

iEJ[®]

International journal of endocrinology

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

**МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

Том 17, № 6, 2021

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 17, № 6, 2021

**СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

6

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1, 2}
- у період годування груддю^{1, 2}
- у дорослих та дітей^{1, 2}

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

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

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмалюгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група:** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреозного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу, протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком переперераційної йодотерапії з метою блокування щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморрагічний діатез. Герпетичформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят

та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинення йодом, бульозна або туберозна йододерма, експлозивний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, алергія і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Іодомарин® 100, Іодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймають після їди та запивають достатньою кількістю рідини, наприклад, скляною водою. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

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

*** Згідно з даними роздрібною аудиту системи дослідження ринку «Фармакспоторер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період січень – листопад 2020 р.

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



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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 6, 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



mif.ua.com



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 6, 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 28.10.2021 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,70
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-іє-118.

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
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

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

Головний редактор

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

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.



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 17, № 6, 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» (28.10.2021, Protocol № 3)

In Ukrainian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,70
Circulation 3000. Order 2021-iej-118.*

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: Landpress Ltd.
Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi)

Deputy Editor-in-Chief

Mykola Tronko (Kyiv)

Boris Mankovsky (Kyiv)

Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bobyriova L.Ye. (Poltava)

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

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)

Kobyliak N.M. (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)

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)

Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)

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.

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в 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):S15–29. 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**

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	8	Appeal of Editor-in-Chief	8
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Dikha Ayu Kurnia, Yulia Yulia</i> Вибір дієти та харчових звичок для хворих на цукровий діабет 2-го типу та членів їх родин	11	<i>Dikha Ayu Kurnia, Yulia Yulia</i> Understanding food selection and dieting patterns: type 2 diabetes mellitus patients and their families	11
<i>Архипкіна Т.Л., Бондаренко В.О., Любимова Л.П., Белкіна І.О., Величко Н.Ф.</i> Значення вітаміну D у формуванні дисфункції ендотелію у хворих на синдром полікістозних яєчників	14	<i>T.L. Arkhykina, V.A. Bondarenko, L.P. Lyubimova, I.O. Bielkina, N.F. Velichko</i> Vitamin D role in endothelial dysfunction development in patients with polycystic ovarian syndrome	14
<i>Горобейко М.Б., Дінець А.В., Хоперія В.Г., Абдалла К.М.</i> Покращення інтраопераційної верифікації навколощитоподібних залоз через визначення їх автофлуоресценції в інфрачервоному спектрі	20	<i>M.B. Gorobeiko, A.V. Dinets, V.H. Hoperia, K.M. Abdalla</i> Improved intraoperative verification of parathyroid glands by determining their autofluorescence in the infrared spectrum	20
<i>Satilmis Bilgin, Gulali Aktas, Ozge Kurtkulagi, Burcin M. Atak, Gizem Kahveci, Muhammed E. Demirkol, Tuba T. Duman</i> Характеристика хворих на цукровий діабет 2-го типу з гіпоглікемією на третинному рівні стаціонарної допомоги	27	<i>Satilmis Bilgin, Gulali Aktas, Ozge Kurtkulagi, Burcin M. Atak, Gizem Kahveci, Muhammed E. Demirkol, Tuba T. Duman</i> Characteristics of the type 2 diabetic patients with hypoglycemia in a tertiary referral hospital	27
<i>Коваль С.М., Резнік Л.А., Старченко Т.Г., Пенькова М.Ю., Милославський Д.К., Мисниченко О.В.</i> Особливості характеру харчування жінок, хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням	32	<i>S.M. Koval, L.A. Rieznik, T.G. Starchenko, M.Yu. Penkova, D.K. Miloslavsky, O.V. Mysnychenko</i> Features of nutrition in women with arterial hypertension and abdominal obesity	32

*Пасечко Н.В., Крицький Т.І., Кадубець С.В.,
Наумова У.В., Наумова Л.В.*

Первинний гіпотиреоз
як предиктор розвитку
гіпогонадізму 37

*N.V. Pasyechko, T.Y. Krytskyi, S.V. Kadubets,
U.V. Naumova, L.V. Naumova*

Primary hypothyroidism
as a predictor of the hypogonadism
development 37

Холиков А.Ю., Урманова Ю.М.

