Mykytyuk^{1,2}

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

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Non-alcoholic fatty liver disease: time for changes

Abstract. The review contains updated information on the epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). We searched for terms including NAFLD, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in literature published over the past 5 years using the Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PubMed databases. The concept of NAFLD includes two morphological forms of the disease with different prognosis: non-alcoholic fatty hepatosis and NASH. The severity of NASH is quite variable, including fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD, a spectrum of fatty liver disorders of viral, autoimmune, drug-induced, and genetic origin, which are not caused by alcohol abuse, has recently been renamed as metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease (MAFLD). The average prevalence of NAFLD is approximately 25 % among the adult population worldwide, and in some regions exceeds 30 %. An increase in the prevalence of this pathology is in parallel with the global epidemic of obesity and type 2 diabetes mellitus in the world. It is time to reach a general consensus in the scientific community on changing the nomenclature and moving from a negative to a positive definition of NAFLD/NASH. The new nomenclature points to the "positive" determinants of the disease, namely the close relationship with metabolic disorders, instead of defining it as

what it is not (ie. non-alcoholic). The MAFLD abbreviation more accurately discloses existing knowledge about fatty liver diseases associated with metabolic dysfunction and should replace NAFLD/NASH, as this will stimulate the research community's efforts to update the disease nomenclature and subphenotype and accelerate the transition to new treatments. It is important that primary care physicians, endocrinologists, and other specialists are aware of the extent and long-term consequences of NAFLD. Early identification of patients with NASH can help improve treatment outcomes, avoid liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis. There are currently no effective treatments for NAFLD, so it is important to follow a multidisciplinary approach, which means using measures to improve prognosis, reduce the risk of death associated with NAFLD, the development of cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Epidemiological data suggest a close relationship between unhealthy lifestyles and NAFLD, so lifestyle adjustments are needed to all patients. Insulin sensitizers, statins, ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, hepatoprotectors, antioxidants, incretin analogues, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pentoxifylline, probiotics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and endocannabinoid antagonists are used in the treatment of NAFLD.
Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; metabolic associated fatty liver disease; review

Цукровий діабет і гострі коронарні синдроми

Резюме. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених сучасному стану проблеми цукрового діабету і гострих коронарних синдромів (ГКС). Зокрема, аналізуються питання, пов'язані з етіологією, епідеміологією, основними патофізіологічними особливостями, класифікацією гострих коронарних синдромів, гострих коронарних синдромів без стійкого підйому сегмента ST на ЕКГ, гострих коронарних синдромів із підйомом сегмента ST, неатеросклеротичними причинами гострого коронарного синдрому, лабораторними та інструментальними діагностичними дослідженнями. Аналізуються питання, пов'язані з основними підходами до лікування гострих коронарних синдромів, ведення хворих на цукровий діабет із гострими коронарними синдромами, рекомендаціями із вторинної профілактики. Першопочаткове лікування всіх ГКС включає ацетилсаліцилову кислоту, болісне призначення гепарину та внутрішньовенну інфузію гепарину (за відсутності протипоказань). Також рекомендується антиагрегантна терапія тікагрелором або клопидогрелем. Забезпечують контроль болю за допомогою морфіну/фентанілу та кисню у разі гіпоксії. З метою зняття болю також можна використовувати нітрогліцерин сублінгвально або інфузійно. Необхідний постійний моніторинг діяльності міокарда на предмет аритмії. Вибір стратегії реперфузії у хворих на цукровий діабет повинен базуватися на багатьох чинниках, зокрема, на оцінці клінічного статусу (гемодинамічна/електрична нестабільність, тривала ішемія), ускладнень хронічного коронарного синдрому, ішемічного навантаження, ЕхоКГ-оцінці функції лівого шлуночка та будь-яких інших супутніх захворювань. Крім того, для прийняття остаточного рішення потрібно використовувати різні методи оцінки уражень коронарних артерій та прогнозування хірургічної смертності внаслідок оперативного втручання.

Ключові слова: цукровий діабет; гострі коронарні синдроми; огляд

Цукровий діабет (ЦД) — швидко зростаюча пандемічна хвороба, що вражає понад 460 мільйонів пацієнтів по всьому світу [1–3]. Крім того, ЦД — один з основних чинників ризику хронічного коронарного синдрому (ХКС), а у більше як 40 % пацієнтів із гострими коронарними синдромами (ГКС) спостерігається цукровий діабет [4, 5]. Смертність у хворих на ГКС із ЦД у 2–3 рази вища порівняно з пацієнтами без порушень толерантності до глюкози [6]. Зокрема, результати довготривалих порівняльних досліджень у хворих на ЦД із ГКС та пацієнтів з фізіологічним глюкозотолерантним тестом (ГТТ) дозволяють стверджувати про збільшення інфаркту міокарда (ІМ) у 1,4 раза протягом дворічного постінфарктного періоду та у 1,8 раза — частоти смертності [7]. Цукровий діабет зумовлює зростання відсотка смертності у пацієнтів із ГКС,

включаючи гострий ІМ без підйому ST (ІМбпST), гострий ІМ з підйомом сегмента ST (ІМпST), ревакцеляризацию, зокрема, тромболіз або черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та ін. [8–10]. Госпітальна летальність при ІМпST значно вища, ніж без останнього, і становить 7 % і 3–5 % відповідно. Віддалені результати після 6 місяців за показниками смертності можна порівняти для обох видів ГКС як 12 % і 13 % відповідно [11].

Порівняно з особами із фізіологічним ГТТ при ЦД [12, 13]:

- утричі підвищений ризик розвитку ГКС;
- наявні гострі коронарні події в анамнезі (протягом 15 років);
- удвічі підвищений ризик короткочасної та довгострокової смертності;

— збільшена частота повторних ішемічних подій у постінфарктний період, серцевої недостатності та кардіогенного шоку;

— менш ефективно використовуються клінічні настанови щодо рекомендованої допомоги при ГКС, включаючи інвазивну стратегію, що може сприяти непередбачуваним наслідкам.

Гострі коронарні синдроми можуть бути проявом дестабілізації хронічного коронарного синдрому, а також першою ознакою ураження коронарного русла у безсимптомних пацієнтів [14]. Гострі коронарні синдроми належать до групи захворювань, що включають гострий ІМпST, гострий ІМбпST і нестабільну стенокардію. Це ускладнення ХКС, яке відповідає за третину загальної смертності людей старше 35 років. Необхідно зауважити, що деякі форми ХКС можуть мати безсимптомний перебіг, але ГКС завжди є клінічно окресленими. Отже, ГКС можна розділити на дві основні групи [15–20]:

1. Гострий ІМбпST. У пацієнтів із ГКС при цьому стані спостерігається нестабільна стенокардія або ІМ з патологічним зубцем Q. У хворих із нестабільною стенокардією ризик смерті або реінфаркту протягом перших 30 днів досягає 10 %. Нестабільна стенокардія характеризується затяжним ангінозним болем понад 20 хвилин, що посилюється при фізичній та інших видах активності. Хворі на ЦД і ГКСбпST, зазвичай, літнього та/або старечого віку, в них частіше верифікуються серцево-судинні захворювання, ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ) та хронічна ниркова недостатність і частіше спостерігаються атипові симптоми.

2. Гострий ІМпST характеризується більш значним ураженням міокарда, небезпекою реінфарктів, менш сприятливим прогнозом, зокрема, більше як 30 % хворих помирають у гострий період.

Основні етіологічні чинники

Гострі коронарні синдроми є проявами ХКС і, переважно, результатом розриву атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях (КА). Загальними чинниками ризику є паління, АГ, ЦД, дисліпопротеїнемія, чоловіча стать, гіподинамія, сімейна спадкова схильність до розвитку ожиріння, сімейний анамнез раннього ІМ (вік < 55 років) та порушення режиму дієтичного харчування [21–23].

Епідеміологія

The American Heart Association (AHA) повідомляє, що кожну 41 секунду реєструється новий епізод серцевого нападу серед пацієнтів із хронічним коронарним синдромом. Хвороби серцево-судинної системи є основною причиною смерті в США, а від ХКС страждає близько 15,5 мільйона [1].

Основні патофізіологічні особливості

Основними патофізіологічними змінами при ГКС є знижений приплив крові до ділянки м'язової тканини міокарда, що, зазвичай, є вторинним чинником після розриву атеросклеротичної бляшки та утворення тромбу. Іноді ГКС можуть бути вторинними до процесів

вазоконстрикції з домінуванням атеросклеротичного процесу або без нього. Зменшення надходження крові до ділянки серцевої мускулатури призводить спочатку до ішемії, а далі до некрозу кардіоміоцитів [23].

Існують три основні гіпотези причетності гіперглікемії до збільшення відсотка смертності у хворих на ГКС. По-перше, підвищений рівень глюкози в крові може бути фізіологічною реакцією на гіперпродукцію, в умовах активації системного стресу, гормонів (адреналіну, кортизолу тощо), а отже, може свідчити про більш виражену загальну тяжкість захворювання. Зокрема, у пацієнтів із значними ділянками ішемії міокарда та вираженою дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) спостерігається активація симпатичної нервової системи, що призводить до зростання рівня глюкози. По-друге, гіперглікемія може бути індикатором системної та органоспецифічної дизрегуляції метаболізму і, особливо, порушень сигнальних шляхів інсуліну. У зв'язку з цим інсулінорезистентність сприяє не тільки гіперглікемії, а й зменшенню продукції енергії міокардом та іншими органами, що спричиняє нижчу толерантність до гіпоперфузії. Пригнічення сигнальних шляхів інсуліну підвищує вразливість до ішемії, оскільки цитопротекторні ефекти молекул сигнального каскаду інсуліну втрачаються. По-третє, гостра гіперглікемія пов'язана зі стимулюванням інших патофізіологічних процесів, які сприяють пошкодженню клітин і тканин, зокрема збільшенню продукції активних форм кисню, активації оксидантного стресу, індукції протромботичного стану, погіршенню функції ендотелію тощо [24, 25].

Класифікація гострих коронарних синдромів [26]:

1. Нестабільна стенокардія.
2. Гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST.
3. Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.

Всі ці синдроми пов'язані з гострою коронарною ішемією; їх диференціюють за симптомами, результатами ЕКГ і рівнями серцевих біомаркерів. Синдроми доцільно розрізняти, оскільки прогноз і лікування відрізняються.

Класифікація ГКС і гострого ІМ на етапі попереднього діагнозу [27]:

1. ГКС із підйомом сегмента ST (ГКСпST). Гострий ІМ з підйомом сегмента ST (до цієї групи зараховують також блокаду лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), що виникла гостро).
2. ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST). Клінічний діагноз (в тому числі заключний) після підтвердження/виключення інфаркту міокарда.
3. Гострий ІМ з підйомом сегмента ST (до цієї групи належить також БЛНПГ, що виникла гостро).
4. Гострий ІМ без підйому сегмента ST.
5. Нестабільна стенокардія.

Нестабільна стенокардія — стенокардія з гострим початком або обтяжена, коли тяжкість і тривалість ішемії недостатні для розвитку некрозу кардіоміоцитів (викиду в кровотік біомаркерів некрозу міокарда в кількості, достатній для діагностики ГІМ). Включає пацієнтів із затяжним (понад 20 хв) ангінозним нападом в спокої, стенокардією, що вперше виникла, прогресуючою і постінфарктною стенокардією [27].

Стенокардія, що вперше виникла, — поява стенокардії в попередні 28 діб, тяжкість якої відповідає принаймні II функціональному класу (ФК) за класифікацією Canadian Cardiovascular Society (CCS) [28].

Прогресуюча стенокардія (стенокардія crescendo) — гостре ускладнення раніше стабільної стенокардії в попередні 28 діб з появою характеристик, притаманних принаймні III ФК за класифікацією CCS [28].

Гострий коронарний синдром без стійкого підйому сегмента ST на ЕКГ

Гострий коронарний синдром без стійкого підйому сегмента ST (ГКСбпST) — це клінічні ознаки, що виникли гостро, або симптоми ішемії міокарда, у випадках відсутності на ЕКГ стійкого (тривалістю понад 20 хв) підйому сегмента ST принаймні в двох суміжних відведеннях і відсутня блокада лівої ніжки пучка Гіса, що гостро виникла. Може закінчитися без розвитку вогнищ і/або з розвитком вогнищ некрозу міокарда (ІМ з формуванням або без такого патологічних зубців Q на ЕКГ) [27]. Це хворі з ангінозним нападом і зі змінами на ЕКГ, що свідчать про гостру ішемію міокарда, але без підйому сегмента ST. Зміни на ЕКГ характеризуються стійкою або скороминущою депресією сегмента ST, інверсією, згладженістю або псевдонормалізацією зубця T. Результати ЕКГ у перші години можуть бути нормальними, однак може відзначатися стійка або тимчасова депресія ST, інверсія, згладженість або псевдонормалізація зубців T. У багатьох випадках виявляється пристінковий тромбоз коронарних артерій. Надалі у частини хворих з'являються ознаки некрозу міокарда, зумовлені (крім основної причини розвитку ГКС) емболіями дрібних судин міокарда фрагментами тромбу і матеріалом з атеросклеротичної бляшки. Однак зубець Q на ЕКГ виникає рідко, і такий стан позначають як ІМ без підйому сегмента ST [15].

Гострий коронарний синдром із підйомом сегмента ST або блокадою лівої ніжки пучка Гіса, що гостро виникла

Спостерігаються стійкі підйоми сегмента ST, що свідчать про гостру повну оклюзію коронарної артерії. ГКС із підйомом сегмента ST (ГКСпST) діагностується у хворих з ангінозним нападом або іншими атиповими відчуттями (дискомфортом) у грудній клітці та стійким

(зберігається не < 20 хв) підйомом сегмента ST або «новою» (що вперше виникла) БЛНПГ на ЕКГ. Зазвичай у хворих із ГКСпST пізніше виникають ознаки некрозу міокарда — підвищення рівнів біомаркерів і зміни ЕКГ, включаючи утворення зубців Q. Термін «ІМ» відображає загибель (некроз) кардіоміоцитів внаслідок ішемії.

Гострий ІМпST — інфаркт міокарда, при якому в ранні терміни захворювання спостерігаються стійкі (тривалістю понад 20 хв) підйоми сегмента ST принаймні в двох суміжних відведеннях ЕКГ. До цієї категорії також зараховують пацієнтів із гострою блокадою лівої ніжки пучка Гіса [15].

Скринінг цукрового діабету у хворих із гострими коронарними синдромами

На рис. 1 подано особливості скринінгу ЦД у хворих із гострими коронарними синдромами [13].

Клінічні критерії гострих коронарних синдромів [15, 23]:

- затяжний (понад 20 хв) ангінозний біль у спокої;
- стенокардія не менша за III ФК (за класифікацією CCS [28], що виникла вперше (протягом попередніх 28 днів));
- прогресуюча стенокардія не менша за III ФК;
- при стенокардії, що виникла після ІМ.

Типові клінічні симптоми ГКС: відчуття здавлювання, тяжкості за грудниною з іррадіацією у ліву руку, шию або щелепу, що тривають кілька хвилин, супроводжуються пітливістю, нудотою, болем у животі, задишкою і непритомністю. Можуть спостерігатися атипові прояви: епігастральний біль, диспепсія, посилення задишки.

Атиповий біль [29]

1. Пацієнти з ГКС та атиповим болем у грудях більш старшого віку, переважно жінки; спостерігається більше супутніх захворювань, діагностичних помилок та, відповідно, несвоєчасно розпочате лікування.

2. У хворих на ГКС з атиповим болем у грудях спостерігається вища внутрішньолікарняна та постлікарняна смертність незалежно від наявності ЦД в анамнезі.

3. Поєднання ЦД і атипового болю у грудях є найвищим ризиком розвитку серцево-судинних подій.

Критерії гострої ішемії міокарда для діагностики гострого інфаркту міокарда (достатньо хоча б одного) [16]:

- симптоми ішемії міокарда;
- ішемічні зміни на ЕКГ, які гостро виникли (або ймовірно гостро виникли);



Рисунок 1. Скринінг цукрового діабету у хворих із гострими коронарними синдромами [13]

Примітки: HbA1c — глікований гемоглобін; ГПК — глюкоза у плазмі крові; ГKK — глюкоза у капілярній крові.

- поява патологічних зубців Q на ЕКГ;
- підтвердження за допомогою методів візуалізації нових ділянок міокарда із втратою життєздатності або порушенням скоротливості у вигляді змін, характерних для ішемічного походження;

- коронарна ангіографія або аутопсія — внутрішньокоронарний тромбоз.

Симптоми, не характерні для гострих коронарних синдромів [15]:

- плевральний біль (гострий, «прокол ножом»), пов'язаний із глибоким вдихом і кашлем;
- первинна локалізація болю в мезо- та гіпогастрії;
- постійний біль протягом декількох годин;
- біль, що іррадіює в нижні кінцівки;
- біль в ділянці верхівки серця;
- біль, що виникає внаслідок руху або пальпації грудної клітки;
- дуже короткі епізоди болю протягом секунд;
- відсутнє зменшення болю після прийому нітрогліцерину.

Неатеросклеротичні причини гострих коронарних синдромів

Атеросклероз та відрив бляшки відіграють центральну патофізіологічну роль у розвитку ГКС в більшості пацієнтів, однак неатеросклеротичні ураження також є важливими чинниками значної кількості подій ГКС і потребують використання різних діагностичних та терапевтичних стратегій. За відсутності обструктивного ХКС можуть знадобитися методи внутрішньосудинної візуалізації, щоб окреслити основну етіологію, а також високий ступінь настороженості щодо інших важливих причин ГКС [30].

Ключові моменти, пов'язані з неатеросклеротичними причинами ГКС [30]:

- неатеросклеротичні механізми сприяють значній кількості подій ГКС і потребують специфічних діагностичних та терапевтичних стратегій;
- спонтанне розшарування КА найчастіше спостерігається у молодих жінок, а використання традиційної стратегії консервативного лікування — це важливий ризик раннього клінічного погіршення стану;
- емболії КА можуть призвести до ГКС за допомогою прямих, парадоксальних або ятрогенних механізмів;
- спазм КА може виникати на рівні епікарда або мікросудинного русла, а інвазивне тестування КА може поліпшити діагностику;
- ураження міокарда часто має безсимптомний перебіг, однак може призвести до ГКС, і для діагностики, можливо, необхідним буде інвазивне тестування;
- стрес-індукована кардіоміопатія (синдром Такоцубо) часто асоціюється з дисфункцією ендотелію і може спричинити гостру обструкцію вивідних трактів.

Діагноз

Першим кроком оцінки є ЕКГ, яка допомагає розрізнити ГІМпСТ, ГІМбпСТ та нестабільну стенокардію. Правила АНА стверджують, що будь-якому пацієнту з підозрою на ГКС необхідно провести ЕКГ протягом 10 хв після прибуття в лікарняний заклад [31–33].

Лабораторні діагностичні дослідження

З метою підтвердження/виключення ІМ і оцінки ризику несприятливого результату в усіх пацієнтів з підозрою на ГКСбпСТ необхідно досліджувати динаміку кількісного рівня біохімічних маркерів пошкодження кардіоміоцитів у крові, бажано високочутливого тропоніну Т (hs-cTn) або І (hs-cTnI).

Пацієнтам з підозрою на ГКС тест на hs-cTnI проводять відразу при надходженні у відділення, а також через 3 години. Інтерпретація показників рівня hs-cTnI повинна проводитись з огляду на ймовірність наявності захворювання до проведення тесту в пацієнта. Ця ймовірність визначається на підставі клінічної оцінки, що складається з таких показників [26]:

- чинники ризику ГКС;
- симптоми;
- результати ЕКГ.

Висока ймовірність наявності захворювання до проведення аналізу і підвищений рівень hs-cTnI є істотною вказівкою щодо ГКС, тоді як низька ймовірність захворювання та нормальні показники hs-cTnI свідчать про ймовірну відсутність ГКС [26]. Підвищення рівня hs-cTnI вище 99-го перцентиля верхніх референтних значень у хворих з ішемією міокарда свідчить про гострий ІМ [27].

Лабораторне підтвердження некрозу міокарда при ІМпСТ за допомогою дослідження рівня cTn має формальний характер і не має першочергового значення. Визначення маркерів пошкодження необхідне для остаточного підтвердження діагнозу, а первинна лікувальна стратегія будується на підставі клінічної картини й ЕКГ. Всі основні рішення щодо надання допомоги пацієнту з ІМпСТ не залежать від лабораторного підтвердження. Більше того, вирішення питання про тромболітичну терапію або проведення первинного ЧКВ не повинно відкладатися до отримання інформації про рівень тропоніну [27].

Підвищений рівень cTn підтверджує ушкодження кардіоміоцитів, однак не вказує на причину пошкодження (незважаючи на те, що будь-яке підвищення cTn збільшує ризик несприятливого результату при багатьох хворобах). Проте, завдяки можливості виявляти більш низькі рівні cTn, високочутливі аналізи дозволяють визначити ІМ набагато раніше, ніж інші методи [26, 34, 35].