Состояние церебральной гемодинамики
у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
и хронической болезнью почек 41

A.Yu. Kholikov, Yu.M. Urmanova

Cerebral hemodynamics
in patients with type 2 diabetes mellitus
and chronic kidney disease 41

Огляд

Паньків В.І.

Корекція неврологічних ускладнень
у хворих на цукровий діабет 2-го типу
на етапі реабілітації
після COVID-19 46

V.I. Pankiv

Treatment of neurological complications
in patients with type 2 diabetes mellitus
at the stage of rehabilitation
after COVID-19 46

Шупрович А.А.

Нейротропні ефекти респіраторних
вірусних інфекцій: ментальні
та нейропсихологічні аспекти 53

A.A. Shuprovich

Neurotropic effects of respiratory viral
infections: mental and neuropsychological
aspects 53

Рыбаков С.И.

Субклинический синдром Кушинга:
много вопросов — мало ответов 60

S.I. Rybakov

Subclinical Cushing's syndrome:
lots of questions — little answers 60

Луцицький Є.В., Луцицький В.Є.

Еректильна дисфункція у чоловіків,
хворих на цукровий діабет (огляд
літератури). Частина 2 70

E.V. Luchytskiy, V.E. Luchytskiy

Erectile dysfunction in men with diabetes
(literature review).
Part 2 70

Pelin Uymaz, Sinem Ozpinar

Нещасні випадки в клініці внутрішньої
медицини на прикладі турецької
університетської лікарні 77

Pelin Uymaz, Sinem Ozpinar

Occupational Accidents and Near-Miss Events
in the Internal Medicine Services:
Turkey Sample in University Hospital 77

Некролог

Світлий пам'яті професора
Владислава Володимировича Поворознюка
(1954–2021) 87

Obituary

In loving memory of Professor
Vladyslav Volodymyrovych Povoroznyuk
(1954–2021) 87

Вимоги до оформлення статей 89

Guidelines for submitting articles 89

Медична книга 91

Medical book 91

Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів¹
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс



Айгліп[®]

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну²
- Мінімальний ризик гіпоглікемії³
- Протективний вплив на функцію β-клітин⁴



МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформін гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ A10B D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монотерапевту у максимально переносимих дозах, або пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсуліну для інсулінзалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Дані лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032), **Р.П.** № UA/18310/01/01 (наказ МОЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника «Оман Фармасьютикал Продактс Компані ЛПС», Оман).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тiazолідиндіоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки. Айгліп не рекомендується для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01 від 12 серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від 12 серпня 2019 р. № 1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Ouaghlidi A, Rehning E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/je.2006-1932. 3. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148-1155. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 1047-1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

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

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙ/ДМ/001

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

Фармак

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243202>

Шановні читачі!



У серпні 2021 року побачили світ Рекомендації клінічної практики з медикаментозного менеджменту орбітопатії Грейвса, підготовлені Європейською групою з вивчення орбітопатії Грейвса (EUGOGO) і опубліковані в *European Journal of Endocrinology*.

Орбітопатія Грейвса — основний екстратиреоїдний прояв хвороби Грейвса. Вибір лікування повинен ґрунтуватися на оцінці клінічної активності та тяжкості орбітопатії. Фактори ризику містять куріння, порушення функції щитоподібної залози, високий рівень антитіл до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ), лікування радіоактивним йодом та гіперхолестеринемію. Тиреостатичні препарати мають перевагу при лікуванні хвороби Грейвса як середнього ступеня тяжкості, так і тяжких форм із загрозою втрати зору. При середньотяжкому та тяжкому перебігу орбітопатії внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів більш ефективно, ніж пероральні глюкокортикоїди.

У настановах рекомендується проведення пероральної профілактики препаратами преднізолону па-

цієнтам із хворобою Грейвса, які отримали лікування радіоактивним йодом і в яких існує ризик прогресування або розвитку орбітопатії Грейвса. До них належать курці та люди з тяжким/нестабільним гіпертиреозом або високим умістом антитіл до рТТГ у сироватці крові. Пропонуються такі режими. При високому ризику: 0,3–0,5 мг/кг маси тіла як початкова доза зі зменшенням та відміною через 3 місяці. При низькому ризику: 0,1–0,2 мг/кг маси тіла, із поступовим зниженням дози та відміною через 6 тижнів.

Пацієнти з тривалим та стабільно неактивним перебігом орбітопатії Грейвса можуть отримувати терапію радіоактивним йодом без призначення преднізолону за відсутності факторів ризику прогресування орбітопатії (особливо куріння та високих титрів сироваткових антитіл до рТТГ). Слід уникати неконтрольованого гіпотиреозу після лікування радіоактивним йодом.

Усі пацієнти з орбітопатією Грейвса повинні отримувати комплексне місцеве лікування із застосуванням препаратів штучної сльози протягом усього періоду їх

захворювання, якщо лише стан рогівки не потребує більшого захисту, ніж офтальмологічні гелі чи мазі, особливо вночі.

У рекомендаціях вказується на можливість лікування легкого перебігу орбітопатії як місцевими, так і загальними методами для контролю факторів ризику. Зокрема, доцільно проводити шестимісячне лікування препаратами селену пацієнтів із легкою та вперше виявленою орбітопатією Грейвса. Така терапія позитивно впливає на очні симптоми, поліпшує якість життя та зазвичай запобігає прогресуванню офтальмопатії до більш тяжких форм.

У менеджменті орбітопатії рекомендується не перевищувати кумулятивну дозу 8 г глюкокортикоїдів при внутрішньовенному введенні для кожного циклу; не призначати глюкокортикоїди внутрішньовенно пацієнтам з орбітопатією, які мають ознаки вірусного гепатиту, печінкової дисфункції, тяжких серцево-судинних захворювань або неконтрольовану артеріальну гіпертензію. За наявності в анамнезі цукрового діабету слід досягнути компенсації вуглеводного обміну. Автори рекомендацій наполягають на застосуванні такого лікування лише в спеціалізованих центрах із досвідом терапії потенційно серйозних побічних явищ.

Рекомендується внутрішньовенне введення проміжної дози глюкокортикоїдів (початкова доза метилпреднізолону 0,5 г 1 раз на тиждень протягом шести тижнів, потім 0,25 г 1 раз на тиждень протягом шести тижнів із сукупною дозою 4,5 г) у більшості випадків від помірної до тяжкої та активного перебігу орбітопатії Грейвса.

Можна також розглядати лікування високими дозами (початкова доза метилпреднізолону 0,75 г внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом шести тижнів, потім 0,5 г 1 раз на тиждень протягом шести тижнів із сукупною дозою 7,5 г) у тяжких випадках (диплопія, тяжкий проптоз, тяжка патологія м'яких тканин) активного перебігу орбітопатії.

Внутрішньовенне введення метилпреднізолону в поєднанні з пероральним мікофенолатом натрію (або мофетилом) розглядається як лікування першої лінії при середній та тяжкій формах орбітопатії.

Монотерапія метилпреднізолоном у найвищій кумулятивній дозі (7,5 г на цикл) вважається додатковим дієвим заходом першої лінії для пацієнтів із більш тяжкими формами активного перебігу орбітопатії, включаючи диплопію, виражені запальні ознаки та екзофтальм понад 25 мм.

Лікування другої лінії для середньої та тяжкої форм орбітопатії Грейвса включає другий курс внутрішньовенного введення метилпреднізолону (7,5 г) після ретельної оцінки біохімічних показників; пероральний прийом преднізолону в поєднанні з циклоспорином або азатиоприном; орбітальну променеву терапію в поєднанні з пероральною або внутрішньовенною терапією глюкокортикоїдами; тепротумаб; ритуксимаб та тоцилізумаб. Загрозливі для зору орбітопатії лікуються декількома

високими разовими внутрішньовенними дозами метилпреднізолону на тиждень із терміновою декompresією орбіти.

При цьому слід підтримувати еутиреоїдний стан щитоподібної залози тиреостатичними препаратами до завершення лікування орбітопатії Грейвса.