Крім ГКС, багато інших кардіальних і некардіальних порушень можуть провокувати збільшення рівня кардіотропоніну. В табл. 1 наведені основні причини збільшення рівня тропонінів у крові [26, 34].

У клінічній практиці як кількісний біомаркер ступеня дисфункції ЛШ звичайно використовують мозковий натрійуретичний пептид (BNP) або N-кінцевий proBNP (NT-proBNP), неактивний фрагмент, який утворюється при його синтезі. Рівні BNP та NT-proBNP є потужними прогностичними маркерами у хворих із ГКС, зокрема у пацієнтів з ІМпСТ корелюють із розміром зони ІМ та дисфункцією лівого шлуночка. Крім того, повідомляється, що зміни рівня NT-proBNP можуть бути предиктором розвитку фібриляції передсердь у хворих на гострий коронарний синдром [36].

Таблиця 1. Основні причини збільшення рівнів тропонінів [26, 34]

ІМ (ішемічний)	
ГКС	Класичний ГІМ
	— ІМпST
	— ІМбпST
Відсутність ГКС (коронарогенні причини)	Збільшення потреби в кисні (стабільне захворювання КА)
	Спазм КА, емболія або розшарування
	Хірургічні процедури (ЧКВ, АКШ)
	Кокаїн або метамфетамін
Відсутність ГКС (коронарогенні причини)	Гіпоксія
	Глобальна ішемія
	Недостатня перфузія (кровопостачання)
	Кардіоторакальна хірургія
Раптова серцева смерть	—
Безпосереднє пошкодження міокарда (неішемічне)	
Хвороби серця	Тяжка застійна СН — гостра та хронічна
	Кардіоміопатія (наприклад, гіпертрофічна, вірусна)
	Стрес-індукована кардіоміопатія (синдром апікального розширення, кардіоміопатія Такотсубо)
	Гіпертонічний криз
	Міокардити
	Перикардити
	Закрита травма серця, видалення, стимуляція, кардіостимуляція електрошоком або ендоміокардіальна біопсія
	Рак
	Інфільтративні захворювання (наприклад, амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, склеродермія)
Системні захворювання	Тромбоемболія легеневої артерії, тяжка легенева гіпертензія
	Токсичність ліків (наприклад, адріаміцину, 5-фторурацилу, герцептину, зміїних отрут)
	Травми (наприклад, опіки, якщо охоплюють понад 30 % площі поверхні тіла)
	Перенапруження
	Гіпотиреоз
	Хронічні або гострі порушення функції нирок
	Критично хворі пацієнти, особливо при дихальній недостатності або сепсисі
	Інсульт
	Субарахноїдальні крововиливи
Аналітичні	
Пов'язані з якістю аналізу	Низька продуктивність
	Похибка градування
Пов'язані з якістю зразка	Гетерофільне антитіло
	Вплив речовин на процес аналізу

Інструментальні діагностичні дослідження

1. Електрокардіографія. На догоспітальному етапі в усіх пацієнтів із підозрою на ГКС рекомендується протягом 10 хв зареєструвати й інтерпретувати ЕКГ у спокої як мінімум в 12 стандартних відведеннях. Мета: діагностика ГКСбпST, виключення ГКСпST та інших причин. Для ГКСбпST характерні [27]:

- ознаки ішемії міокарда, про яку свідчать минулі (тривалістю < 20 хв) підйоми сегмента ST як мінімум у двох суміжних відведеннях ЕКГ;

- минулі або стійкі депресії сегмента ST (особливо горизонтальні або кососпадні) як мінімум на 0,05 мВ;

- виражені ($\geq 0,2$ мВ) симетричні негативні зубці Т в грудних (прекардіальних) відведеннях також допускають наявність гострої ішемії міокарда;

- неспецифічні ознаки — зміщення сегмента ST < 0,05 мВ та інверсія зубця Т < 0,1 мВ.

У всіх пацієнтів з підозрою на ІМпST рекомендується [27, 37]:

- зареєструвати ЕКГ у спокої, як мінімум, у 12 стандартних відведеннях;

- з метою прискорення діагностики (на догоспітальному етапі) — зареєструвати ЕКГ протягом 10 хв і невідкладно її інтерпретувати;

- у хворих на ІМпST, для своєчасного виявлення й усунення порушень ритму серця, якнайшвидше розпочати моніторування ЕКГ.

2. Ехокардіографія [27, 37]. У всіх пацієнтів з підозрою на ГКСбпST рекомендується виконати ехокардіографію (ЕхоКГ) з обов'язковою оцінкою фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка. Мета: уточнення діагнозу, підходів до лікування, проведення диференційної діагностики та виявлення ускладнень. У пацієнтів з ІМпST для підтвердження діагнозу, оцінки тяжкості ураження та визначення прогнозу провести ЕхоКГ, оптимально в першу добу госпіталізації.

3. Коронарографія (КГ), сцинтиграфія та магнітно-резонансна томографія міокарда. Доцільність коронарографії і терміновість її виконання при ГКСбпST визначається клінічною картиною захворювання та результатом стратифікації ризику несприятливого результату. У пацієнтів з ІМпST, в межах стратегії первинного ЧКВ і стратегії з фармакоінвазивним підходом, проведення КГ є обов'язковим. Основне завдання КГ — виявлення гострої оклюзії або ускладненого стенозу КА для подальшого його усунення за допомогою ЧКВ/аортокоронарного шунтування (АКШ) [1, 38].

Комп'ютерно-томографічна КГ використовується з метою виключення ГКС у пацієнтів з невисокою ймовірністю ІХС за відсутності ішемічних змін на ЕКГ і підвищеного рівня hs-cTnI або hs-cTn в крові. У пацієнтів з підозрою на ГКСбпST рекомендується проведення сцинтиграфії міокарда з ^{99m}Tc -пірофосфатом у спокої. Сцинтиграфія міокарда з ^{99m}Tc -пірофосфатом у спокої рекомендується у пацієнтів з ІМ як додатковий метод діагностики, показаний для верифікації некрозу міокарда в тих випадках, коли є істотні труднощі в інтерпретації змін ЕКГ у зв'язку з блокадою ніжок пучка Гіса або ознак ІМ в анамнезі. Мета [1, 27]:

- додатковий метод верифікації некрозу міокарда (переважно у випадках істотних труднощів інтерпретації змін ЕКГ у зв'язку з блокадою ніжок пучка Гіса);

- наявності пароксизмальних порушень серцевого ритму або ознак перенесеного в минулому ІМ;

- у пацієнтів з клінічною підозрою на ГКС за відсутності ішемічних змін на ЕКГ або підвищеного рівня hs-cTnI або hs-cTn в крові.

Магнітно-резонансна томографія серця при ГКСпST рекомендується як кращий метод для уточнення локалізації й обсягу ураження міокарда навіть при відносно невеликих розмірах вогнищ некрозу, а також для диференційної діагностики уражень міокарда [1, 27].

Лікування

Основні підходи до лікування ГКС подано на рис. 2 [26].

Лікування (загальні підходи)

Першопочаткове лікування всіх ГКС включає ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (300 мг), болюсне призначення гепарину та внутрішньовенну інфузію гепарину (за відсутності протипоказань). Також рекомендується антиагрегантна терапія тікагрелором або клопидогрелем. Тікагрелор пацієнтам, які отримують тромболізис, не призначається [39–42]. Контроль болю забезпечують за допомогою морфіну/фентанілу та кисню у разі гіпоксії. З метою зняття болю також можна використовувати нітрогліцерин сублінгвально або інфузійно. Однак у випадках ішемії нижньої стінки ЛШ нітрогліцерин може спричинити серйозну гіпотензію і його слід застосовувати з особливою обережністю, якщо взагалі доцільно. Необхідний постійний моніторинг діяльності міокарда на предмет аритмії. Подальше лікування ГКС залежить від того, чи це ІМпST/ІМбпST, чи нестабільна стенокардія. АНА, у випадках ІМпST, рекомендує термінове проведення катетеризації та ЧКВ з початком часу процедури менше 90 хв. Рекомендується тромболітик (тенектеплаза або інший тромболітик), якщо відсутня можливість провести ЧКВ менше ніж за 120 хв. Вказівки АНА передбачають час від дверей до голки (тенектеплаза/інші тромболітики) менше 30 хв [23].

Вибір стратегії реперфузії у хворих на ЦД повинен базуватися на багатьох чинниках, зокрема, на оцінці клінічного статусу (гемодинамічна/електрична нестабільність, тривала ішемія), ускладнень ХКС, показань/протипоказань для проведення ЧКВ та дистальних анастомозів при АКШ, ішемічного навантаження, ЕхоКГ-оцінці функції ЛШ та будь-яких інших супутніх захворювань. Однак проведення реперфузійної терапії у хворих на ЦД з ураженнями декількох КА та ГКСбпST залишається незрозумілим внаслідок відсутності результатів рандомізованих досліджень, що порівнюють різні стратегії. Найкращі результати були отримані шляхом порівняння ЧКВ та АКШ у пацієнтів з ураженнями декількох КА при

стабільному хронічному коронарному синдромі. Крім того, для прийняття остаточного рішення потрібно використовувати різні методи оцінки уражень КА та прогнозування хірургічної смертності внаслідок оперативного втручання, зокрема SYNTAX, EuroSCORE II та STS [43, 44].

Знеболювання

Для зменшення симптомів, пов'язаних з ішемією міокарда, пацієнтам з ГКСбпST рекомендується сублінгвальний прийом швидкодіючих органічних нітратів. Внутрішньовенне введення наркотичного анальгетика (переважно морфіну) при ГКСбпST рекомендується для ліквідації больового синдрому, пов'язаного з ішемією міокарда, що зберігається на тлі застосування короткодіючих органічних нітратів і блокаторів β -адренергічних рецепторів (ББ) [1, 14, 27]. Хворим на ІМпST рекомендується внутрішньовенне введення морфіну. Мета: усунення болю, седация та

зниження активності симпатичної нервової системи, що сприяє тахікардії та підвищенню АТ [45]. Відмінна риса ангінозного нападу при ІМ — слабка реакція або взагалі відсутність реакції на нітрогліцерин. Проте, якщо ангінозний напад не слабшає через кілька хвилин після припинення дії провокуючого чинника (наприклад, фізичне навантаження) або якщо напад розвинувся в спокої, пацієнту слід сублінгвально прийняти нітрогліцерин в дозі 0,4–0,5 мг або аерозольно (спрей) [1, 14, 27].

Корекція гіпоксемії

З метою усунення гіпоксемії ($\text{SaO}_2 < 90\%$ або $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.) використовується інгаляторний шлях введення кисню (оксигенотерапія). У пацієнтів з ІМпST і тривалими ішемічними симптомами, АГ, СН з метою симптоматичного лікування використовується внутрішньовенна інфузія нітратів (нітрогліцерину або ізосорбиду динітрату). Обмеження: відсутність проти-

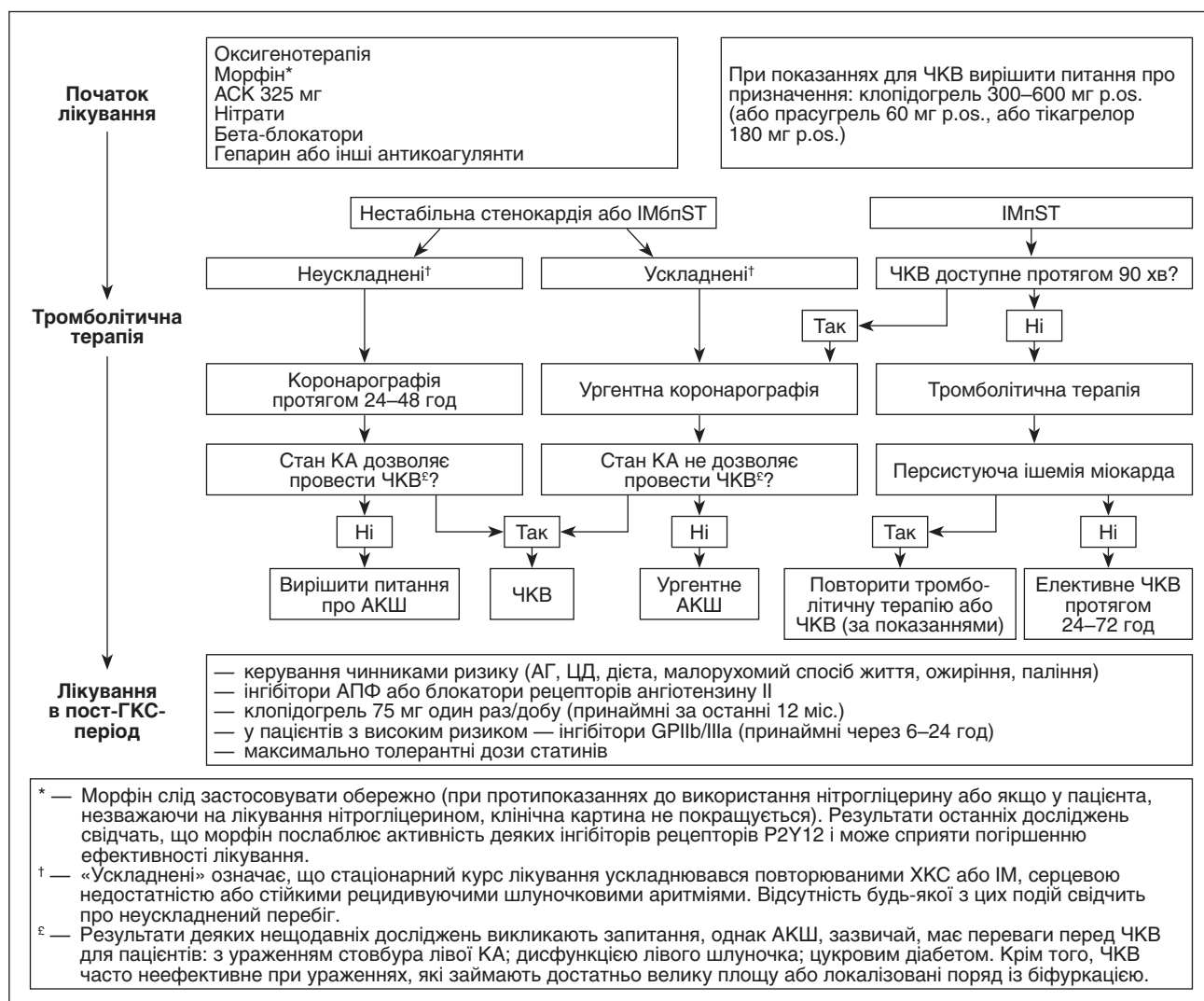


Рисунок 2. Основні підходи до лікування гострих коронарних синдромів [26]

Примітки: АКШ — аортокоронарне шунтування; АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; АСК — ацетилсаліцилова кислота; ІМ — інфаркт міокарда; ІМбпST — ІМ без підйому сегмента ST на ЕКГ; ІМпST — ІМ з підйомом сегмента ST на ЕКГ; КА — коронарні артерії; ХКС — хронічний коронарний синдром; ЧКВ — чорезшкірне коронарне втручання; GP — глікопротеїн; p.os. — перорально.

показань (артеріальна гіпотонія, ІМ правого шлуночка, використання інгібіторів фосфодіестерази-5 в попередні 48 год) [37].

Блокатори β -адренергічних рецепторів

Збереження ішемії міокарда у пацієнтів із ГКСбпST потребує якнайшвидшого призначення ББ (якщо до препаратів цієї групи відсутні протипоказання). Мета: зменшення вираженості ішемії міокарда та профілактика пов'язаних із нею ускладнень. Хворим із ІМпST та високим АТ, при збереженні симптомів ішемії міокарда, тахікардії, рекомендується внутрішньовенне введення лікарського препарату з групи блокаторів β -адренергічних рецепторів. Умова: відсутність ознак гострої СН. Мета: контроль ішемії [1, 14, 27].

Блокатори кальцієвих каналів

Внаслідок відсутності доказів позитивного впливу на прогноз пацієнтам із ГКСбпST не рекомендується рутинне застосування блокаторів кальцієвих каналів [1, 14, 27].

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Інгібітори АПФ (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [14, 27, 46]:

- всім пацієнтам, які не мають протипоказань, рекомендується застосування іАПФ (за відсутності протипоказань до препаратів цієї групи). Мета: запобігання дисфункції ЛШ, розвитку СН і смерті;

- у хворих із ГКСбпST (при ФВ ЛШ $\leq 40\%$), АГ, ЦД, хронічною хворобою нирок (ХХН) рекомендується призначення інгібіторів АПФ. Мета: запобігання дисфункції ЛШ, СН та смерті;

- у пацієнтів із ГКСбпST, при непереносимості іАПФ, рекомендується використовувати БРА, переважно валсартан (якщо до препаратів цієї групи відсутні протипоказання). Мета: запобігання дисфункції ЛШ, СН та смерті;

- у пацієнтів із СН, зниженою ФВ ЛШ, ЦД або ІМ передньої стінки ЛШ доцільно використовувати ранне (у перші 24 год ІМпST) призначення іАПФ. Мета: зниження ризику смерті та приєднання/прогресування СН;

- хворі на ГІМбпST із СН або ЦД при ФВ ЛШ $\leq 40\%$, а також пацієнти з ГКСбпST і СН II–IV функціональних класів за NYHA при ФВ ЛШ $\leq 35\%$, які не мають істотного зниження функції нирок (рівень креатиніну в крові > 221 мкмоль/л у чоловіків або > 177 мкмоль/л у жінок) і гіперкаліємії (рівень калію в крові $> 5,0$ ммоль/л). Рекомендується до терапевтичних доз іАПФ і ББ додати препарат із групи АМР (переважно еплеренон). Мета: запобігання прогресуванню СН та смерті;

- у постінфарктний період, за верифікації ХСН і ФВ ЛШ $< 35\%$, використання максимально переносимих доз іАПФ/БРА, доцільно їх замінити на сакубітріл/валсартан. Мета: зниження ризику смерті й необхідності госпіталізації внаслідок серцевої недостатності.

Ліпідознижувальна терапія (27, 47–50)

- Під час госпіталізації усім пацієнтам із ГКСбпST, ІМпST, незалежно від вихідного рівня холестерину в крові, рекомендується розпочати або продовжити лікування високими дозами інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (якщо відсутні протипоказання та високі дози статинів добре переносяться). Мета: зниження ризику повторних ішемічних подій;

- якщо у пацієнта в постінфарктний період, при використанні максимально переносимої дози статину, концентрація холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в крові залишається підвищеною, рекомендується додати езетиміб. Мета: додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ у крові та профілактика ризику ішемічних подій;

- якщо у пацієнта в постінфарктний період, при використанні максимально переносимої дози інгібітора ГМГ-КоА-редуктази в поєднанні з езетимібом, концентрація ХС ЛПНЩ в крові залишається підвищеною, рекомендується додати препарат з групи блокаторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) (алірокумаб або еволокумаб). Мета: додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ у крові й зменшення ризику ішемічних подій.

Антитромботична терапія

Основні антитромботичні препарати в лікуванні пацієнтів із ГКСбпST на ЕКГ подано на рис. 3.

На початку лікування пацієнтам із ГКСбпST рекомендується використання потрібної антитромботичної терапії (поєднання АСК, інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів і антикоагулянта) з подальшим переходом на вживання АСК з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів або поєднання апіксабану, дабігатрану етексилату, ривароксабану або непрямих антикоагулянтів (антагоністів вітаміну К) з одним або двома антиагрегантами [1, 14].

Антитромботична терапія у пацієнтів з ІМпST

Усім хворим за відсутності протипоказань, незалежно від вихідної стратегії реперфузії, інсульту, рекомендується тривалий (невизначено довгий) прийом ацетилсаліцилової кислоти. Мета: зниження ризику смерті, повторного ІМ та ішемічного інфаркту міокарда [1, 14, 27]. У пацієнтів, які в попередній тиждень регулярно не вживали АСК, навантажувальна доза (LD) АСК — 150–325 мг; постійна підтримуюча доза (MD) — 75–100 мг один раз на добу. Ацетилсаліцилову кислоту, після проведення первинного ЧКВ, за відсутності внутрішньочерепного крововиливу в анамнезі, триваючої кровотечі, доцільно комбінувати з тікагрелором (LD — 180 мг, MD — 90 мг двічі на добу протягом 12 міс.). Мета: зниження сумарного ризику (смерті та ІМ), ризику тромбозу стента. В період використання подвійної антитромбоцитарної терапії (DAPT) рекомендується використовувати інгібітори протонної помпи. Мета: захист слизової шлунково-кишкового тракту і зниження ризику шлунково-кишкових кровотеч [51–53].

У пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К, доцільно утриматися від парентерального використання антикоагулянтів (зокрема, під час ЧКВ) за умови, що значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) дорівнює чи перевищує 2,0 (для ЧКВ — 2,5). При меншому значенні МНВ рекомендується використання стандартного болюсу нефракціонованого гепарину (НФГ) [1, 14, 27].

Парентеральне призначення антиагрегантів

У пацієнтів із ГКСбпСТ, в умовах широкого застосування DAPT, парентеральне введення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів (GP) IIb/IIIa тромбоцитів рекомендується тільки як рятівний засіб у разі виникнення тромботичних ускладнень або феномена slow/no-reflow при проведенні черезшкірного коронарного втручання. Мета: зменшити наслідки ускладнень [1, 14, 27].

Нефракціонований гепарин. Внутрішньовенна інфузія НФГ, в супровід тромболітичної терапії, рекомендується для підтримки реперфузії (зниження ризику тромботичних ускладнень) у випадках, коли фондапаринукс натрію й еноксапарин протипоказані (зокрема, через виражену ниркову недостатність) [37].

Антитромбоцитарна терапія у хворих на цукровий діабет і з гострими коронарними синдромами

Агрегація тромбоцитів відіграє центральну роль у формуванні оклюзійного «білого тромбу», відповідального за розвиток гострої оклюзії КА у хворих із гострим коронарним синдромом. У пацієнтів із ЦД внаслідок порушень функціонального стану та гіперактивації тромбоцитів, дисфункції ендотелію, збільшення чин-

ників згортання крові та пригнічення фібринолізу спостерігається протромботичний стан. Підвищена активність тромбоцитів зумовлена багатьма метаболічними та клітинними факторами, пов'язаними з ЦД, які включають пригнічення ефектів інсуліну, вплив хронічної гіперглікемії та дисфункцію ендотелію [3, 24].

ЦД асоціюється зі збільшенням частоти повторних атеротромботичних подій, включаючи тромбоз стентів. Антиагрегантна терапія зменшує активність атеротромботичних подій у хворих із ГКС під час гострої фази, а також у більш тривалій перспективі. Сприятливий ефект АСК був продемонстрований у численних клінічних випробуваннях у пацієнтів із ГКСбпСТ та ІМ з підйомом ST [13].

Хворі на ЦД і пацієнти з фізіологічним ГТТ повинні отримувати однакові лікарські препарати в однакових дозуваннях. Результати досліджень TRITON-TIMI та PLATO показали, що інгібітори P2Y₁₂ (prasugrel і тікагрелор) продемонстрували вищу ефективність порівняно з клопідогрелем [54]. Використання інгібіторів GP IIb/IIIa сприяло зменшенню смертності у хворих на ЦД із ГКСбпСТ у доклопідогрельний період, однак їх значення слід більш детально вивчити. Тієнопіридини як антитромбоцитарні лікарські засоби застосовуються рідше у хворих на ЦД, ніж у пацієнтів із фізіологічним ГТТ, що, однак, негативно впливає на показники летальності [7].

Результати The Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events-Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (CURRENT/OASIS 7) не змогли продемонструвати жодної переваги використання більш високої дози АСК порівняно з низькою (75–100 мг) у хворих на ЦД/за відсутності ЦД. Рекомендується застосування низьких доз АСК для мінімі-

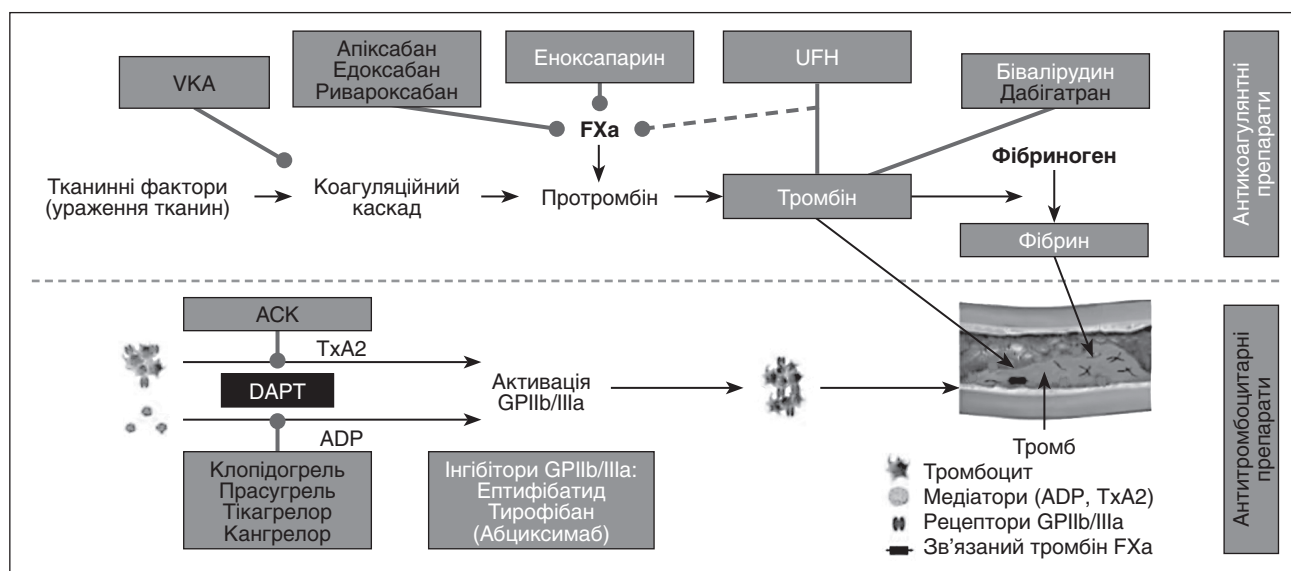


Рисунок 3. Антитромботичні препарати в лікуванні пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ: фармакологічні показники [1]

Примітки: лікарські препарати з пероральним введенням позначені чорним, а препарати з оптимальним парентеральним — білим шрифтом. Абциксимаб (у дужках) більше не постачається. ADP — аденозиндифосфат; FXa — кофактор Ха; TxA₂ — тромбоксан A₂; UFH — нефракціонований гепарин; VKA — антагоністи вітаміну К.

зації кровотеч шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ЦД/без ЦД. З терапевтичного погляду, пацієнти з ЦД порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну демонструють недостатню антитромбоцитарну ефективність клопидогрелю та АСК і менш сприятливі результати ЧКВ та аортокоронарного шунтування [27, 37].

Подвійна антитромбоцитарна терапія з АСК та клопидогрелем вважається стандартом у лікуванні людей із ГКСбпСТ. Однак, незважаючи на використання DAPT, рецидиви атеротромботичних подій продовжують спостерігатися, особливо у хворих на ЦД [13].

Інше медикаментозне лікування

У пацієнтів із ГКСбпСТ при концентрації глюкози в крові вище 10 ммоль/л з метою контролю рівня глікемії рекомендується використання цукрознижувальних лікарських засобів. Для досягнення цільового рівня глікемії у хворих на ГКСбпСТ використовується індивідуалізований підхід. ЦД 2-го типу у пацієнта з ГКСбпСТ — необов'язкове показання до переведення на інсулінотерапію. Якщо у пацієнта з ЦД 2-го типу виникла необхідність у використанні інсуліну, то після стабілізації стану рекомендується перехід на пероральні цукрознижувальні засоби [1, 27].

Інвазивне лікування

У пацієнтів із ГКСбпСТ у стаціонарних умовах на підставі оцінки ризику несприятливого результату рекомендується вибрати й реалізувати одну зі стратегій лікування (КГ з наміром виконати реваскуляризацію міокарда (трансклюмінальну балонну ангіопластику і стентування КА або АКШ в перші 2–72 год після госпіталізації) або спочатку неінвазивне лікування). Мета: поліпшити прогноз і забезпечити контроль клінічної картини захворювання [1, 27].

Способи інвазивного лікування

У більшості пацієнтів з ураженням однієї КА відразу після проведення КГ рекомендується виконати ЧКВ в ділянці оклюзії. Мета: зниження ризику розвитку повторного інфаркту міокарда. Вибір методу реваскуляризації у пацієнтів з ураженням декількох КА вимагає спеціального обговорення з урахуванням клінічного стану хворого, переваг методу реваскуляризації, поширеності та особливостей коронарного атеросклерозу, наявності супутніх захворювань, можливості тривалий час використовувати DAPT, потреби в тривалому використанні антикоагулянтів. При виборі методу реваскуляризації рекомендуються ті ж самі принципи, що використовуються у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом [1, 27].

Особливості інвазивного лікування ГКСбпСТ у пацієнтів із цукровим діабетом

Для лікування пацієнтів із ГКСбпСТ і ЦД рекомендується [1, 27]:

- використання інвазивної стратегії лікування. Мета: зниження ризику смертельних випадків і повторного ІМ;

- у стабілізованих хворих на ЦД і ГКСбпСТ, з ураженням декількох КА і прийнятним хірургічним ризиком, краще проводити аортокоронарне шунтування;

- при проведенні ЧКВ у пацієнтів із ГКСбпСТ та ЦД рекомендується використовувати сучасні стенти для КА (коронарні стенти), що виділяють лікарський препарат/коронарні стенти із спеціальним антипроліферативним лікарським покриттям). Мета: зниження ризику повторних реваскуляризацій міокарда.

У табл. 2 наведені основні схеми дозування анти-тромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів у пацієнтів із ГКС та підйомом сегмента ST [1].

Наводимо рекомендації щодо вторинної профілактики після перенесеного ГКСбпСТ [55], лікування хворих із ГКСбпСТ і ЦД [55] і рекомендації CCS (2018) щодо ведення хворих на ЦД із гострими коронарними синдромами [13].

Вторинна профілактика ГКС без підйому ST [55]:

- зміна способу життя, включаючи відмову від паління, дотримання рекомендованої дієти та режиму фізичної активності як продовження адекватної програми фізичної і психологічної реабілітації;

- якнайшвидше розпочати терапію статинами і продовжувати її невизначено довго;

- якщо не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ ($< 1,8$ ммоль/л) — приєднати езетиміб;

- інгібітори АПФ при дисфункції ЛШ (ФВ < 40 %) або клінічних ознаках СН і/або супутньої АГ (цільовий рівень АТ $\leq 140/90$ мм рт.ст., при ЦД $\leq 130/85$ мм рт.ст.);

- можлива альтернатива — БРА (зокрема, при незадовільній переносимості іАПФ);

- блокатори β -адренергічних рецепторів — за відсутності протипоказань;

- антагоністи альдостерону (еплеренон) — при зниженій функції ЛШ (ФВ < 40 %) або клінічних ознаках СН і/або при цукровому діабеті.

Лікування хворих із ГКСбпСТ і цукровим діабетом [55]:

- визначення рівня глюкози в крові (або HbA1c) має бути проведено негайно при надходженні до стаціонару хворого з ГКСбпСТ (або обґрунтованій підозрі на нього);

- зниження рівня глюкози слід проводити при вираженій гіперглікемії (> 10 ммоль/л), ретельно контролюючи результати лікування, щоб не допустити стану гіпоглікемії;

- необхідно ретельно контролювати стан функції нирок, намагаючись звести до мінімуму кількість контрасту, що використовується при КА або ЧКВ, особливо у хворих із початково порушеною функцією нирок або які отримують метформін. У цієї групи хворих рання інвазивна тактика краще від консервативного лікування;

- оптимальні результати досягаються при використанні сучасних стентів з лікарським антипроліферативним покриттям;

- медикаментозна терапія (зокрема, антитромботична) за умови ретельного контролю стану функції нирок така сама, як і у хворих без цукрового діабету.

Рекомендації CCS щодо ведення хворих на ЦД із гострими коронарними синдромами [13]:

1. У всіх пацієнтів із ГКС необхідно провести рандомізацію вмісту глюкози і HbA1c (якщо це не зроблено протягом 3 міс. до надходження на стаціонарне лікування). Слід визначити:

- для пацієнтів із ЦД в анамнезі визначити групи пацієнтів з метою ймовірної необхідності оптимізації глікемії;
- для пацієнтів за відсутності ЦД в анамнезі визначити групи ризику цукрового діабету:
- якщо рівень HbA1c становить $\geq 6,5\%$ та/або випадково верифіковане підвищення рівня глюкози в

крові $> 11,0$ ммоль/л, слід розпочати внутрішньолікарняний контроль рівня глюкози в капілярній крові;

- якщо вміст HbA1c становить 5,5–6,4 %, повторний скринінг на ЦД відповідно до рекомендацій скринінгу слід проводити після виписки пацієнта зі стаціонару;

2. Стаціонарне лікування ЦД при ГКС повинно включати стратегії уникнення гіперглікемії/гіпоглікемії:

- у пацієнтів із ГКС та випадковою верифікацією підвищеного рівня глюкози в крові $> 11,0$ ммоль/л під час надходження на стаціонарне лікування доцільно досягти рівня глюкози в крові в діапазоні 7,0–

Таблиця 2. Схема дозування антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів у пацієнтів із ГКС та підйомом сегмента ST^a [1]

I. Антитромбоцитарні препарати	
АСК	LD 150–300 мг p.os. або 75–250 мг i.v. (якщо p.os. неможливо) з подальшим p.os. призначенням 75–100 мг q.d.
Інгібітори P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів (перорально або внутрішньовенно)	
Клопідогрель	LD 300–600 мг p.os. з подальшою MD 75 мг q.d. (без специфічної корекції дози у пацієнтів із ХХН)
Прасургрель	LD 60 мг p.os., а далі MD 10 мг одноразово
	У пацієнтів з масою тіла < 60 кг рекомендується призначати у MD 5 мг одноразово. Пацієнтам віком > 75 років застосовувати з обережністю, однак якщо необхідно — 5 мг одноразово (без специфічної корекції дози у пацієнтів із ХХН). Протипоказання — інсульт в анамнезі
Тікагрелор	LD 180 мг p.os., а далі MD 90 мг b.i.d. без специфічної корекції дози у пацієнтів із ХХН
Кангрелор	i.v. болюс 30 мг/кг з подальшою i.v. інфузійною терапією 4 мг/кг/хв принаймні 2 год
Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (внутрішньовенно)	
Абциксимаб	i.v. болюс 0,25 мг/кг та 0,125 мкг/кг/хв i.v. інфузійно (максимум 10 мкг/хв) протягом 12 год (термін дії реєстраційного посвідчення закінчився)
Ептифібатид	Подвійний болюс 180 мкг/кг (інтервал у 10 хв) з подальшою i.v. інфузійною терапією 2,0 мкг/кг/хв протягом 18 год
Тирофібан	i.v. болюс 25 мкг/кг протягом 3 хв з подальшою i.v. інфузійною терапією 0,15 мкг/кг/хв протягом 18 год
II. Антикоагулянти (для застосування до/під час ЧКВ)	
НФГ	i.v. болюс 70–100 Од/кг (коли не планується використання інгібіторів GP IIb/IIIa) з подальшою i.v. інфузійною терапією до проведення ЧКВ. i.v. болюс 50–70 Од/кг + інгібітори GP IIb/IIIa
Еноксапарин	i.v. болюс 0,5 мг/кг
Бівалірудин	i.v. болюс 0,75 мг/кг з подальшою i.v. інфузійною терапією 1,75 мг/кг/год протягом 4 год після ЧКВ (якщо це клінічно виправдано)
Фондапаринукс	2,5 мг/добу subq. (лише перед ЧКВ)
III. Пероральні антикоагулянти ^b	
Ривароксабан	Для довготривалої антитромботичної терапії хворих на ІХС. Дуже низька MD (2,5 мг b.i.d. + АСК)

Примітки: b.i.d. — двічі на добу; i.v. — внутрішньовенно; q.d. — один раз на добу; p.os. — перорально; subq. — subcutaneous; ^a — усі схеми стосуються доз відповідних препаратів для захисту від тромбозу в артеріальній системі; ^b — дозування ривароксабану торкається проведення вторинної профілактики у хворих на ІХС.

10,0 ммоль/л. Подальша стратегія зумовлює досягнення рекомендованих цільових показників рівня глюкози в крові на тривалий термін. Для досягнення мети може знадобитися інсулінотерапія;

— слід розробити відповідний протокол та навчити персонал безпечно й ефективно здійснювати терапію та мінімізувати ймовірність гіпоглікемії.

3. У хворих на ЦД і ГКС повинні використовуватись аналогічні методи лікування, рекомендовані пацієнтам із ГКС без ЦД, оскільки останні мають однакові терапевтичні ефекти:

— антиагрегантну терапію, з метою подальшого зменшення повторних ішемічних подій, у хворих на ЦД із ГКС (якщо пацієнт не отримував клопидогрель), яким проводилось ЧКВ (вік < 75 років, маса тіла > 60 кг та відсутність інсульту в анамнезі) слід проводити прасургелем або тікагрелором [56], а не клопидогрелем;

— хворі на ЦД з високим ризиком ГКСбпСТ та необхідністю проведення селективної інвазивної стратегії в майбутньому повинні отримувати тікагрелор, а не клопидогрель [56];

— у хворих на ЦД та ГКС, при дуже високому ризику повторних ішемічних подій та середньому або низькому ризику кровотечі, слід розглядати тривале (до трьох років у пост-ГКС-період) лікування тікагрелором 60 мг двічі на добу [57];

— у хворих на ЦД із ГКСбпСТ, в групах високого ризику, для зменшення повторних коронарних подій, у випадках відсутності протипоказань слід застосовувати ранній інвазивний, а не селективний інвазивний підхід [6];

— для пацієнтів із ЦД та ГКСбпСТ і ускладненою анатомією КА слід розглядати проведення АКШ, а не комплексного черезшкірного втручання [58];

— у хворих на ЦД та ГКСпСТ вибір способу реперфузії (ЧКВ або фібриноліз) не повинен відрізнятися від пацієнтів із ГКСпСТ без ЦД; діабетична ретинопатія не повинна бути протипоказанням до використання фібринолізу [13].

Прогноз

Гострі коронарні синдроми асоціюються з дуже високим рівнем захворюваності та смертності. Моніторинг хворих найкраще проводити міжпрофесійною групою, до складу якої входять лікар відділення невідкладної допомоги, кардіолог, терапевт, фармацевт і медичні працівники первинної ланки. Слід рекомендувати кинути палити, підтримувати фізіологічну масу тіла, регулярно займатися спортом та дотримуватися призначеного медикаментозного лікування [59, 60]. Перспективи для хворих, які отримують своєчасне лікування, задовільні, але у тих, хто страждає від тяжких супутніх захворювань, може спостерігатися передчасна смерть.

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: В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; О.О. Сергієнко — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020. Aug. 29. 1-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
3. 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. Chapter 1. 1-80. ISBN: 978-1-53618-324-5. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data.
4. Tillin T., Hughes A.D., Mayet J., Whincup P., Sattar N., Forouhi N.G., McKeigue P.M. et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) — a prospective population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 61(17). 1777-86. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.046.
5. Arnold S.V., Lipska K.J., Li Y., McGuire D.K., Goyal A., Spertus J.A., Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2014. 168(4). 466-70e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.023.
6. O'Donoghue M.L., Vaidya A., Afsal R., Alfredsson J., Boden W.E., Braunwald E. et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. 60(2). 106-11. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.059.
7. President's page. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hellenic J. Cardiol.* 2016. 57. 375-7. doi.org/10.1016/j.hjc.2016.12.012.
8. Planer D., Witzembichler B., Guagliumi G., Peruga J.Z., Brodie B.R., Xu K., Fahy M. et al. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI trial. *Int. J. Cardiol.* 2013. 167(6). 2572-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054.
9. Ekmekci A., Cicek G., Uluganyan M., Gungor B., Osman F., Ozcan K.S., Bozbay M. et al. Admission hyperglycemia predicts in-hospital mortality and major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention in patients without diabetes mellitus. *Angiology.* 2014. 65(2). 154-9. doi: 10.1177/0003319713488930.
10. Lettino M., Andell P., Zeymer U., Widimsky P., Danchin N., Bardaji B., Barrabes J.A. et al.; on behalf of the PIRAEUS group. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *EHJ-CVP.* 2017. 3(4). 198-213. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw049.