30 серпня 2021 року в журналі *Diabetologia* опублікований консенсусний звіт «Визначення та тлумачення ремісії при цукровому діабеті 2-го типу». У ньому зазначається, що поліпшення й нормалізація показників рівня глюкози може траплятися в деяких людей з цукровим діабетом спонтанно або після медичних втручань і зберігатися після відміни гіпоглікемізуючої фармакотерапії. Подібне стійке поліпшення показників вуглеводного обміну може відбуватися все частіше завдяки використанню нових підходів до лікування. Однак термінологія для опису цього процесу та критерії його визначення чітко не встановлені, а довгострокові ризики та переваги від його досягнення недостатньо з'ясовані. Для оновлення попередніх обговорень цього питання Американська діабетична асоціація сформувала міжнародну експертну групу, що запропонувала номенклатуру та принципи аналізу даних із метою створення бази інформації для укладання майбутніх клінічних рекомендацій. Ця група запропонувала визначити стан ремісії як найбільш доцільний описовий термін, а рівень глікованого гемоглобіну HbA1c < 6,5 %, виміряний щонайменше через 3 місяці після припинення гіпоглікемізуючої фармакотерапії, як звичайний діагностичний критерій. Група також внесла пропозиції щодо активного спостереження за особами, які перебували в стані ремісії, та обговорила подальші питання щодо прогнозів та результатів ремісії.

Вітання читачам із стародавньої столиці Болгарії — міста Велико Тирново, що розташоване в північних передгір'ях Балкан і знамените архітектурними пам'ятками.

Плануючи подорож Болгарією, неможливо оминути цю визначну пам'ятку. Перша згадка про Тирново в історичних пам'ятках належить до IX століття. У XII–XV століттях місто було столицею Другого Болгарського царства і називалося Царевец (Царське місто). Тепер ця назва залишилась лише у візантійської фортеці, заснованій ще в V столітті на однойменному пагорбі.

Фортеця Царевец — колишня резиденція болгарського царя і патріарха. Завдяки своєму розташуванню Велико Тирново відіграло важливу роль у боротьбі країни проти Візантії. Упродовж XIII–XIV століть місто було центром політичного життя Болгарії. Тут приймалися найважливіші політичні, релігійні, адміністративні та культурні рішення в житті середньовічної держави. І все місто будувалося навколо резиденції короля, яка знаходилася на вершині гори Царевец. Ця фортеця — символ Болгарії, її руїни багато століть підтримували в народі надію та вселяли впевненість у здобутті свободи.



Весь комплекс є символом християнства. У внутрішньому дворі розташовані адміністративні будинки, бібліотека, трапезні. Царевец вражає своїми розмірами й пишністю. Міцні фортечні стіни оточують історичний пагорб з усіх боків, а високі скелі перетворюють його в недосяжну фортецю.

Церква Святих сорока мучеників знаходиться біля підніжжя фортеці Царевец. Вона була побудована на початку XIII століття в честь перемоги над візантійським імператором Теодором Комніном. У роки панування Туреччини церква була перетворена на мечеть. Повернулася до своєї первісної функції наприкінці XIX століття. В інтер'єрі привертають увагу настінні розписи та древньоболгарські епіграфічні пам'ятники: кам'яні колони, на яких описані справи болгарських царів. Сьогодні церква є філією Національного історичного музею Софії. Богослужіння проводяться лише в дні великих християнських свят.

У 1393 році османські завойовники знищили всі пам'ятники епохи розквіту культури в цьому місті. Але

й у роки турецького панування (до 1878 р.) Велико Тирново залишалося великим економічним центром. Міцні стіни фортеці Царевец товщиною до трьох метрів досягали у висоту 12 метрів. Натепер відновлена частина стін і веж, що відносяться до XII століття. Від палацових споруд на території фортеці залишилися лише стіни. На вершині пагорба височить Патріарший собор, відновлений на старому фундаменті.

Відвідувачі Царевця можуть насолоджуватися старою фортецею протягом дня, а якщо відвідати це унікальне місце у вечірні години, можна отримати подвійне задоволення. Якщо вдень фортеця лежить спокійно на крутому пагорбі, то ввечері вона вибухає безліччю звуків та кольорів! Із 1985 року проводиться аудіовізуальне видовище, яке представляє яскраву історію Другого Болгарського царства. Це казкове поєднання музики і світла за участю сотень кольорових прожекторів і ламп, передзвону дзвонів і лазерів справляє незабутнє враження на відвідувачів старого міста.