11. Giraldez R.R., Clare R.M., Lopes R.D., Dalby A.J., Prabhakaran D., Brogan G.X. Jr., Giugliano R.P. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2013. 165(6). 918-25.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.005.
12. Gustafsson I., Hvelplund A., Hansen K.W., Galatius S., Madsen M., Jensen J.S., Tilsted H.-E. et al. Underuse of an invasive strategy for patients with diabetes with acute coronary syndrome: A nationwide study. *Open Heart.* 2015. 2. e000165. doi: 10.1136/openhrt-2014-000165.
13. Tardif J.-C., L'Allier P.L., Fitchett D.H. 2018 Clinical Practice Guidelines. Management of Acute Coronary Syndromes. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can. J. Diabetes.* 2018. 42. 190-5. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.029.
14. Nikitina E.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on clinical and functional features and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Eruditio Juvenium.* 2019. 7(1). 11-8. doi: 10.23888/HMJ20197111-18. (In Russian).
15. Diagnostics and treatment of acute coronary syndrome in patients without ST-segment elevation on electrocardiogram. Recommendations of the Society of Specialists in Emergency Cardiology. *MH RF, M.,* 2015. Available from: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/acsnsru>. (In Russian).
16. 2020 Clinical practice guidelines for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russ. J. Cardiol.* 2020. 25(11). 4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103. (In Russian).
17. Zègre-Hemsey J.K., Asafu-Adjei J., Fernandez A., Brice J. Characteristics of prehospital electrocardiogram use in North Carolina using a novel linkage of emergency medical services and emergency department data. *Prehosp. Emerg. Care.* 2019. 23(6). 772-9. doi: 10.1080/10903127.2019.1597230.
18. Alomari M., Bratton H., Musmar A., Al Momani L.A., Young M. Ticagrelor-induced diarrhea in a patient with acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary artery Intervention. *Cureus.* 2019. 11(1). e3874. doi: 10.7759/cureus.3874.
19. Kerneis M., Nafee T., Yee M.K., Kazmi H.A., Datta S., Zeitouni M., Afzal M.K. et al. Most promising therapies interventional cardiology. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019. 21(4). 26. doi: 10.1007/s11886-019-1108-x.
20. Alekseeva M.A., Asymbekova E.U. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus. *Clin. Physiol. Circulation.* 2018. 15(3). 162-8. doi: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-162-168. (In Russian).
21. Voudris K.V., Kavinsky C.J. Advances in management of stable coronary artery disease: the role of revascularization? *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2019. 21(3). 15. doi: 10.1007/s11936-019-0720-9.
22. Pop C., Matei C., Petris A. Anticoagulation in acute coronary syndrome: review of major therapeutic advances. *Am. J. Ther.* 2019. 26(2). e184-e97. doi: 10.1097/MJT.0000000000000913.
23. Singh A., Museedi A.S., Grossman S.A. Acute coronary syndrome. *StatPearls Publishing LLC.* 2020. Bookshelf ID: NBK459157 PMID: 29083796.
24. Wei C.H., Lirwin S.E. Hyperglycemia and adverse outcomes in acute coronary syndromes: is serum glucose the provocateur or innocent bystander? *Diabetes.* 2014. 63(7). 2209-12. doi: 10.2337/db14-0571.
25. Severino P., D'Amato A., Pucci M., Infusino F., Adamo F., Birtolo L.I., Netti L. et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(21). 8118. doi: 10.3390/ijms21218118.
26. Sweis R.N., Jivan A. Overview of acute coronary syndromes (ACS) 2020. Merck manual professional version. Available from: www.merckmanuals.com.
27. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST-segment elevation of the electrocardiogram. Russian Society of Cardiology with the participation: Russian Association of Cardiovascular Surgeons. M., 2020. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. (In Russian).
28. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013. 34(38). 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
29. Lee J.-W., Moon J.S., Kang D.R., Lee S.J., Son J.-W., Jin Youn Y.J., Ahn S.G. et al. Clinical impact of atypical chest pain and diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction from prospective KAMIR-NIH registry. *J. Clin. Med.* 2020. 9. 505. doi: 10.3390/jcm9020505.
30. Waterbury T.M., Tarantini G., Vogel B., Mehran R., Gersh B.J., Gulati R. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. 17(4). 229-41. doi: 10.1038/s41569-019-0273-3.
31. Luciano L.S.C., Silva R.L.D., Londero Filho O.M., Waldrich L., Panata L., Trombetta A.P., Preve J.C. et al. Analysis of the appropriate use criteria for coronary angiography in two cardiology services of Southern Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019. 112(5). 526-31. doi: 10.5935/abc.20190055.
32. Campanile A., Castellani C., Santucci A., Annunziata R., Tutarini C., Reccia M.R., Del Pinto M. et al. Predictors of in-hospital and long-term mortality in unselected patients admitted to a modern coronary care unit. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2019. 20(5). 327-34. doi: 10.2459/JCM.0000000000000785.
33. Chen W.W.C., Law K.K., Li S.K., Chan W.C.K., Cheong A., Fong P.C., Hung Y.T. et al. Extended dual antiplatelet therapy for Asian patients with acute coronary syndrome: expert recommendations. *Intern. Med. J.* 2019. 49(Suppl 1). 5-8. doi: 10.1111/imj.14153.
34. Aksoy A., Agirbasli M. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381(25). 2482-3. doi: 10.1056/NEJMc1913971.
35. Stadnik S.M. Cardiac troponins in clinical practice. *Emergency Med.* 2020. 16(1). 45-51. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196928. (In Ukrainian).
36. Gao X., Zeng R., Liao P., Zhu H., Zhang M. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and new-onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2016. 76(6). 460-4. doi: 10.1080/00365513.2016.1199048.
37. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2018. 39(2). 119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx637.
38. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y., Sulimov V. et al. STREAM Investigative

Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013. 368(15). 1379-87. doi: 10.1056/nejmoa1301092.

39. Ahn K.T., Seong S.W., Choi U.L., Jin S.A., Kim J.H., Lee J.H., Choi S.W. et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry — National Institute of Health (KAMIR-NIH) Investigators. Comparison of 1-year clinical outcomes between prasugrel and ticagrelor versus clopidogrel in type 2 diabetes patients with acute myocardial infarction underwent successful percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(11). e14833. doi: 10.1097/MD.00000000000014833.

40. Duarte G.S., Nunes-Ferreira A., Rodrigues F.B., Pinto F.J., Ferreira J.J., Costa J., Caldeira D. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019. 9(3). e025232. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025232.

41. Gilutz H., Shindel S., Shoham-Vardi I. Adherence to NSTEMI Guidelines in the emergency department: Regression to reality. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2019. 18(1). 40-6. doi: 10.1097/HPC.000000000000165.

42. Klein M.D., Williams A.K., Lee C.R., Stouffer G.A. Clinical utility of CYP2C19 genotyping to Guide antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2019. 39(4). 647-52. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311963.

43. 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.

44. Kappetein A.P., Head S.J., Morice M.C., Banning A.P., Seruys P.W., Mohr F.W., Dawkins K.D. et al. SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013. 43(5). 1006-13. doi: 10.1093/ejcts/ezt017.

45. Bonin M., Mewton N., Roubille F., Morel O., Cayla G., Angoulvant D., Elbaz M. et al. CIRCUS Study Investigators. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. 7(4). e006833. doi: 10.1161/JAHA.117.006833.

46. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau L.L. et al. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371(11). 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

47. Shah R., Rashid A., Hwang I., Fan T.M., Khouzam R.N., Reed G.L. Meta-analysis of the relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2017. 119(11). 1723-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.011.

48. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F. et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376(18). 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.

49. Han X., Zhang Y., Yin L., Zhang L., Wang Y., Zhang H., Li B. Statin in the treatment of patients with myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97(12). e0167. doi: 10.1097/MD.000000000000167.

50. Schwartz G.G., Steg G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M. et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379(22). 2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.

51. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg P.G., Storey R.F., Cohen M., Im K., Oude Ophuis T. et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur. Heart J.* 2016. 37(14). 1133-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.

52. Schjerming Olsen A.M., Lindhardtsen J., Gislason G.H., McGettigan P., Hlatky M.A., Fosbøl E., Køber L. et al. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: Nation-wide study. *BMJ*. 2015. 351. h5096. doi: 10.1136/bmj.h5096.

53. Sehested T.S., Carlson N., Hansen P.W., Gerds T., Charlot M.G., Torp-Pedersen C., Køber L. et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2019. 40(24). 1963-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehz104.

54. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H., Erlinge D., Husted S., Kontny F., Maya J. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: A substudy from the PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2010. 31(24). 3006-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehq325.

55. Ruda M.Ya., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (part 2). *Russ. Cardiol. Bull.* 2018. 13(1). 58-62. doi: 10.17116/Cardiobulletin201813159-62. (In Russian).

56. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. *Lancet*. 2010. 375(9711). 283-93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7.

57. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansilal S., Angiolillo D.J., Cohen M., Storey R.F., Im K. et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. 67(23). 2732-40. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529.

58. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetes mellitus and chronic coronary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(1). 62-74. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226431.

59. Abdur Rehman K., Wazni O.M., Barakat A.F., Saliba W.I., Shah S., Tarakji K.G., Rickard J. et al. Life-threatening complications of atrial fibrillation ablation: 16-year experience in a large prospective tertiary care cohort. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019. 5(3). 284-91. doi: 10.1016/j.jacep.2018.11.013.

60. Xia K., Wang L.F., Yang X.C., Jiang H.Y., Zhang L.J., Yao D.K., Hu D.Y. et al. Comparing the effects of depression, anxiety, and comorbidity on quality-of-life, adverse outcomes, and medical expenditure in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2019. 132(9). 1045-52. doi: 10.1097/CM9.0000000000000215.

Отримано/Received 02.03.2021

Рецензовано/Revised 05.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.04.2021 ■

Information about authors

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

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

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.

Information about funding. Financial institutions played no role in writing the article or in deciding to report for publication.

Authors contribution: V.A. Serhiyenko — concept and design, writing the text, editing; A.A. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetes mellitus and acute coronary syndromes

Abstract. This review article summarizes the existing literature on the current state of the problem of diabetes mellitus and acute coronary syndromes. In particular, the issues are analyzed related to the etiology, epidemiology, main pathophysiological features, classification of acute coronary syndromes, acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on the electrocardiogram, acute coronary syndromes with ST-segment elevation, non-atherosclerotic causes of acute coronary syndrome, laboratory and instrumental diagnostic tests. Issues were analyzed related to the main approaches to the treatment of acute coronary syndromes, management of patients with diabetes mellitus and acute coronary syndromes, recommendations for secondary prevention. Initial treatment with corticosteroids includes acetylsalicylic acid, bolus heparin and intravenous heparin infusion (in the absence of contraindications). Antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel is also recommended. Pain is controlled using morphine/fentanyl

and oxygen in case of hypoxia. Nitroglycerin can also be used sublingually or by infusion to relieve pain. Continuous monitoring of myocardial activity for arrhythmia is required. The choice of reperfusion strategy in patients with diabetes mellitus should be based on many factors, including assessment of clinical status (hemodynamic/electrical instability, prolonged ischemia), complications of chronic coronary syndrome, ischemic load, echocardiography, assessment of left ventricular function and any other comorbidities. In addition, various methods for assessing coronary artery disease and predicting mortality due to surgery are needed to make a final decision. Advances in the sensitivity of cardiac biomarkers and the use of risk assessment tools now enable rapid diagnosis within a few hours of symptom onset. Advances in the invasive management and drug therapy have resulted in improved clinical outcomes with resultant decline in mortality associated with acute coronary syndrome.

Keywords: diabetes mellitus; acute coronary syndromes; review

УДК 616.341-036.22-053.8(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237352>

Рыбаков С.И.
г. Вашингтон, США

Инсиденталомы щитовидной железы: пренебречь или исследовать?

Резюме. В современной клинической практике тиреоидной инсиденталомой считается непальпируемый узел в щитовидной железе (ЩЖ), обнаруживаемый случайно с помощью технических средств визуализации при обследовании пациента по поводу других, нетиреоидных заболеваний. Размеры его ограничиваются 10 мм — граница, выше которой он уже может быть доступен пальпации квалифицированным специалистом. На взгляд автора, подобное определение суживает понятие инсиденталомы, прежде всего с нозологической точки зрения. Под определением «узел» может скрываться микро- или макрофолликулярный узловой зоб, опухоль, доброкачественная (аденома) или злокачественная (карцинома), очаг тиреоидита, киста, воспалительный очаг (инфильтрат, абсцесс), кальцификат. При перечислении методов обнаружения инсиденталом исключается пальпаторный способ, и обнаруживаемые с его помощью узлы в ЩЖ размерами не только до 10 мм, но и более следовало бы также назвать инсиденталомами. То же можно сказать об узлах, случайно обнаруживаемых на шее при операциях по поводу заболеваний трахеи, шейного отдела пищевода, слюнных желез. Говоря об инсиденталоме, обнаруживаемых при аутопсиях, следует отметить, что часть из них бывают больше 10 мм и даже более значительных размеров. Все эти позиции не укладываются в определение тиреоидной инсиденталомы только как непальпируемого узла в ЩЖ до 10 мм, определяемого инструментальными методами визуализации. Поэтому понятие «тиреоидная инсиденталомы» является более широким и емким, чем формулируемое современное ее определение. Инсиденталомой ЩЖ следует считать любое дополнительное образование в ней независимо от его размеров, обнаруженное любым нецелевым методом исследования. Непальпируемые и, как правило, клинически «немые» узлы до 10 мм, определяемые с помощью инструментальных методов, можно рассматривать как один из подвидов инсиденталом. Частота обнаружения их в последние годы резко возросла, определенная часть является злокачественными новообразованиями с непредсказуемым течением, тактические подходы к ним окончательно не выработаны.

Ключевые слова: щитовидная железа; узловой зоб; инсиденталомы; диагностика; лечение

Прогресс медицины, в частности создание новых способов визуализации и исследования внутренней среды организма и отдельных органов, позволил приблизиться к возможности выявления различных форм патологии на ранних, доклинических этапах, зачастую случайно. Например, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек нередко обнаруживаются образования в надпочечных железах, камни в желчном пузыре, при рентгенографии грудной клетки по поводу пневмонии может быть выявлена киста или опухоль легкого, о которых ни врач, ни пациент не подозревали. В практической медицине появилось понятие «инсиденталомы», имеющее отношение к практически каждому органу.

Вряд ли в мире существует хотя бы один врач, который в своей практике не столкнулся с пациентом с очаговым образованием в щитовидной железе (ЩЖ) — узловым зобом. При современной дифференциации медицинских специальностей он чаще всего направит подобного больного к эндокринологу для решения вопроса о диагнозе и выборе дальнейшей тактики — оперировать или наблюдать. Каким же образом осуществляется этот процесс? Это может быть плановое обследование, когда больной с определенными жалобами обращается к врачу и последний, выполнив ряд исследований, приходит к правильному диагнозу и принимает решение, как поступить с обнаруженным образо-

ванием (узлом) в ЩЖ. Другим вариантом является случайное обнаружение образования в железе с помощью клинического или одного из методов инструментального обследования. Простейшая ситуация имеет место, когда при пальпаторном исследовании шеи по поводу заболеваний слюнных желез, трахеи, шейных лимфоузлов, при проверке пульса на сонной артерии в ЩЖ неожиданно обнаруживается образование — узел, о котором раньше не знал ни врач, ни больной. Выполнение УЗИ, компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ), позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии шеи, черепа, верхних отделов грудной клетки по поводу некоторых заболеваний также может иметь итогом случайное обнаружение узла в ЩЖ. Еще одним вариантом может быть находка узла в ЩЖ при операциях на трахее, шейном отделе пищевода, на слюнных железах. И наконец, узел может быть обнаружен при аутопсии. Таким образом, случайное обнаружение узла в ЩЖ в подобных перечисленных ситуациях и при других обстоятельствах позволяет определить его как тиреоидную инсиденталому.

В современной клинической практике и в специальной литературе тиреоидной инсиденталомой считается непальпируемый узел в ЩЖ, обнаруживаемый случайно с помощью технических средств визуализации при обследовании пациента по поводу других, нетиреоидных заболеваний. Размеры его ограничиваются 10 мм — это граница, выше которой он уже может быть доступен пальпации квалифицированным специалистом. На мой взгляд, подобное определение сужает понятие «инсиденталомы», прежде всего с нозологической точки зрения. Под определением «узел» может скрываться микро- или макрофолликулярный узловой зоб, опухоль — доброкачественная (аденома) или злокачественная (карцинома), очаг тиреоидита, киста, воспалительный очаг (инфильтрат, абсцесс), кальцификат. Далее при перечислении методов обнаружения инсиденталом исключается пальпаторный способ, и обнаруживаемые с его помощью узлы в ЩЖ размерами не только до 10 мм, но и более следовало бы также назвать инсиденталомами. То же можно сказать об узлах, случайно обнаруживаемых на шее при операциях по поводу заболеваний трахеи, шейного отдела пищевода, слюнных желез. Говоря об инсиденталомах, обнаруживаемых при аутопсиях, следует отметить, что часть из них бывают больше 10 мм и даже более значительных размеров. И наконец, у лиц с тонкой шеей, слабо развитыми мышцами пальпаторно можно обнаружить узлы менее 10 мм, а у гиперстеников с короткой шеей, развитыми мышцами нередко непальпируемые остаются узлы размером в несколько сантиметров.

Все эти позиции не укладываются в определение тиреоидной инсиденталомы только как непальпируемого узла в ЩЖ до 10 мм, определяемого инструментальными методами визуализации.

По нашему мнению, понятие «тиреоидная инсиденталомы» является более широким и емким, чем современное ее определение. Инсиденталомой ЩЖ следует считать любое дополнительное образование в ней независимо от его размеров, обнаруженное лю-

бым нецелевым методом исследования. Непальпируемые и, как правило, клинически «немые» узлы до 10 мм, определяемые с помощью инструментальных методов, можно рассматривать как один из подвидов инсиденталом. Частота обнаружения их в последние годы резко возросла, определенная часть является злокачественными новообразованиями с непредсказуемым течением, тактические подходы к лечению окончательно не выработаны.

Обнаружение инсиденталомы в ЩЖ независимо от способа исследования и размеров выдвигает перед клиницистами вопросы относительно ее природы, диагностики и лечебной тактики. Они могут быть сформулированы следующим образом:

- исследовать ли обнаруженную инсиденталому или пренебречь, если размеры ее меньше или равны 10 мм;
- является ли она доброкачественной или злокачественной;
- как поступить с ней — наблюдать или оперировать?

В отношении инсиденталом размерами более 10 мм эти вопросы решаются более-менее конкретно, и подходы к ним известны. Существуют определенные алгоритмы диагностики, включающие оценку данных клинического, лабораторного и инструментального обследования. Результаты их позволяют верифицировать диагноз и провести терапию в необходимом объеме. Применительно к инсиденталомам размерами до 10 мм эти вопросы не являются окончательно выясненными и во многом остаются достаточно спорными. В настоящем обзоре рассматривается именно этот подвид инсиденталом.

Чтобы иметь по возможности достаточное представление о распространенности тиреоидных инсиденталом, следует, очевидно, обратиться к исходным данным о частоте очаговой патологии ЩЖ, выявляемой при использовании различных методов исследования. Простейшим и древнейшим методом исследования ЩЖ является бимануальная пальпация. Количество публикаций по этому вопросу не поддается учету. Обобщенные характеристики частоты узлового зоба, выявляемого при пальпации, выглядят следующим образом. Он обнаруживается примерно у 4–7 % обследуемых в общей популяции в регионах с достаточным йодным обеспечением. Среди лиц с узлами в ЩЖ преобладают женщины.

С возрастом частота обнаружения узлов в железе в разы возрастает и может достигать после 50 лет 30–40 %. Увеличивается частота узлообразования среди лиц, проживающих в йододефицитных зонах или подвергшихся радиоактивному облучению головы и шеи. Общая частота пальпаторно выявляемого узлового зоба возросла по сравнению с 60–70-ми годами прошлого столетия, когда она составляла 3,2–4,2 %, до 6–7 % [1–8]. Некоторые авторы [9] приводят более внушительные цифры (до 21 %).

Чувствительность пальпаторного метода обнаружения узлов сравнительно невелика и достигает 38 % [10], т.е. почти 2/3 узлов остаются непальпируемыми. Это в

большинстве оказываются узлы размерами до 2 см, из которых в основном и формируется когорта тиреоидных инсиденталом. По данным аутопсий, частота обнаружения узлов в ЩЖ достигает от 3–8 до 50–76 % [11–14].

Предложенная в 1967 г. группой японских исследователей Y. Fujimoto и соавт. [15] методика одномерного УЗИ ЩЖ совершила революцию в диагностике тиреоидной патологии. В первую очередь это относится к диагностике очаговых образований — узлов. По данным более ранних исследований, частота обнаружения непальпируемых узлов в ЩЖ не превышала 10–30 % [16–18]. В последующем по мере совершенствования ультразвуковой аппаратуры, появления аппаратов четвертого поколения эти показатели возросли до 70–83 % [9, 19–21].

Получили применение при исследованиях ЩЖ и новые средства визуализации — КТ, МРТ, ПЭТ, сканирование с ^{18}F -дезоксиглюкозой. По данным КТ и МРТ, частота выявления непальпируемых узлов составляет порядка 16–18 % [22–25], до 25 % при КТ с усилением [19] и для ПЭТ — 1–2 % [26, 27].

Данные о частоте случайно обнаруженных узлов в ЩЖ с помощью методов физикального и инструментального обследования существенно отличаются в связи с неодинаковой чувствительностью и разрешающими возможностями применяемых методик, разнообразными контингентами обследуемых лиц, разным уровнем профессионализма исследователей. В связи с этим представляют интерес результаты, полученные в стенах одного учреждения, специалистами одного уровня, с использованием однотипной аппаратуры и в однородных группах обследуемых.

A. Uppal и соавт. [28] из Чикагского университета провели масштабный анализ 97 908 радиологических исследований, выполненных в 2007–2012 гг. по поводу нетиреоидных заболеваний головы, шеи и верхней части грудной клетки, при которых в зону интереса попадала ЩЖ. Следует отметить, что их данные существенно отличались от средних показателей, приводимых другими авторами. Из названного количества исследований инсиденталомы ЩЖ размерами до 10 мм были обнаружены в 387 (0,4 %) случаях. Средний возраст обследованных лиц равнялся $59,2 \pm 14,4$ года; 310 (80 %) были женского пола. С помощью УЗИ было обнаружено 207 (53 %) инсиденталом, КТ — 115 (30 %), МРТ — 37 (10 %), ПЭТ — 28 (7 %). Вычисленная распространенность инсиденталом на 100 000 исследований равнялась 6594 для УЗИ, 142 — для КТ, 638 — для МРТ и 358 — для ПЭТ. В результате авторы смогли представить характеристики 382 инсиденталом (5 не наблюдались по другим причинам). В 163 (42,7 %) случаях была произведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) узлов. 101 (26,4 %) узел был меньше 10 мм и не пунктировался в связи с отсутствием ультразвуковых факторов риска злокачественности. В конечном итоге диагноз карциномы ЩЖ был установлен у 6,95 % больных.

Столь же объемным и более детальным явилось исследование T. Drake и соавт. [29] из Университе-

та Миннесоты. Анализу были подвергнуты данные 14 642 ультразвуковых томограмм головы, шеи, верхней части грудной клетки, которые производились без целенаправленного поиска тиреоидной патологии, 12 923 компьютерных томограмм с усилением, 17 416 компьютерных томограмм без усиления и 9503 магнитно-резонансных томограмм; всего 51 907 исследований. Узлы в ЩЖ были обнаружены при УЗИ в 0,84 % случаев (123 из 14 642). Для МРТ этот показатель равнялся 3,45 % (239 из 6926), а для КТ без усиления — 5,14 % (895 из 17 416) и с усилением — 5,84 % (755 из 12 923). Суммарно были выявлены 2012 (3,87 %) инсиденталом в результате 51 907 исследований. У женщин тиреоидные инсиденталомы встречались практически вдвое чаще, чем у мужчин: 6,46 и 3,20 % соответственно. Представляет интерес анализ частоты тиреоидных инсиденталом в разных возрастных группах и при использовании различных методик. При УЗИ инсиденталомы обнаруживались одинаково часто как в группах до 50 лет (0,68 %), так и после 70 (0,7 %). Для МРТ при показателе 2,57 % до 50 лет он возрастал до 5,32 %. Для КТ эти различия наблюдались более отчетливо. При КТ без усиления в группе до 50 лет инсиденталомы обнаруживались в 1,93 % случаев, а после 70 лет — в 5,59 %, для КТ с усилением — 3,01 и 7,67 % соответственно.

Авторы обоих исследований подчеркивают, что установленные ими данные о частоте тиреоидных инсиденталом отличаются от приводимых в литературе. Последние, как указано выше, были гораздо более высокими. Объяснить эти расхождения затруднительно. В анализируемых работах также не указано, ограничился ли поиск узлами менее 10 мм или были включены и узлы больших размеров. В связи с этим следует обратить внимание на ссылку A. Uppal и соавт. [28], которые методом случайной выборки проанализировали 500 компьютерных томограмм с целью целенаправленного поиска тиреоидных узлов. Им удалось обнаружить 50 (10 %) образований размерами от 0,5 до 2,2 см.

В дополнение к сведениям о частоте инсиденталом ЩЖ, приведенным выше, и для сравнения их с данными названных авторов можно привести результаты некоторых исследований последних лет. Тиреоидные инсиденталомы обнаруживаются в 20–67 % случаев при использовании методики УЗИ, до 25 % — при КТ с усилением, в 16–18 % — при МРТ и 1–2,3 % — при ПЭТ [26, 30–33].

При такой высокой частоте обнаружения узлов в ЩЖ в плановом порядке или случайно возникает вопрос: какое количество из них являются злокачественными? Решается он по совокупности данных клинико-лабораторного, инструментального и морфологического обследования, в первую очередь УЗИ и ТАПБ. Для инсиденталом до 10 мм по понятным причинам эта процедура является более сложной — как для выполнения, так и для трактовки полученных результатов. В основе принятия решения должен лежать взвешенный анализ факторов риска злокачественности или доброкачественности инсиденталомы. Таким образом, положительно решается первый из постав-

ленных выше вопросов: исследование тиреоидной инсиденталомы является обязательным и пренебрегать им не следует.

Обследование больного с инсиденталомой должно быть комплексным. Оно включает данные об общем состоянии здоровья пациента с особым упором на характеристики очага патологии, ЩЖ. В процессе обследования в первую очередь следует обратить внимание на выявление факторов риска, свидетельствующих, что обнаруженный в железе узел может быть злокачественным. К числу возможных факторов риска, определяемых анамнестически и клинически, следует отнести пол (мужской), возраст (до 20 и старше 60 лет), проживание в йододефицитном регионе, облучение головы и шеи, особенно в детском возрасте, заболевания и операции на ЩЖ в прошлом, заболевания ЩЖ в семье (медулярный рак, синдром МЭН-2, синдром Ковдена, Карнея, Гарднера). Следует обратить внимание на некоторые клинические признаки, если они имеются: затруднение дыхания, глотания, одышку, осиплость голоса. Однако они могут быть и при доброкачественных узлах. Пальпаторное исследование зоны ЩЖ позволяет оценить ее расположение, размеры, характер выявленного узла (-ов), если он пальпируется. Помимо размеров, обращают внимание на плотность, поверхность, подвижность, чувствительность узла. Подозрительным является плотный, неправильной формы, ограниченно подвижный узел с неровной поверхностью. Наличие регионарной лимфаденопатии при исключении воспалительных заболеваний носоглотки позволяет предполагать ее связь со ЩЖ (метастазы?). Обязательной является ларингоскопия для регистрации состояния голосовых связок (ограничение подвижности, парез). Все эти характеристики имеют большую или меньшую ценность при обследовании больных с пальпируемыми узлами, обнаруженными целенаправленно или случайно (инсиденталомы). При непальпируемой инсиденталоме данные клинического обследования часто скудны или отсутствуют вообще. Они ограниченно значимы, но пренебрегать ими не следует.

Интерпретация результатов клинического обследования с точки зрения поиска признаков возможной злокачественности обнаруженного узла затруднительна, не всегда объективна, и не всегда информация может быть получена в полном объеме. В основном это относится к оценке результатов пальпаторного исследования ЩЖ. Обнаружение узла, даже более 10 мм, не всегда возможно, с учетом особенностей его расположения в некоторых случаях (в толще железы, на ее задней поверхности, ниже ключицы). У больного с короткой полной шеей, развитой мускулатурой не всегда удается пальпировать узлы даже больше 2–3 см, тогда как у худощавых людей с тонкой шеей и неразвитыми мышцами иногда возможно пальпировать узлы меньше 10 мм. Оценка перечисленных выше характеристик узла часто носит субъективный характер, а результаты пальпаторного исследования ЩЖ в значительной мере зависят от квалификации врача. Например, в исследовании А. Brander и соавт. [18] половина узлов, об-

наруженных при УЗИ, пальпаторно не определялись, хотя у трети из последней группы они были размерами более 2 см. Таким образом, клинически определяемое наличие в пальпируемой инсиденталоме больше 10 мм ряда факторов риска злокачественности, отмеченных выше, с определенной долей вероятности позволяет предполагать наличие рака ЩЖ. Для непальпируемых инсиденталом до 10 мм подобная возможность практически исключается.

Инструментальные методы исследования — УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ — позволяют объективизировать оценки обнаруживаемых факторов риска злокачественности в тиреоидных узлах даже малых размеров, что делает их неопределимыми для диагностики рака ЩЖ. Они получили особенно широкое распространение при исследовании тиреоидных инсиденталом размерами до 10 мм.

Наиболее часто применяемым в качестве диагностического метода является УЗИ ЩЖ. За 54 года существования данная методика претерпела существенные изменения и усовершенствования. Она успешно применяется при всех формах тиреоидной патологии. Повысились разрешающие способности современной аппаратуры, и появилась возможность выявления и оценки свойств и качества обнаруживаемых объектов. В настоящее время в ЩЖ можно определять образования до 1–2 мм и давать им достаточно исчерпывающую характеристику. Особенно ценным методом стал для диагностики рака ЩЖ и дифференциации его со сходными заболеваниями и состояниями. УЗИ ЩЖ, помимо его высокой эффективности, обладает еще рядом преимуществ. Метод сравнительно прост для выполнения, воспроизводим, пригоден для исследования значительных контингентов лиц и является мало-затратным.

В процессе накопления опыта были определены и изучены различные ультразвуковые характеристики ЩЖ и установлена их диагностическая ценность при различных формах патологии. К числу таких характеристик (признаков) относятся размеры железы и образований в ней, форма, эхогенность, наличие капсулы, степень васкуляризации, наличие включений, очагов некроза, регионарной лимфаденопатии и др. Эти признаки встречаются с различной достоверностью, частотой, степенью выраженности, в различных сочетаниях при тех или иных заболеваниях. На этом строится диагностика и дифференциальная диагностика очаговой патологии ЩЖ, в первую очередь тиреоидного рака.

В подобном плане представляют интерес данные 10 авторов [34], выполнивших УЗИ ЩЖ у 9613 больных с узловым зобом; по 104–6135 пациентов в отдельных сериях. Рак ЩЖ был обнаружен у 1126 (11,7 %) больных при колебаниях 3–42 % в отдельных сериях. При определении значения таких показателей, как чувствительность и специфичность УЗИ в плане диагностики тиреоидной карциномы, они были оценены в отдельных сериях и суммарно. Чувствительность такого признака, как гипоехогенность, составляла в среднем 77 % (67–98) и специфичность — 56 % (43–87). Для микро-

кальцификации эти показатели равнялись 46,9 % (29–71) и 87,6 % (67–99) соответственно, для неправильной формы образования — 41 % (25–55) и 91 % (81–99), нарушений капсулы (размытость, прерывистость) — 57 % (41–78) и 85 % (81–89), наличия внутрисосудистой васкуляризации — 54 % (37–74) и 69 % (49–89), повышенной плотности — 75 % (48–100) и 81 % (62–100).

Частота рака в инсиденталомах, определяемая по данным УЗИ, КТ, МРТ, составляет 5–13 % при исключении таких факторов риска, как пол, возраст, облучение, проживание в йододефицитном районе, рак в семье [23, 34–39]. При использовании для этих целей методики ПЭТ данный показатель возрастает до 30 %, что можно объяснить высокой аффинностью 18FD-глюкозы именно к клеткам злокачественных опухолей [27, 40, 41].

К сожалению, ни один из перечисленных признаков и ряд других не обладают 100% значимостью для диагностики рака в инсиденталоме, как и в узловом зобе вообще. В связи с этим были предложены различные комбинации признаков злокачественности, которые способствовали бы установлению правильного диагноза. Е. Kim и соавт. [42] впервые порекомендовали использовать сочетание четырех признаков риска злокачественности, определяемых при УЗИ: наличие микрокальцификатов, неправильная форма, значительная гипоехогенность и симптом «опухоль выше, чем шире». При подобных подходах положительный результат был отмечен в 94 % случаев [34, 42, 43].

Позднее, в 2009 г., была разработана система количественной оценки рисков злокачественности инсиденталом, как и узловых зобов. Она получила название Thyroid imaging reporting and data system (TIRADS). Ее впервые применили Horvat и соавт. [44] для 1067 больных с узлами в ЩЖ, среди которых оказалось 156 (14,2 %) карцином. За основу была принята балльная система оценки злокачественных опухолей молочной железы. Чувствительность и специфичность данной системы равнялись 88 и 49 % соответственно. Однако среди 1097 узлов 238 были квалифицированы как неопределенные/фолликулярные образования. Предпринимались еще попытки усовершенствовать и объективизировать эту систему, но особого успеха они не имели [45, 46].

КТ и МРТ, так же как и ПЭТ, не получили широкого распространения в качестве методов выбора диагностических программ для тиреоидных инсиденталом. Обладая высокой разрешающей способностью, они, как оказалось, сравнительно нечасто предоставляли возможности для дифференцирования их природы. Недаром во многих руководствах предлагается в случае обнаружения узла в ЩЖ одним из указанных методов обязательно провести тщательное УЗИ с целью выявления основных признаков образования, позволяющих предполагать его доброкачественный или злокачественный характер [30].

КТ, по некоторым данным, определяет наличие узлов на 40,4 % менее эффективно, чем УЗИ, плюс без существенных признаков различий доброкачественных и злокачественных образований, а совпадение с

данными УЗИ наблюдается в 53 % случаев. В качестве подозрительных рассматриваются наличие кальцификатов, размеры узла > 2,5 см и возраст < 35 лет [23, 24, 47]. КТ имеет преимущество при выявлении инвазии опухоли в окружающие структуры, распространение в загрудинное пространство, но часто занижает размеры узла, а наличие микрокальцификатов при КТ, в отличие от УЗИ, не коррелирует с риском злокачественности. Уровень риска злокачественности для КТ колеблется в пределах 3,9–11,3 % [8, 39].

МРТ, как и КТ, не демонстрирует существенных различий между доброкачественными и злокачественными узлами. При выполнении МРТ они одинаково дают изоинтенсивный T1- и T2-сигнал [48]. ПЭТ с 18FD-глюкозой обладает большими возможностями установления злокачественного характера тиреоидной инсиденталомы в уже обнаруженных узлах. Очаговое накопление изотопа в узле ЩЖ, как и в любом другом органе, высокодостоверно в плане его злокачественности. Так, по данным статистики 18 публикаций, в которых представлены результаты исследования ЩЖ у 55 000 больных, инсиденталом ЩЖ была обнаружена лишь у 1 % обследованных, но в последней группе в 33 % случаев узлы оказались злокачественными [26].

Примерно одинаковые данные приводят Bogsrud и соавт. [49]. Они обнаружили 79 (1,1 %) тиреоидных инсиденталом у 7347 обследованных. Из 48 пациентов с верифицированными диагнозами у 31 (64,6 %) инсиденталомы были доброкачественными и у 17 (35,4 %) — злокачественными. В двух других исследованиях ПЭТ способствовала обнаружению карциномы у 11–13 % обследованных с инсиденталомами без признаков злокачественности при УЗИ [46, 50].

Большинство узлов, обнаруженных в ЩЖ при плановом обследовании или случайно, особенно с признаками злокачественности, нуждаются в проведении ТАПБ для морфологической верификации диагноза. К ним могут быть отнесены солидные гипоехогенные узлы размерами более 10 мм с описанными выше косвенными признаками злокачественности. 80–85 % полученных аспиратов оказываются пригодными для диагностики. Прицельное выполнение ТАПБ под ультразвуковым контролем позволяет вдвое сократить количество неудачных результатов [31, 51, 52]. Они оцениваются по следующим категориям: неинформативные, доброкачественные, атипия/фолликулярное повреждение с атипией, фолликулярная неоплазия/подозрение на фолликулярную опухоль, подозрение на злокачественность, злокачественная опухоль [53].

В руководстве Американской тиреоидной ассоциации 2016 г. по диагностике и лечению узлового зоба и дифференцированного рака ЩЖ [54] содержатся оценки степени риска карциномы в узловом зобе и предлагаются рекомендации для выполнения ТАПБ. Высокий риск злокачественности узлового зоба (> 70–90 %) отмечается в полностью или частично солидных гипоехогенных узлах со следующими характеристиками: неправильная форма, микрокальцификаты, обы-

звестствие капсулы, размытые края, опухоль размером выше, чем шире, признаки экстракапсулярного распространения. Средняя степень риска (10–20 %) наблюдается в гипоехогенных плотных узлах с ровными контурами, без микрокальцификатов и признаков инвазии. Низкий риск (5–10 %) определяется для изолированных гиперэхогенных узлов без перечисленных выше признаков. При высокой и средней степени риска рекомендуется ТАПБ для всех узлов более 10 мм, при низкой — более 1,5. Выделяют еще очень низкую степень риска, < 3 %, — губчатые или частично кистозные узлы без характерных признаков, для которых может быть рекомендована пункция при размерах более 20 мм или наблюдение. При полностью кистозных узлах пункция не показана.

Таким образом, если учет степеней риска злокачественности и определение показаний для ТАПБ узлов свыше 10 мм разработаны достаточно четко, то отношение к случайно обнаруженным тиреоидным инсиденталом до 10 мм остается неопределенным. Существуют мнения, что показания для ТАПБ в случаях наличия узлов (инсиденталом) до 10 мм отсутствуют. С этим нельзя согласиться, т.к. всегда следует помнить, что определенная часть этих образований оказываются злокачественными. В основном это бывают случаи папиллярного рака ЩЖ, который получил название «папиллярная микрокарцинома».

Здесь будет уместно определить и охарактеризовать понятие «папиллярная микрокарцинома ЩЖ». В литературе все чаще применяется аббревиатура рТМС (papillary thyroid microcarcinoma). По рекомендации Всемирной организации здравоохранения для этой формы патологии предложено следующее определение: папиллярная карцинома 1,0 см и меньше в максимальном диаметре, другие клинико-морфологические признаки, как то регионарные и/или отдаленные метастазы, экстраклеточное распространение, не учитываются [55].

Папиллярные микрокарциномы обычно бывают клинически неопределяемыми и обнаруживаются при плановом гистологическом исследовании желез, удаленных по поводу доброкачественных заболеваний, или при аутопсии.

Развитие высокоточных средств визуализации ЩЖ, возможностей цитологической диагностики с помощью ТАПБ способствовало резкому увеличению частоты выявления подобных опухолей у «здоровых» людей. О них сложилось не всегда верное мнение, что даже в случаях злокачественной природы они характеризуются медленным, «доброкачественным» течением, полным или почти полным отсутствием клинических проявлений, не дают метастазов и не влияют на общую выживаемость. Однако параллельно имеются свидетельства об их выраженной агрессивности (метастазы, инвазия) [56–59]. По данным аутопсий папиллярные микрокарциномы обнаруживаются в 3–36 % случаев [35, 60–62]. Furuu-Капато и соавт. [62] проанализировали 35 публикаций, в которые были включены данные 12 834 аутопсий с исследованием ЩЖ. В 4,1–11,2 % случаев была обнаружена карцинома. Коле-

бания показателей зависели от тщательности и объема исследований. Большинство обнаруженных опухолей были размерами менее 2 см.

В клинике микрокарцинома в непальпируемых узлах встречается у 9,2–13 % больных [35, 42, 63]. Е. Rappini и соавт. [35] из 494 больных с непальпируемыми узлами в ЩЖ по данным УЗИ и ТАПБ обнаружили карциному у 18 (9,2 %) из 195 пациентов с солитарным узлом и у 13 (6,3 %) из 207 с множественными узлами. Более низкие показатели частоты рака в тиреоидной инсиденталоме приводятся в обширном исследовании А. Uppal и соавт. [28], которое рассмотрено выше.

Для более полного представления об этой патологии представляется целесообразным рассмотреть ее основные характеристики. Группа иранских исследователей во главе с Sh. Dideban [64] подвергла анализу 97 публикаций, содержащих сведения о 25 953 больных с папиллярной микрокарциномой ЩЖ. Для каждого определяемого признака в скобках указывается количество работ, в которых он рассматривался, и затем средняя величина показателя в каждой серии. В составе этой когорты (75 работ) было 4485 (18 %) мужчин и 21 468 (82 %) женщин (соотношение женщины/мужчины — 4,78). Средний возраст больных равнялся 47,2 года (8–88 лет) [66]. Для более дифференцированной оценки возрастных показателей [29] больные были разделены на две группы — до 45 и более 45 лет. В первую группу входили 5395 (41 %), во вторую — 7854 (59 %) человека. Размеры опухолей [52] не превышали 10 мм и в среднем равнялись 5,9 мм. Были выделены две группы: опухоли размерами 5 и менее миллиметров — 4263 (34 %) и опухоли 6–10 мм — 8224 (66 %). РТМС в сочетании с многоузловым зобом [22] обнаруживалась в 44 % случаев, тиреотоксическим зобом [13] — в 12 %, аутоиммунным тиреоидитом [22] — в 19,8 %. Первая-вторая стадия опухоли по принятой классификации [17] наблюдалась у 77,5 % больных, третья-четвертая [15] — у 23,3 %. Метастазы в регионарных лимфатических железах [60] развивались у 26 % пациентов и отдаленные метастазы [15] — у 3 %. Все больные были оперированы. Тотальная или почти тотальная тиреоидэктомия [57] выполнялась у 77 % больных, гемитиреоидэктомия [36] — у 22 %. Лечение радиоактивным йодом [33] проведено у 59 %. Центральная лимфодиссекция [28] выполнялась у 53 % и латеральная [15] — у 17 % больных. Морфологические варианты были представлены классической папиллярной формой тиреоидной карциномы [36] — 71 %, фолликулярным вариантом папиллярного рака [30] — 19 %, другими вариантами папиллярного рака [19] — 11 %. Мультифокальный рост опухоли [57] отмечался в 28 % случаев. После оперативного лечения у определенной части больных наблюдались осложнения. По сводным данным, перманентный гипопаратиреоз наблюдался в 3 % случаев, транзиторный — в 24 %. Постоянный парез возвратного нерва отмечен в 1 %, транзиторный — в 3 %. Рецидивы и отдаленные метастазы отмечены в 6 % случаев. Таким образом, почти все хирурги, чьи

работы подверглись анализу, являлись сторонниками оперативного лечения рТМС. Приведенные данные свидетельствуют, что рТМС имеет определенные эпидемиологические, клинические, морфологические характеристики, присутствующие в среднем в каждой из рассматриваемых работ. Их наличие и степень выраженности позволяют рассматривать рТМС как самостоятельный подвид папиллярного рака ЩЖ.

Современные подходы к тактике в отношении тиреоидной папиллярной микрокарциномы не являются окончательно оформленными и нередко носят двойственный характер. С одной стороны, клиницист сталкивается с диагнозом «рак», который однозначно требует применения агрессивных, радикальных методов лечения. Они могут иметь вид различных по объему операций на ЩЖ и лимфатических коллекторах, использования радиоактивного йода, супрессивной гормональной терапии. С другой стороны, медленное, нередко доброкачественное течение рТМС порождает в умах некоторых специалистов вопрос о возможности применения более щадящих методов лечения и наблюдения. В описанном выше сборном материале с характеристиками рТМС однозначно просматривается мнение о необходимости оперативного лечения. Следует помнить, что операции, наркоз таят в себе определенные риски осложнений, неблагоприятных исходов, особенно у детей и лиц пожилого возраста с отягощающей попутной патологией.

Тактика в отношении обнаруженных инсиденталом ЩЖ требует гибкого подхода и строится с учетом их размеров, обнаруживаемых при УЗИ, признаков возможной злокачественности и данных цитологического исследования пунктата, полученного при ТАПБ. Следует указать, что термин «инсиденталома», обозначающий случайно обнаруженное образование в ЩЖ, после выполнения вышеозначенных исследований должен быть заменен на клинический диагноз: узловой зоб, рак ЩЖ, киста и др. При размерах узла 15–40 мм и цитологическом заключении о его доброкачественной природе возможно наблюдение с контрольным УЗИ 1 раз в 6–12 месяцев. Заключение ТАПБ — карцинома, фолликулярная неоплазия, опухоль из клеток Пюртле, неопределенные данные в пользу злокачественности — является показанием к операции. При узле (бывшая инсиденталома) размерами более 40 мм и даже его доброкачественной природе целесообразно решать вопрос в пользу оперативного лечения в объеме лобэктомии при солитарном узле или тиреоидэктомии — при многоузловом зобе. Дополнительным доводом в пользу операции является тот факт, что при больших размерах узла (-ов) данные ТАПБ не всегда бывают достоверными и не всегда бывает возможность пунктировать все узлы. Кроме того, узлы таких размеров часто сопровождаются клиническими признаками синдрома сдавления. При невозможности провести оперативное лечение в силу тяжести общего состояния больного допускается наблюдение, использование паллиативных методов. Диагноз карциномы является абсолютным показанием для оперативного лечения в объеме тиреоидэктомии с последующим лечением радиоактивным

йодом и назначением постоянной супрессивной гормональной терапии. Вопрос об органосохраняющих операциях является дискуссионным и решается индивидуально.

Основные неясности остаются в отношении инсиденталом малых размеров (до 10, иногда 15 мм). Случайно обнаруженные инсиденталомы подобных размеров при отсутствии признаков злокачественности по данным УЗИ и в некоторых случаях дополнительной ТАПБ подлежат наблюдению с контрольным УЗИ 1 раз в 6–12 месяцев. Наиболее острым и спорным является вопрос о тактике по отношению к непальпируемым, случайно обнаруженным злокачественным инсиденталомам — микрокарциномам: оперировать или наблюдать?

По данным Американского регистра Surveillance Epidemiology and End Results, в течение 1973–2002 гг. частота рака ЩЖ, преимущественно папиллярного, в США увеличилась более чем в два раза, однако уровень летальности оставался прежним. Одним из объяснений этого феномена является широкое распространение УЗИ и ТАПБ, что способствовало обнаружению большого количества субклинических и немых случаев тиреоидных микрокарцином, имеющих длительное доброкачественное течение и обнаруживаемых нередко при аутопсии. Именно они составляют подавляющее большинство тиреоидных инсиденталом размера до 10–15 мм [65–69].

В связи с этим в литературе все чаще обсуждается вопрос: следует ли оперировать подобных больных или возможно ограничиться наблюдением? Пионерами в разработке этого направления стали японские исследователи. Только за последнее десятилетие они опубликовали несколько десятков работ по этим вопросам. Основной предпосылкой для концепции о возможности наблюдения папиллярной микрокарциномы явились многочисленные наблюдения, свидетельствующие, что эти опухоли в большинстве своем часто протекают длительно, без клинических проявлений, не прогрессируют и не сопровождаются метастазами. В качестве параметров для отбора больных для длительного наблюдения были выбраны размеры опухолевого узла менее 10 мм, иногда 12–15 мм, отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, признаков инвазии, расположение в удалении от возвратного нерва, трахеи.

Y. Ito и соавт. [70] в серии работ представили данные наблюдения и лечения 1235 больных с папиллярной микрокарциномой ЩЖ в течение 1,5–18,9 года, в среднем 6,2 года. В период наблюдения в течение 10-летнего периода увеличение размеров опухоли более чем на 3 мм было зафиксировано в 8 % случаев, появление регионарных метастазов — в 3,8 %, заболевание приобрело клинически явный характер в 6,8 % случаев. Общее состояние всех больных оставалось без изменений. При возникновении указанных признаков прогрессирования заболевания дополнительно при появлении новой тиреоидной патологии или по желанию больных 191 (15 %) человек были оперированы. Увеличение размеров опухоли было зафиксировано у 58 (4,6 %) пациентов, появление регионарных метаста-

зов — у 19 (1,5 %). В 43 (3,5 %) случаях заболевание приобрело клинически явный характер (размеры опухоли > 12 мм, появление метастазов). В период наблюдения не было случаев летальности и отдаленных метастазов. Среди 496 больных старше 60 лет реже наблюдалось прогрессирование заболевания, чем среди 169 пациентов до 40 лет. В группе пожилых рост опухоли был отмечен в 2,2 % случаев, появление метастазов — в 0,4 %, прогрессирование заболевания — в 1,6 %. Среди более молодых больных эти показатели наблюдались у 5,9; 5,3; 8,9 % пациентов соответственно. Авторы делают вывод, что неосложненные папиллярные микрокарциномы ЩЖ могут находиться под наблюдением и показания для оперативного лечения могут возникать при развитии вышеуказанных осложнений.

Завершая рассмотрение вопроса об инсиденталоммах ЩЖ, хотелось бы сделать несколько замечаний, которые, возможно, будут спорными. Термин «инсиденталомма» следует трактовать более расширенно и относить к нему все случайно обнаруженные образования в ЩЖ, не ограничивая их размерами 10 мм. Выделение подвида — инсиденталомма до 10 мм — представляет особую сложность в аспекте их возможной злокачественности. Любая инсиденталомма, каких бы она размеров ни была, подлежит всестороннему плановому клинко-лабораторному, инструментальному, цитологическому исследованию. По завершении этого исследования термин «инсиденталомма» должен быть заменен клиническим диагнозом, в соответствии с которым принимается решение о дальнейшем хирургическом лечении или наблюдении. Проблема злокачественных опухолей ЩЖ, особенно малых размеров, диагностируемых случайно, остается острой и далеко не решенной, но это, как говорили братья Стругацкие, другая история.

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

Список литературы

1. Vander J.B., Gaston E.A., Dawber T.R. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann. Intern. Med.* 1968 Sep. 69 (3). 537-40. doi: 10.7326/0003-4819-69-3-537. PMID: 5673172.
2. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J.G., Young E., Bird T., Smith P.A. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1977 Dec. 7 (6). 481-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x. PMID: 598014.
3. Rojeski M., Gharib H. Nodular thyroid disease. *Evaluation and management*. *N. Engl. J. Med.* 1985. 313. 428-436. DOI: 10.1056/NEJM198508153130707
4. Kant R., Davis A., Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician*. 2020 Sep 1. 102 (5). 298-304. PMID: 32866364.
5. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W., Cibas E.S., Clark O.H., Coleman B.G., Cronan J.J. et al.; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005 Dec. 237 (3). 794-800. doi: 10.1148/radiol.2373050220. PMID: 16304103.
6. Jiang H., Tian Y., Yan W., Kong Y., Wang H., Wang A., Dou J., Liang P., Mu Y. The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016 Apr. 22. 13 (4). 442. doi: 10.3390/ijerph13040442. PMID: 27110805; PMCID: PMC4847104.
7. Morris L.G., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*. 2013 Jul. 23 (7). 885-91. doi: 10.1089/thy.2013.0045. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23517343; PMCID: PMC3704124.
8. Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surg. Clin. North Am.* 2014. 94 (3). 485-497.
9. Ezzat S., Sarti D., Cain D. et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch. Int. Med.* 1994. 154 (16). 1838-1840.
10. Christensen S., Tibbin S. The reliability of the clinical examination of the thyroid gland. A prospective study of 100 consecutive patients surgically treated for hyperparathyroidism. *Ann. Chir. Gynecol.* 1985. 74. 151-154.
11. Mortensen J., Woolner R., Bennet W. Gross of microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1955. 15. 1270-1280.
12. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res.* 2007. 68 Suppl. 5. 199-201. doi: 10.1159/000110625. Epub. 2007 Dec. 10. PMID: 18174746.
13. Bomeli S.R., LeBeau S.O., Ferris R.L. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2010 Apr. 43 (2). 229-38, vii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.002. PMID: 20510711; PMCID: PMC2879398.
14. Durante C., Costante G., Lucisano G., Bruno R., Merinogolo D., Paciaroni A., Puxeddu E. et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015 Mar. 3. 313 (9). 926-35. doi: 10.1001/jama.2015.0956. PMID: 25734734.
15. Fujimoto Y., Oka A., Omoto R., Hirose M. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics*. 1967 Jul. 5. 177-80. doi: 10.1016/s0041-624x (67)80065-9. PMID: 6053923.
16. Carrol B. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. *Am. J. Roentgenol.* 1982. 138. 499-501. DOI: 10.2214/ajr.138.3.499.
17. Woestyn J., Afschtift M., Shelstraete M. et al. Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. *Br. J. Radiol.* 1985. 58. 1179-1182.
18. Brander A., Vikinkoski P., Tuuhea J. et al. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J. Clin. Ultrasound*. 1992. 20. 37-42.
19. Ahmed S., Horton K., Brook J. et al. Incidental thyroid nodules on chest CT: Review of the literature and management suggestions. *Am. J. Roentgenol.* 2010. 195. 1066-1071.
20. Brito J., Gionfrido M., Notal A. et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99 (4). 1253-1263.
21. Burguera B., Gharib H. Thyroid incidentaloma. *Endocr. Metab. Clin. North Am.* 2000. 29 (1). 187-203.
22. Youssef D., Huang T., Loevner T. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MRI. *Am. J. Neuroradiol.* 1997. 18. 1423-1428.

23. Shetty S., Maher M., Haha P. et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CN, sonography and pathology. *Am. J. Roentgenol.* 2006. 187. 1349-1356.
24. Nguyen X.V., Choudhury K.R., Eastwood J.D., Lyman G.H., Esclamado R.M., Werner J.D., Hoang J.K. Incidental thyroid nodules on CT: evaluation of 2 risk-categorization methods for work-up of nodules. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013 Sep. 34 (9). 1812-7. doi: 10.3174/ajnr.A3487. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23557957; PMCID: PMC7965620.
25. Yoon D., Chang S., Choi C. et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomography.* 2008. 32. 810-815.
26. Shie P., Cardarelli R., Sprawls K., Fulda K.G., Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl. Med. Commun.* 2009 Sep. 30 (9). 742-8. doi: 10.1097/MNM.0b013e32832ee09d. PMID: 19561553.
27. Chun A.R., Jo H.M., Lee S.H., Chun H.W., Park J.M., Kim K.J., Jung C.H. et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2015 Mar. 27. 30 (1). 71-7. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.71. Epub. 2014 Jul. 18. PMID: 25325277; PMCID: PMC4384680.
28. Uppal A., White M., Nagar S. et al. Benign and malignant thyroid incidentaloma are rare in routine clinical practice: A review of 97,308 imaging studies. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2015. 24 (9). 1327-1331.
29. Drake T., Gravely A., Westanmo A. et al. Prevalence of thyroid incidentalomas from 1995 to 2016: A single centre retrospective cohort study. 2020. 4 (1). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz027>.
30. Hoang J., Langer J., Middleton W. et al. Management incidental thyroid nodules detected on imaging: White paper of the ACR incidental Thyroid Finding Committee. *J. Am. Coll. Radiology.* 2015. 12. 143-150.
31. Starker L., Prieto P., Liles J. et al. Endocrine incidentalomas. *Curr. Probl. Surgery.* 2016. 53. 219-246.
32. Moifo B., Tapouh, Fomekong S. Ultrasonography prevalence and characteristics of nonpalpable thyroid incidentaloma in hospital-based population in a sub-Saharan country. *BMC. Med. Imaging.* 2017. 17. 21.
33. Rad M., Zakavy S., Layegh H. et al. Incidental thyroid abnormalities on carotid collar Doppler ultrasound frequency and clinical significance. *J. Med. Ultrasound.* 2015. 23 (1). 25-28.
34. Russ G., Lebouleux S., Leenhardt L., Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur. Thyroid J.* 2014 Sep. 3 (3). 154-63. doi: 10.1159/000365289. Epub. 2014 Sep. 5. PMID: 25538897; PMCID: PMC4224250.
35. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A., Crescenzi A., Taccogna S., Nardi F., Panunzi C. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 May. 87 (5). 1941-6. doi: 10.1210/jcem.87.5.8504. PMID: 11994321.
36. Steel S., Martin M., Mullenx P. et al. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch. Surgery.* 2005. 140. 981-985.
37. Singh S., Singh A., Khanna A. Thyroid incidentaloma. *Indian J. Surg. Oncology.* 2012. 3 (3). 173-181.
38. Maline M., Zagrad G., Ogilvie J. et al. Thyroid cancer detected by imaging are not small or early stage. *Thyroid.* 2014. 24. 314-318.
39. Hong J., Raduaro P., Youssef D. et al. What to do with incidental thyroid nodules on imaging? An approach for the radiologist. *Semin. Ultrasound CT/MRI.* 2012. 33. 150-157.
40. Kim T., Kim W., Ryu S. et al. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomography (PET) for evaluation in cancer patient: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope.* 2005. 115 (6). 1074-1078.
41. Choi J., Lee K., Kim H. et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J. Nucl. Med.* 2006. 17. 609-615.
42. Kim E.K., Park C.S., Chung W.Y., Oh K.K., Kim D.I., Lee J.T., Yoo H.S. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002 Mar. 178 (3). 687-91. doi: 10.2214/ajr.178.3.1780687. PMID: 11856699.
43. Capelli C., Castellano M., Gandossi P. et al. Thyroid nodule suggests malignancy. *Eur. J. Endocrinol.* 2006. 155. 27-31.
44. Horwath E., Majilis S., Rossi R. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 90. 1748-1751.
45. Park J., Lee H., Jang J. et al. A proposal for thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009. 19. 1257-1264.
46. Kwak J., Han K., Yoan J. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011. 260. 892-899.
47. Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A., Giuffrida D., Milazzo G., Lupo L., Regalbuto C., Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am. J. Med.* 1992 Oct. 93 (4). 363-9. doi: 10.1016/0002-9343(92)90164-7. PMID: 1415299.
48. Song B., Wang H., Chen Y., Liu W., Wei R., Dai Z., Hu W., Ding Y., Wang L. Magnetic resonance imaging in the prediction of aggressive histological features in papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun. 97 (26). e11279. doi: 10.1097/MD.00000000000011279. PMID: 29953007; PMCID: PMC6039645.
49. Bogsrud T.V., Karantanis D., Nathan M.A., Mullan B.P., Wiseman G.A., Collins D.A., Kasperbauer J.L. et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl. Med. Commun.* 2007 May. 28 (5). 373-81. doi: 10.1097/MNM.0b013e3280964eae. PMID: 17414887.
50. Choi J.S., Choi Y., Kim E.K., Yoon J.H., Youk J.H., Han K.H., Moon H.J. et al. A risk-adapted approach using US features and FNA results in the management of thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET. *Ultraschall Med.* 2014 Feb. 35 (1). 51-8. doi: 10.1055/s-0033-1335328. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24458573.
51. Gough J., Scott-Coombes D., Fausto Palazzo F. Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy. *World J. Surg.* 2008 Jul. 32 (7). 1264-8. doi: 10.1007/s00268-008-9503-2. PMID: 18305991.
52. De Koster E.J., Kist J.W., Vriens M.R., Borel Rinkes I.H., Valk G.D., de Keizer B. Thyroid Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration: The Positive Influence of On-Site Adequacy Assessment and Number of Needle Passes on Diagnostic Cytology Rate. *Acta Cytol.* 2016. 60 (1). 39-45. doi: 10.1159/000444917. Epub. 2016 Mar. 17. PMID: 26982029.
53. Cibas E.S., Ali S.Z.; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009 Nov. 132 (5). 658-65. doi: 10.1309/AJCPPLWMI3JV4LA. PMID: 19846805.

54. 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 Jan. 26 (1). 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
55. Shaha A.R. TNM classification of thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2007 May. 31 (5). 879-87. doi: 10.1007/s00268-006-0864-0. PMID: 17308849.
56. Yang G.C., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up. *Int. J. Surg. Pathol.* 2002 Apr. 10 (2). 133-9. doi: 10.1177/106689690201000206. PMID: 12075406.
57. Rosai J., LiVolsi V.A., Sobrinho-Simoes M., Williams E.D. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int. J. Surg. Pathol.* 2003 Oct. 11 (4). 249-51. doi: 10.1177/106689690301100401. PMID: 14615819.
58. Mazzaferri E. Managing small thyroid cancer. *JAMA*. 2006. 295 (18). 2179-2182. doi: 10.1001/jama.295.18.2179
59. Zafon C., Baena J., Castelv J. et al. Differences in the form presentation between papillary microcarcinoma and papillary carcinomas of larger size. *J. Thyroid Res.* 2010,2011. 639156. doi: 10.4061/2011/639156.
60. Solares C.A., Penalonzo M.A., Xu M., Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. *Am. J. Otolaryngol.* 2005 Mar-Apr. 26 (2). 87-90. doi: 10.1016/j.amjoto.2004.08.003. PMID: 15742259.
61. Tanriover O., Comunoglu N., Eren B., Comunoglu C., Turkmen N., Dogan M., Gundogmus U.N. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur. J. Cancer. Prev.* 2011 Jul. 20 (4). 308-12. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834473dc. PMID: 21464719.
62. Furuya-Kanamori L., Bell K.J.L., Clark J., Glasziou P., Doi S.A.R. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2016 Oct 20. 34 (30). 3672-3679. doi: 10.1200/JCO.2016.67.7419. PMID: 27601555.
63. Nam-Goong I.S., Kim H.Y., Gong G., Lee H.K., Hong S.J., Kim W.B., Shong Y.K. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2004 Jan. 60 (1). 21-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01912.x. PMID: 14678283.
64. Dideban S., Abdollahi A., Meysamie A., Sedghi S., Shahriari M. Thyroid Papillary Microcarcinoma: Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Follow-up, Histopathology and Prognosis. *Iran. J. Pathol.* 2016 Winter. 11 (1). 1-19. PMID: 26870138; PMCID: PMC4749190.
65. Barbaro D., Simi U., Meucci G., Lapi P., Orsini P., Pasquini C. Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers — are they different diseases? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005 Nov. 63 (5). 577-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02386.x. PMID: 16268811.
66. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10. 295 (18). 2164-7. doi: 10.1001/jama.295.18.2164. PMID: 16684987.
67. Boucek J., Kastner J., Skrivan J., Grosso E., Gibelli B., Giugliano G., Betka J. Occult thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2009 Dec. 29 (6). 296-304. PMID: 20463833; PMCID: PMC2868203.
68. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer. J. Clin.* 2015 Jan.-Feb. 65 (1). 5-29. doi: 10.3322/caac.21254. Epub. 2015 Jan. 5. PMID: 25559415.
69. Zevallos J.P., Hartman C.M., Kramer J.R., Sturgis E.M., Chiao E.Y. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer*. 2015 Mar. 1. 121 (5). 741-6. doi: 10.1002/encr.29122. Epub. 2014 Nov. 6. PMID: 25376872.
70. Ito Y., Miyauchi A., Kihara M., Higashiyama T., Kobayashi K., Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014. 24 (1). 27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.

Получено/Received 25.04.2021

Рецензировано/Revised 23.05.2021

Принято в печать/Accepted 02.06.2021 ■

Information about author

Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net

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.I. Rybakov
Washington, USA

Thyroid incidentaloma: next to be neglected or investigated?

Abstract. In modern clinical practice, thyroid incidentaloma is an unpalpated node in the thyroid gland, which is detected accidentally by technical means of imaging when examining a patient for other, non-thyroid diseases. Its dimensions are limited to 10 mm, the limit above which it can already be palpated by a qualified professional. In the author's view, such a definition narrows the concept of incidentaloma, primarily from a nosological point of view. Under the definition of the node can be micro- or macrofollicular nodular goiter, tumor, benign (adenoma) or malignant (carcinoma), the focus of thyroiditis, cyst, inflammatory

focus (infiltrate, abscess), calcifications. When enumerating the methods of detection by incidental, the palpation method is excluded and the nodes in the thyroid gland detected with its help are not only up to 10 mm in size but also larger, which should also be called incidental. The same can be said about the nodes that are accidentally found on the neck during operations for diseases of the trachea, cervical esophagus, salivary glands. Speaking of incidentalomas, which are detected at autopsy, it should be noted that some of them are larger than 10 mm. All these positions do not fit into the definition of thyroid incidentaloma only as an un-

palpated node in the thyroid gland up to 10 mm, which is determined by instrumental imaging methods. Therefore, the concept of thyroid incidentaloma is broader and more capacious than formulated by its modern definition. Incidental thyroid disease should be considered any additional formation in it, regardless of its size, detected by any non-target method of research. Unpalpated and, as a rule, clinically “dumb” nodes up to 10 mm,

determined by instrumental methods, can be considered as one of the subspecies of the incidentaloma. The frequency of their detection has increased sharply in recent years, some are malignant neoplasms with an unpredictable course, tactical approaches to them have not been finalized.

Keywords: thyroid; nodular goiter; incidentaloma; diagnosis; treatment

Рибаков С.Й.

м. Вашингтон, США

Інcidentalома щитоподібної залози: знехтувати чи досліджувати?

Резюме. У сучасній клінічній практиці тиреоїдною інсиденталомою вважається непальпований вузол у щитоподібній залозі (ЩЗ), що виявляється випадково за допомогою технічних засобів візуалізації при обстеженні пацієнта з приводу інших, нетиреоїдних захворювань. Розміри його обмежуються 10 мм — межею, вище якої він вже може бути доступний пальпації кваліфікованим фахівцем. На погляд автора, подібне визначення звужує поняття інсиденталоми, перш за все з нозологічної точки зору. Під визначенням «вузол» може ховатися мікро- або макрофолікулярний вузловий зоб, пухлина, доброякісна (аденома) або злоякісна (карцинома), вогнище тиреоїдиту, кіста, запальне вогнище (інфільтрат, абсцес), кальцифікати. При перерахуванні методів виявлення інсиденталом виключається пальпаторний спосіб і виявлені за його допомогою вузли в ЩЗ розмірами не тільки до 10 мм, а й більше, які варто було б також назвати інсиденталомами. Те ж можна сказати про вузли, що випадково виявляються на шиї при операціях із приводу захворювань трахеї, шийного відді-

лу стравоходу, слинних залоз. Говорячи про інсиденталоми, що виявляються при автопсії, слід зазначити, що деякі з них мають розміри понад 10 мм. Усі ці позиції не вкладаються у визначення тиреоїдної інсиденталоми лише як непальпованого вузла в ЩЗ до 10 мм, що визначається інструментальними методами візуалізації. Тому поняття «тиреоїдна інсиденталома» є більш широким і ємкісним, ніж сформульоване сучасне її визначення. Інсиденталомою ЩЗ слід вважати будь-яке додаткове утворення в ній незалежно від його розмірів, виявлене будь-яким нецільовим методом дослідження. Непальповані і, як правило, клінічно «німі» вузли до 10 мм, що визначаються за допомогою інструментальних методів, можна розглядати як один із підвидів інсиденталом. Частота виявлення їх останніми роками різко зросла, певна частка є злоякісними новоутвореннями з непередбачуваним перебігом, тактичні підходи до них остаточно не вироблені.

Ключові слова: щитоподібна залоза; вузловий зоб; інсиденталома; діагностика; лікування

Ляшук П.М.¹, Станкова Н.І.², Ляшук Р.П.¹
¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці, Україна

Адреногенітальний синдром у чоловіків: класична форма. Клінічний випадок

Резюме. Останнім часом у зарубіжній науковій літературі появилися повідомлення, що в хлопчиків і юнаків із класичною вірильною формою адреногенітального синдрому (АГС) або вродженою дисфункцією кори надниркових залоз у результаті неадекватної замісної глюкокортикоїдної терапії у 21–28 % випадків трапляється об'ємне утворення в яєчках із залишкової надниркової тканини (Testicular Adrenal Rest Tumors — TART), що збільшується під впливом надмірної продукції адренокортикотропного гормону (АКТГ). Дане доброякісне утворення розміром до 2 см і більше в діаметрі виявляється пальпаторно і при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД). Утворення можуть тиснути на тканину яєчок і призвести до гіпогонадізму. Такі особи можуть мати низький рівень тестостерону через зниження функції клітин Лейдига. TART зазвичай зменшується після оптимізації лікування. Іноді у зв'язку з підозрою на онкопроцес проводять необгрунтоване оперативне втручання. Наведено клінічний випадок класичної форми уродженого АГС, що проявився передчасним ізосексуальним статевим дозріванням, крипторхізмом та рідкісними доброякісними об'ємними утвореннями в яєчках із залишків надниркової тканини, що збільшилися під впливом надмірної продукції АКТГ у результаті неадекватної замісної терапії глюкокортикоїдними препаратами. Утворення виявляються при проведенні УЗД, зменшуються при оптимізації лікування. Спостереження за пацієнтом в динаміці показало, що одними з основних діагностичних гормональних тестів є рівні в крові АКТГ і 17-гідроксипрогестерону, які на момент виявлення захворювання були надмірно високими. Постійна замісна терапія глюкокортикоїдними препаратами підтримує рівень даних показників у межах референтних значень. Своєчасна діагностика характеру патології, постійна коригуюча гормональна терапія забезпечили здатність пацієнта адаптуватися в житті та суспільстві відповідно до свого статусу. Клінічних проявів гіпокортицизму та/або гіперандрогенії в батьків нашого пацієнта не виявлено, що свідчить про автосомно-рецесивне успадкування АГС. У перспективі важливим є генетичне консультування майбутніх батьків, особливо з проявами гіперандрогенії, для оцінки можливого розвитку подібної патології в їх потомства.

Ключові слова: адреногенітальний синдром; парціальний гіпокортицизм; гіпогонадізм; крипторхізм; гіперандрогенія; лікування

Вступ

У 90–95 % випадків розвиток адреногенітального синдрому (АГС) зумовлений дефектом гена CYP21, який кодує фермент 21-гідроксилазу, що бере участь у стероїдогенезі. Зниження продукції кортизолу призводить до збільшення секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) і накопичення попередників кортизолу: 17-гідроксипрогестерону (17-ОН-Р), прегненолону, прогестерону, які в надлишкових концентраціях конвертуються в надниркові андрогени — дегідроепіандростерон (ДГЕА, ДГЕА-С), андростерон, тестостерон.

Залежно від ступеня збереженої активності ферменту 21-гідроксилази виділяють класичну (вірильну і сільтратну) та некласичну форми АГС. Клінічна картина АГС складається з надниркової недостатності, що виникає в результаті дефіциту синтезу кортизолу і, рідше, альдостерону та гіперандрогенії. Прояви захворювання пов'язані з часом настання генетичних порушень: у ранньому віці розвивається передчасне статеве дозрівання, а в дорослих — симптоматика стерта. У хлопчиків при вірильній формі статеве дозрівання настає передчасно і перебігає за ізосексуальним типом:

макрогенітосомія, оволосіння на лобку, в аксілярних впадинах, гіперпигментація зовнішніх статевих органів, сосків, агресивність, статеве розгальмування, можливі ерекції. Їх ріст прискорюється, проте через дочасне закриття епіфізарних зон кінцевий зріст відповідає очікуваному. Гіперандрогенія в більш старшому віці часто нічим не проявляється, за виключенням *асне vulgaris*, алопеції (або ріст волосся на голові за М-типом), посиленого гірсутизму, хоча його ступінь має відносне значення. Можливе зниження потенції та фертильності. Наслідком дефіциту кортизолу бувають м'язова слабкість, швидка стомлюваність, потемніння шкірних покривів. Пацієнти тяжко переносять стресові ситуації. Характерна артеріальна гіпотензія [1–4].

Частіше трапляються неklasичний та вірильний тип класичної форми захворювання, при якій клінічна симптоматика стерта (прихована).

Останнім часом у зарубіжній науковій літературі [3, 5] появилися повідомлення, що в хлопчиків і юнаків із класичною вірильною формою АГС у результаті неадекватної замісної глюкокортикоїдної терапії у 21–28 % випадків трапляється об'ємне утворення в яєчках із залишкової надниркової тканини (TART), яке збільшується під впливом надмірної продукції АКТГ. Це доброякісне утворення розміром до 2 см і більше в діаметрі виявляється пальпаторно і при проведенні ультразвукового дослідження. Утворення можуть тиснути на тканину яєчок і призвести до гіпогонадізму. Такі особи можуть мати низький рівень тестостерону через зниження функції клітин Лейдіга. TART зазвичай зменшується після оптимізації лікування. Іноді у зв'язку з підозрою на онкопроцес проводили необгрунтоване оперативне втручання.

Опис клінічного випадку

Під нашим спостереженням знаходяться два пацієнти — рідні брати з різницею у віці 4 роки. Наводимо витяг з історії хвороби одного з них, оскільки клінічна картина та гормональний статус аналогічні. Хворий П., 1988 р. народження. Передчасне статеве дозрівання виявилось в дошкільному віці: оволосіння на лобку і в паховій ділянці, збільшення статевого члена, виникали ерекції. Оскільки яєчка в мошонці відсутні (крипторхізм), у 7-річному віці проведено хірургічне опущення їх у мошонку. Через рік яєчка збільшилися, стали горбистими, чутливими при пальпації, розміром 1,5 × 1,7 см. У зв'язку з онконастороженістю в московській міській лікарні № 7 проведена тестектомія з подальшим протезуванням синтетичними шариками. При гістологічному дослідженні препаратів виявлена тканина, що за архітектонікою нагадувала сітчасту зону кори надниркових залоз. Можна вважати, що внутрішньоутробно настала ектопія яєчка клітин сітчастої зони кори надниркових залоз, які під стимулюючим впливом АКТГ почали розростатися. Починаючи з цього періоду хворий перебуває на замісній терапії предні-

золоном. У 8–10-річному віці хворий випереджував у зрості своїх ровесників, пізніше ріст сповільнився.

Об'єктивно. Статура гіпостенічна, зріст — 154 см, індекс маси тіла — 21,0 кг/м². Макромастія І ст. Гіперпигментація шкіри за типом сонячної засмаги, на обличчі множинні *асне vulgaris*. Щитоподібна залоза не збільшена. Терапевтичний статус без особливостей. АТ — 110/60 мм рт.ст. Статевий член у межах фізіологічної норми, вторинні статеві ознаки розвинуті задовільно, гірсутизм ІІ ступеня (20 балів).

Гормони крові: АКТГ — 178 пг/мл (норма — 7–69), кортизол — 1,9 нмоль/л (норма — 6,2–19,4), 17-НО-Р — 102,0 г/мл (норма — < 2,0), тестостерон вільний — 0,8 нг/мл (норма — 0,7–1,48), ДГЕА-С — 720,3 мкг/дл (норма — 95,8–511,7), фолітропін — 2,1 мМО/мл (норма — 3,85–8,78), лютропін — 1,2 мМО/мл (норма — 2,39–6,6).

Аналіз результатів гормональних досліджень. Рівень ДГЕА-С вважається маркером надниркової продукції андрогенів. Вміст тестостерону в основному відображає гонаду, а не надниркову його продукцію. Гіперандрогенія гальмує секрецію гонадотропінів (фолі- і лютропіну). Діагностика дефіциту 21-гидроксилази ґрунтується на визначенні рівня в крові 17-ОН-Р. Його рівень > 100 нг/мл підтверджує класичну форму АГС, а < 2 нг/мл — виключає АГС, пограничне значення — 2–10 нг/мл потребує проведення додаткового стимуляційного тесту із синакеном депо (синтетичним аналогом АКТГ), що є золотим стандартом діагностики АГС у світі. Діагностика неklasичної форми АГС наведена в табл. 1 [3].

Отже, клінічна симптоматика та зміни концентрації гормонів крові в наведеному випадку характерні для класичної форми АГС. Дані КТ заочеревинного простору (дифузна гіпертрофія надниркових залоз) підтверджують діагноз: уроджений адреногенітальний синдром, вірильний варіант, тяжкий перебіг (парціальний гіпокортицизм, посткастраційний гіпогонадізм).

Лікування класичної форми АГС зводиться до життєвого застосування глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів (у випадку сільутратної форми). Некласична форма АГС у чоловіків лікування гормональними препаратами не потребує.

Спостереження за пацієнтом у динаміці показало, що одними з основних діагностичних гормональних тестів є рівні в крові АКТГ і 17-ОН-Р, які на момент виявлення захворювання були надмірно високими. Постійна замісна терапія глюкокортикоїдними препаратами (останнім часом преднізолон 7,5 мг вранці і 2,5 мг ввечері після їди) підтримує рівень даних показників у межах референтних значень, як і інших відповідних гормонів та їх дериватів, за виключенням кортизолу, рівень якого залишається дещо нижчим від нижньої межі норми [7, 8].

Таким чином, своєчасна діагностика характеру патології, постійна коригуюча гормональна терапія забезпечили здатність пацієнта адаптуватися в житті та

Таблиця 1. Діагностика неklasичної форми АГС

Базальний рівень 17-ОН-П		
< 6 нмоль/л (< 2 нг/мл)	6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Додаткова діагностика не потрібна	Показано проведення проби із синакеном	Додаткова діагностика не потрібна
	< 30 нмоль/л (< 10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Патології не виявлено		Неklasична форма АГС

суспільстві відповідно до свого статусу. Він закінчив медичний університет, працює стоматологом, готується до створення сім'ї [9].

Клінічних проявів гіпокортицизму та/або гіперандрогенії в батьків нашого пацієнта не виявлено, що свідчить про автосомно-рецесивне успадкування АГС. У перспективі важливим є генетичне консультування майбутніх батьків, особливо з проявами гіперандрогенії, для оцінки можливого розвитку подібної патології в їх потомства.

Висновки

1. Наведено випадок рідкісної тяжкої вірильної форми класичного варіанту уродженого адреногенітального синдрому у хворого чоловічої статі. Рациональна замісна глюкокортикоїдна терапія сприяла адаптації пацієнта в житті та суспільстві.

2. Можливі рідкісні об'ємні утворення в яєчках із залишкової надниркової тканини свідчать про неадекватну замісну глюкокортикоїдну терапію.

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

Список літератури

1. Pishak V.P., Riznychuk M.O. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 2(13). 111-117. (in Ukrainian.)
2. Pankiv V.I. Mineralocorticoid deficiency: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment approaches. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2012. 3(49). 102. (in Russian.)

3. El-Maouche D., Arlt W., Merke D.P. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017, Nov 11. 390(10108). 2194-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9. Epub. 2017, May 30. Erratum in: *Lancet*. 2017. 390(10108). 2142. PMID: 28576284.

4. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.F.L., Miller W.L., Murad M.H., Oberfield S.E., White P.C. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, Nov 1. 103(11). 4043-4088. doi: 10.1210/je.2018-01865. Erratum in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 104(1). 39-40. PMID: 30272171; PMCID: PMC6456929.

5. Nordenström A., Ahmed S., Jones J., Coleman M., Price D.A., Clayton P.E., Hall C.M. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm. Res.* 2005. 63(1). 22-28. doi: 10.1159/000082896.

6. Strnadová K.A., Votava F., Lebl J., Mühl A., Item C., Bodamer O.A., Torresani T. et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur. J. Pediatr.* 2007. 166(1). 1-4. doi: 10.1007/s00431-006-0154-8.

7. Kareva M.A., Chugunov I.S. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014. 60(2). 42-50. (In Russian.) <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>.

8. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V. et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016. 18(4). 8-19.

9. Liashuk P.M., Liashuk R.P. Hyperandrogenism syndrome. Chernivtsi: Medical University, 2019. 120 p.

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 24.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.06.2021 ■

Information about the authors

Liaschuk Ruslana, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7228-678X>, Researcher ID: D-4917-2017.

Liaschuk Petro, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Stankova Nina Ivanivna, MD, Chernivtsi Endocrinology Center, Chernivtsi, 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.

P.M. Liashuk¹, N.I. Stankova², R.P. Liashuk¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

Congenital adrenal hyperplasia in men: classical form. Clinical case

Abstract. Recently, in the foreign scientific literature there have been reports that boys and young men with the classic virile form of congenital adrenal hyperplasia or congenital dysfunction of the adrenal cortex as a result of inadequate glucocorticoid therapy in 21–28 % of cases have testicular adrenal rest tumors, which increases under the influence of excessive production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). This benign formation up to 2 cm in diameter and larger is detected by palpation and ultrasound. The formations can press on the testicular tissue and lead to hypogonadism. Such individuals may have low testosterone levels due to decreased Leydig cell function. Testicular adrenal rest tumors usually decrease after treatment optimization. Unreasonable surgery is sometimes performed in suspected cancer. A clinical case is presented of the classic form of congenital adrenal hyperplasia, manifested itself in isosexual precocious puberty, cryptorchidism and testicular adrenal rest tumors rare, increased under the influence of excessive ACTH production as a result of inadequate glucocorticoid replacement

therapy. Formations detected during ultrasound decrease when treatment is optimized. Observation of the patient in the dynamics showed that ones of the main diagnostic hormonal tests are blood levels of ACTH and 17-hydroxyprogesterone, which at the time of disease detection were excessively high. Continuous glucocorticoid replacement therapy maintains the level of these indicators within the reference values. Timely diagnosis of the nature of the pathology, constant corrective hormone therapy ensured the patient's ability to adapt to life and society in accordance with his status. Clinical manifestations of hypocorticism and/or hyperandrogenism in the parents of our patient were not detected, which indicates autosomal recessive inheritance of congenital adrenal hyperplasia. In the future, it is important to provide genetic counseling to expectant parents, especially with manifestations of hyperandrogenism, to assess the possible development of such pathology in their offspring.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; partial hypocorticism; hypogonadism; cryptorchidism; hyperandrogenism; treatment


XII Міжнародний медичний форум
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

25–27 травня 2021
 ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
 Київська область, с. Березівка
 вул. Амстердамська, 1
www.medforum.in.ua


X ЮВІЛЕЙНИЙ Міжнародний медичний конгрес
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України


II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини


Міжнародний форум менеджмент в охороні здоров'я


X Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму

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

25–27 травня відбулася головна медична подія 2021 року — Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

Попри карантинні обмеження, перенесення заходів, складнощі, спричинені пандемією COVID-19, та жорсткі вимоги МОЗ України цього року, у **новій локації — виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза»**, що знаходиться у передмісті Києва (с. Березівка, вул. Амстердамська, 1), Група компаній LMT з успіхом провела довгоочікувану зустріч представників охорони здоров'я.

Радість від зустрічі та присутності на заході особисто відчувалася навіть під захисними масками. Нарешті медична спільнота зустрілася офлайн — **це були три насичені дні, присвячені охороні здоров'я України!**

Фахівці мали можливість ознайомитися з медичним та лабораторним обладнанням, сучасним інструментарієм, широким асортиментом медичних меблів, лабораторним посудом, медичним одягом, витратними матеріалами тощо, завести нові знайомства, провести переговори з компаніями-учасниками та отримати найкращі пропозиції від закордонних та вітчизняних виробників.

Щодня відбувалися ділові зустрічі, професійні консультації на стендах компаній, фахівці з усіх регіонів України обмінювалися особистим досвідом, безперервно проходили науково-практичні заходи з підвищення кваліфікації, лікарі вели конструктивний діалог із представниками МОЗ України та органами місцевої влади.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, Київської міської державної адміністрації, Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації, Національної служби здоров'я України.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Група компаній LMT.

Співорганізатори: Національна академія наук України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Компанії-партнери: «Protech Solution Ukraine», «RH», «Philips», «Амбулатория.com», «Укрдіагностика», «AMED», «HIKATOR», «Лабвіта», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «ХЛР», «LIEBHERR», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Модем 1», «УКРОПГСИНТЕЗ», «МЕДАПАРАТУРА» та інші.

До підготовки долучилися профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади. Захід підтримали ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

ОДНОЧАСНО ВІДБУЛИСЯ: Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я», Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo.

У перший день відбулася урочиста церемонія офіційного відкриття заходів.

З привітальними словами виступили:

— заступниця міністра охорони здоров'я України **Ірина Володимирівна Микичак**;

— директорка Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації **Олена Володимирівна Єфіменко**;

— віцепрезидент Національної академії медичних наук України **Володимир Миколайович Коваленко**;

— проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика **Раїса Олександрівна Моїсеєнко**;

— директорка Департаменту комунікацій Національної служби здоров'я України **Тетяна Олександрівна Бойко**;

— президент ГО «Український медичний клуб», заступлений працівник охорони здоров'я України, посол Міжнародного медичного форуму **Іван Миколайович Сорока**.

Серед почесних гостей були присутні представники обласних та міських департаментів охорони здоров'я, керівники державних установ МОЗ та НАМН України, завідувачі кафедр НУОЗУ імені П.Л. Шупика, ректори вищих медичних навчальних закладів, президенти медичних асоціацій, представники об'єднаних територіальних громад, директори компаній — учасників виставок, кращі фахівці галузі охорони здоров'я, представники ЗМІ.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MedicaExpo

Під час виставки компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного та лабораторного обладнання, новітньої техніки, інструментарію, медичних меблів, медичного одягу, витратних матеріалів, виробів медичного призначення тощо.

Міжнародна фармацевтична виставка PharmaExpo

Працювала експозиція лікарських препаратів, парафармацевтичної продукції, медичних виробів тощо. Відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Серед учасників виставок — виробники та постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: «AERTI», «ALISON GROUP», «AMED», «Art Metal Furniture», «Cherokee_Ukraine», «Doktoram.com», «EUROMED Фундація», «EximLab», «Greenway», «KOTRA», «Liebherr», «RH», представництво «Schiller AG» в Україні, «Vostok-V», Центр слухової реабілітації «АВРОРА», «АЕРЕКС», «Аналітек», «АСАП ГРЕЙД», «АСКМ ГРУП», «Астрівір Текнолоджі», «Аурафікс Україна», «БЕРЕШ ФАРМА», «Ваше Здоров'я Трейдинг», «ВЕГА МЕДІКА», «Головна Мануфактура», група «Венето», Центр інформаційних технологій ДАМУ, «ДІАЛАБСЕРВІС», «ЕКСІМ», «Медична компанія ЕМПІРІКА», «Ерба Діагностикс Україна», «Зетамед», «ЗЕТ ТЕХНІКС», «ІМЕСК», корпорація «Інноваційні технології», «Калина компанія з розвитку бізнесу», «Каммед», «Категорум», «Квайссер Фарма Україна», компанія «Кінд», «КОР-Медікал», «Ксеніум — центр лікувального ксенону», «ЛАБВІТА», «Лабораторія Комплексних Рішень», «Лаб-Універсум», «ЛЕДУМ», «ЛО-



РАН ГРУП», «МД СОЛЮШНЗ», «Мед Ексім», «Мед Пром», «МЕД ТЕХНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДІКОМ-Україна», «МЕДІСПОРТ», «Медістор», «Медіцинат», «МЕДРЕХАБ», «МедЦентр+», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю, МК «Квертімед-Україна», МК «Сономедика», «МУКОС Фарма», «Натуральні Есенції», «Нафталан Фарм Груп», «Нікатор», «НМТ», «Ом-Технологія», «Партнер Декор», «Поліпромсинтез», Полтавський завод медичного обладнання та інструментів, Польська туристична організація, «Провіденс Медіка», «Пром Стандарт», «ПРОТЕК СОЛЮШНЗ ПЛЮС», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Синтезит», «СКАЙ МЕДІКА», «Терра-Мед», «ТехМедКонтракт», «Ті Джі Хелс», «Топлайн Медікал Юніформ», «Тростини України», «УКР ДІАГНОСТИКА», Українська академія біологічної медицини, «УКРБІОЛАБ», «Харвінд», «ХЛР», Центр Капралова, Центр роботизованої хірургії, «Юкреїніан Вітамінс Груп», «Юнекс Україна», «ЯН-ЧЕНКО КЛІНІКА» та багато інших.

Заходи з підвищення кваліфікації медичних фахівців

Науково-практична програма форуму реалізується в рамках **X Міжнародного медичного конгресу** «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» та **Міжнародного конгресу з лабораторної медицини**.

Конгреси внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Кожен мав змогу поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, фахових шкіл та майстер-класів. Усе ж таки офлайн-заходи — це яскраві враження, обмін досвідом, живе спілкування, генерація оригінальних ідей, практичне знайомство з технологічними інноваціями та головне — **пошук спільного розв'язання гострих проблем**.

Загалом відбулися понад 40 науково-практичних заходів, 6 шкіл та 49 майстер-класів за напрямками: «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Лабораторна медицина», «Радіологія», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів та медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Фізична терапія та медична реабілітація», «Дерматовенерологія», «Сестринська справа», «Організація та управління фармацією».

З успіхом відбулася **школа керівника закладу охорони здоров'я**, організована кафедрою менеджменту охорони здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця, на чолі з Парієм Валентином Дмитровичем. Медичні директори та їх заступники розглянули систему управління медичним підприємством, забезпечення безпеки лікарень за умов надзвичайних ситуацій, підвищення ефективності оцінювання персоналу в умовах перебудови системи

охорони здоров'я, особливості організації кодування за системою ДСГ випадків лікування в умовах багатопрофільної лікарні та багато інших питань.

Реформування системи фінансування охорони здоров'я, нові бюджетні відносини в умовах територіально-адміністративної реформи, перепрофілювання багатопрофільної лікарні в інфекційний шпиталь, фінансування первинної медичної допомоги, управлінські документи для успішної роботи медзакладу — ці та інші питання були розглянуті на науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Фінансове забезпечення охорони здоров'я України»**, організований кафедрою управління охороною здоров'я та публічного адміністрування НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Під час конференції **«COVID-19 — глобальний виклик медицині і суспільству. Уроки. Висновки. Можливості для національної системи медобслуговування»**, організаторами якої є Національна лікарська рада України та Українська медична експертна спільнота, відбувся діалог між медичними директорами, їх заступниками та керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю.

Вперше до організаторів заходів конгресу долучилася ГО «Асоціація працівників системи охорони здоров'я «Медичні лідери», що на високому рівні провела семінар **«Як стати кращим у медичній галузі/медичній професії»**. Учасники семінару окреслили переваги та ризики окремих рішень, розглянули критерії успішності лікарської спеціальності, презентували платформи розвитку компетенцій та обміну досвідом, а також отримали відповіді на всі поставлені запитання.

Зустріч генеральних директорів, медичних директорів, юристів, керівників та власників приватних клінік відбулася на семінарі-практикумі **«Медична практика в особливих умовах: реформи, карантин, перевірки, БПР»** (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). Розглядалися питання ліцензування медичної практики, зміни до ліцензії: розширення, звуження та призупинення медпрактики, ліцензійний реєстр МОЗ України, особливості отримання витягу із ліцензійного реєстру, організаційні, кадрові та інші проблеми у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19, планові та позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19, особливості оформлення запитів, виписок, копій, витягів чи надання оригіналів медичних документів: що повинен знати керівник закладу, та інші не менш важливі питання.

Вперше на Міжнародному медичному конгресі консалтингове агентство «Medical Business Expert» організувало конференцію **«Фінанси для медицини та управління командою — скелет бізнесу»**. Учасники конференції почули про мінуси та плюси медичного бізнесу, проаналізували результативність через CashFlow, P&L, Balance, розглянули правдиву картину амортизації та коштів-дивідендів власника.

Для представників МОЗ, керівників МЦ, завідувачів відділень, ФОП, лікарів юридична компанія «Мед-консалтинг» організувала відкриту консультацію на тему **«Дотримання ліцензійних умов провадження медич-**

ної практики — нові правила, зміни, вимоги». Провідні спеціалісти у галузі медичного права Антоніна Нижник та Юлія Нахмичук розповіли про нові правила та вимоги щодо повідомлення про зміну даних, зміни в законодавстві, про штрафи та позапланові перевірки МОЗ, відповіли на безліч запитань та надали корисні поради.

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Учасники школи дізналися про нові підходи до УЗ-еластографії та стеатометрії печінки від ТОВ «АФС Медичинтехнік», протокол ультразвукового дослідження легень при діагностиці COVID-19 від компанії «Protech Solutions Ukraine», УЗД шкіри в естетичній медицині від компанії «Мед Ексім». Представник ТОВ «Нікатор» розповів про височастотну ультразвукову візуалізацію шкіри — новий стандарт діагностики. Принципи УЗД опорно-рухового апарату розглянув експерт від ТОВ «МЕДАКАДЕМІЯ». Досвідом роботи з апаратом УЗД SmartUs EXT-1M в медичній практиці поділилися фахівці компанії «ЕКСІМ». Компанії бізнесу слухачам школи продемонстрували своє сучасне обладнання у дії, інноваційні розробки та новинки. Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, Група компаній LMT, компанії ринку.

З успіхом пройшла науково-практична конференція **«Наукові та практичні питання радіології в Україні»**, організована кафедрою радіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, що зібрала повний зал слухачів. Окрім цього, конференція транслювалася онлайн, що дало змогу спеціалістам долучитися до діалогу та прослухати цікаві доповіді.

Значення променевої діагностики та променевої терапії в сучасних методах лікування розглянули на семінарі від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція **«Діагностичні можливості мультипараметричних технологій високопольної МРТ у клінічній практиці»**, організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Сьомий рік поспіль терапевти та сімейні лікарі зустрічаються на **VII терапевтичній школі «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів»**, яку організовує кафедра терапії НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Інститут сімейної медицини НУОЗУ імені П.Л. Шупика, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства» зібрали сімейних лікарів на Всеукраїнському семінарі **«Мультидисциплінарний підхід в сімейній медицині — COVID-19»**.

Учасники форуму від ТОВ «Центр слухової реабілітації «АВРОРА» на своїй конференції **«Скринінг та діагностика порушень слуху. Сучасне аудіометричне обладнання»** розповіли про слуховий скринінг новонароджених та обладнання для його проведення, методи обстеження стану середнього вуха та функції євстахієвої труби, про широкополосну тимпанометрію та багато іншого.

Кафедра неврології № 2 НУОЗУ імені П.Л. Шупика для неврологів та сімейних лікарів підготувала цікаву науково-практичну конференцію **«Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні неврологічної патології»**, а молоді вчені ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС розповіли про сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини.

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрала симпозиум **«Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф»**, що цього року проходив у онлайн- та офлайн-форматі. Організаторами заходу стали: НУОЗУ імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф та військово-медичної підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів і цивільного захисту); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, де були розглянуті та продемонстровані на прикладах: серцево-легенева реанімація за допомогою приладів для реанімації та рятувальних пристроїв, особливості проведення протоколу серцево-легеневої реанімації та зовнішньої зупинки кровотечі в тактичних умовах, базова підтримка життя дітей.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася науково-практична конференція **«Мультидисциплінарне ведення хронічних больових синдромів»** (організатори — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Інститут урології НАМН України», клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Українська асоціація з вивчення болю, ГО «Український інститут дослідження болю»). **Спонсором напряму виступила компанія «КОР-Медікал».**

Сучасними здобутками Інституту ім. проф. М.І. Ситенка у лікуванні дітей з патологією опорно-рухової системи поділилися із слухачами представники ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

Питання діагностики та лікування плоскої стопи були розглянуті на науково-практичній конференції ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції **«Стан діагностики злоякісних новоутворень в Україні: проблеми та шляхи подолання»** (організатор — Національний інститут раку).

Співробітники науково-дослідного відділення променевої діагностики Національного інституту раку на науково-практичній конференції **«Променева**

діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза» розглянули актуальні питання променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин, сучасні діагностичні методи в плануванні та оцінці ефективності лікування метастатичної форми колоректального раку, можливості променевих методів у виявленні MTS-ураження при поширеному раку сечового міхура та поширеному раку передміхурової залози та багато інших важливих питань.

Привернув увагу та залучив до активної участі реабілітологів, масажистів, мануальних терапевтів, лікарів відновної та спортивної медицини навчальний та SPA-реабілітаційний Центр Капралова на чолі із Сергієм Капраловим на своїх конференціях. Слухачі дізналися про авторські методики реабілітації за допомогою спеціальних вправ, масажерів та аплікаторів.

Відділення планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» провело науково-практичну конференцію **«Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики»**, на якій були розглянуті питання доброякісної патології молочних залоз, лейоміоми матки та безплідність, психосоматичні проблеми, ендометріоз і фертильність та інші.

Спеціалісти ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції поділилися здобутками та розповіли про перспективи перинатальної неврології в Україні.

Не менш цікавою була науково-практична конференція **«Вагітність і пологи високого ризику»** від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Сучасними здобутками дерматовенерологічної науки та їх впровадженням в практику охорони здоров'я поділилися з лікарями дерматовенерологами, косметологами, сімейними лікарями, онкологами експерти ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Традиційно з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та Група компаній LMT. Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, особливості вакцинації в умовах COVID-19, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, TIME-concept у догляді трофічних ран — ці та інші питання розглядалися у рамках школи. Також були проведені майстер-класи з невідкладної медичної допомоги.

Семінар **«Дозвільна документація для легального розміщення медичних виробів на ринку. Ринковий нагляд»** зібрав розповсюджувачів медичних виробів. Організатор — Український науковий інститут сертифікації розповів слухачам про основні засади проведення ринкового нагляду та контролю за медичними виробами,

процедури оцінки відповідності, тимчасові зміни правил увезення медичних виробів та засобів індивідуального захисту для боротьби з COVID-19, вимоги до супровідної документації.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини

Відвідувачі мали змогу почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками та постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу відбувалися науково-практичні заходи, де спеціалісти галузі лабораторних досліджень почули актуальну інформацію від експертів, обмінялися досвідом та підвищили свою кваліфікацію.

Завідувачів КДЛ, фахівців лабораторної медицини, правління та членів ВАКХЛМ, голів регіональних осередків ВАКХЛМ зібрала дводенна науково-практична конференція з міжнародною участю **«Стан та перспективи розвитку лабораторної медицини в Україні»**, організаторами якої є кафедра клінічної лабораторної діагностики НУОЗУ імені П.Л. Шупика; ГО «Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини». На конференції було розглянуто актуальні питання підготовки спеціалістів лабораторної медицини, сучасні виклики в контексті боротьби з пандемією COVID-19, актуальні проблеми сучасної лабораторної діагностики, сучасні технології в лабораторній медицині та багато інших. **Спонсором заходу виступила компанія «STARLAB».**

З успіхом відбувся круглий стіл **«Пункт забору зразків медичної лабораторії в системі менеджменту відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015»**, організований ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). У першій частині учасники дискутували на тему «Преаналітичні процеси медичної лабораторії відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015. Вимоги до пункту забору зразків медичної лабораторії», а у другій частині круглого столу відбулася робота в групах на тему «Внутрішні чинники, що впливають на якість роботи медичної лабораторії, зокрема пункту забору зразків медичної лабораторії». Усі учасники круглого столу отримали **сертифікат ISTL** з кваліфікацією «Менеджер з якості медичної лабораторії відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015».

Актуальні питання діагностики та лікування гематологічних захворювань були висвітлені на науково-практичній конференції від ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», кафедри гематології та трансфузіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Фахівці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» на своїй конференції **«Інфекційні хвороби у сучасному світі: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека»** розглянули ситуацію з COVID-19 в Україні і світі, обговорили епідеміологічні моделі прогнозування поширення інфекційних хвороб на при-

кладі COVID-19, кору, ВІЛ-інфекції та ВГС в Україні, проаналізували особливості поширення COVID-19 серед дитячого населення.

Фахівців з лабораторної медицини, лікарів-клініцистів зібрала науково-практична конференція «Проблеми і перспективи розвитку лабораторної медицини в сучасних умовах», організована Науково-координаційним управлінням та міжінститутським Референтним лабораторним центром НАМН України, ВАКХЛМ.

Спеціалістів національної системи крові, лікарів-лаборантів, лікарів усіх спеціальностей, які залучені в організацію трансфузіологічної служби в закладах охорони здоров'я та надання послуг з трансфузії компонентів крові, зібрала фахова школа з міжнародною участю «Прикладні питання діяльності суб'єктів системи крові та забезпечення трансфузіологічної допомоги», організаторами якої є КНП «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації); кафедра гематології та трансфузіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика; ДУ «Український центр трансплант-координації МОЗ України»; ВГО «Асоціація служби крові України»; ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». На конференції були розглянуті питання стандартизації та забезпечення якості заготівлі, переробки, тестування і зберігання донорської крові та компонентів крові, трансфузіологічної допомоги в закладі охорони здоров'я та прикладні питання суміжних напрямів.

У другий день конгресу відбувся авторитетний практичний захід — **Українська лабораторна школа**, де проходили майстер-класи на діючому обладнанні з можливістю тестування, порадами та практичними нюансами використання, а також кваліфікованими консультаціями експертів галузі. Організаторами школи є: НАМН України; лабораторна та метрологічна служба НАМН; міжінститутський Референтний лабораторний центр НАМН; Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини; Група компаній LMT, компанії ринку.

Організатор школи менеджера з якості за стандартом **DSTU EN ISO 15189:2015. Нові виклики** — журнал «Лабораторна справа» зібрав повний конференц-зал фахівців медичних лабораторій. Були розглянуті міжлабораторні порівняння у системі інтерпретації результатів досліджень, оцінка компетентності персоналу, зміни у випуску 78 ДКХП, класифікація молекулярних мето-

дів, керування інформацією лабораторії, відносини із замовником досліджень у надзвичайних обставинах та багато інших цікавих тем.

Учасник форуму «Ерба Діагностикс Україна» для фахівців провів майстер-клас на тему «**Можливості коагулометра ECL412 від рутинного гемостазу до D-димеру**». Під час проведення майстер-класу були показані особливості і переваги роботи на напівавтоматичному коагулометрі ECL412, підготовка та проведення аналізу, продемонстровано всі можливості приладу як відкритої системи.

Учасники науково-практичних заходів конгресів отримали сертифікати про підвищення кваліфікації, що надають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку (БПР).

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбулися:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»

Форум на своїй професійній платформі об'єднав представників органів влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу для конструктивного діалогу і обміну досвідом.

Х ювілейна міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, spa&wellness — Healthcare Travel Expo

Виставка медичного туризму України, яка об'єднала лідерів галузі та дозволила налагодити довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінятися досвідом, підвищити кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки були представлені експозиції Польщі, Чехії, Казахстану, медичні та реабілітаційні центри, клініки, санаторно-курортні установи.

Заходи-2021 у цифрах

5500 м² виставкової площі
150 компаній-учасниць
Відвідали 6345 фахівців
95 науково-практичних заходів (конференції, семінари, школи, майстер-класи)
700 доповідачів — експертів галузі

**До зустрічі на заходах 12–14 квітня 2022 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»!
Приходьте та дізнавайтеся про все цікаве та сучасне у світі медицини!**

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

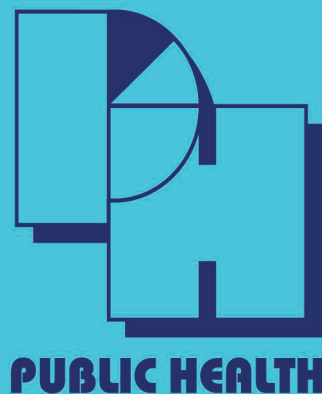
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ		
301068	Акромегалія і гігантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскіна. — 152 с.	162,00
301100	Акромегалія і гігантизм: монографія / Ю.І. Караченцев, О.О. Хижняк і др. — 132 с.	100,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекеда О.Г.	160,00
301105	Арифметика діабетика или арифметика здоров'я / С.А.Чумак. — 48 с.	50,00
301144	Аутоімунна тиреоїдна патологія / Гончарова О.А. — 212 с.	120,00
301081	Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.	251,00
301143	Больовий попереково-крижовий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.	120,00
301097	Гирсутизм / Соболева Е.Л. — 52 с.	60,00
301030	Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.	105,00
301093	Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. — 440 с.	230,00
301003	Ендокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.	100,00
301094	Ендокринологія. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.	219,00
301070	Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.	439,00
301130	Заболевания щитовидной железы / Мкртумян А. — 128 с.	187,00
301019	Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — 496 с.	236,00
301124	Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2012. — 80 с.	70,00
301139	Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра / Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. — 192 с.	80,00
301058	Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
301059	Конспект эндокринолога. Часть 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
301066	Конспект эндокринолога. Часть 3: Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301077	Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301136	Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І.Нікберг. — 208 с.	66,00
301051	Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.	50,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



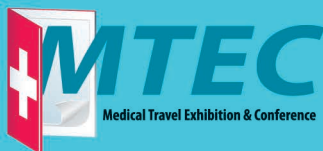
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



International
Dental
Forum

VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER expo

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози
до індивідуальних потреб

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

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

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

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