Перевага міста з населенням 70 тисяч також ще в тому, що його порівняно невеликі розміри дозволяють прогулятися пішки й подивитися на визначні пам'ятки не поспішаючи. Тут запросто потрапити в XII або XIII століття. Начебто йшов сучасною вулицею — аж раптом опинився в далекому минулому. Болгарська кухня — це не тільки добре відомі з радянських часів маринований перець і бренд «Сльнчев Бряг». Це таке розмаїття страв, що диву дається: як люди могли стільки всього придумати!

Бажаю читачам, щоб все заплановане й бажане вами збувалося, а ви могли зайнятися тим, що давно відклали на потім, а потім все не квапилося наставати!

*Головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків* ■

UDC 616.379-008.64(477.83)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243204>

Dikha Ayu Kurnia, Yulia Yulia

Medical Surgical Nursing Department, Faculty of Nursing, Kampus Baru University, Indonesia

Understanding food selection and dieting patterns: type 2 diabetes mellitus patients and their families

Abstract. Background. The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasing from year to year, especially in Indonesia. The risk of T2DM starts at the dinner table in the family. Meal planning plays an important role in reducing the potential complications associated with poor glycemic, lipid and blood pressure control. Focusing on reducing sugar, fat and sodium intake and incorporating culture-appropriate foods will improve adherence. However, T2DM patients develop conflicting eating disorders in which there is a gap between nutrition and self-fulfillment regarding eating control. The purpose of this research is to explore the understanding of the diabetes patient and their family in determining the selection of food and eating pattern during the disease. **Materials and methods.** This study explores the understanding of T2DM patients and their families in the Depok and Jakarta. The purposive sampling method used 14 participants and 7 family members. The data obtained from participant observation and in-depth interviews then analyzed using thematic analysis. Using a descriptive phenomenological method with a semi structured in-depth interview. The interviews were conducted face to face from October 2017 — July 2018 and were analyzed by thematic analysis Collaizi's method. **Results.** This study found 4 important themes: 1) food is believed to affect high blood sugar; 2) changes in diet after diabetes; 3) the main concern of the family is to keep eating but not make it a burden; and 4) the challenge faced by participants and their families is the lack of information. This study recommends continuing education and partnerships from nurses about the importance of the relationship between diet and blood glucose levels. **Conclusions.** People are inclined to rely on simple strategies that limit search when making food choices. The ability of patients and families regarding food ingredients to maintain blood sugar stability is the concern of nurses in providing nutritional education. Food labels can (and to some extent do) provide a wide variety of desirable information, ranging from food content to production details, the food's carbon footprint, and its origins.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diet; family; food; selection

Introduction

Type 2 diabetes is a progressive disease that results from defects in insulin action (insulin resistance) and insulin secretion (insulin deficiency). Dietary adherence and better food acceptability was associated with lower A1c levels [1]. Meal planning plays a critical role in managing diabetes and reducing the potential complications related to poor glycemic, lipid, and blood pressure control [2]. Focusing on reducing sugar, fat and sodium intakes and incorporating culturally appropriate foods would help to improve adherence [3]. However, diabetes patient can occur eating disorders such as a feeling that can not stop eating and can not regulate the type or amount of food eaten [4]. Evidence from several studies suggests that translation of nutrition recommendations into daily routine is considered

a challenge by the majority of diabetes patients and their families [4].

The aim of this research is to explore the understanding of the diabetes patient and their family in determining the selection of food and eating pattern during the disease.

Materials and methods

Using a descriptive phenomenological method with a semi structured in-depth interview. We involved 14 diabetes patients and 7 family members in the sub district of Depok Jaya, Depok and CiptoMangunkusumo Hospital, Jakarta. The interviews were conducted face to face from October 2017 — July 2018 and were analyzed by thematic analysis Collaizi's method. Inclusion Criteria: Adult patient (> 18 years), diabetic patients, diagnosed with diabetic > 2 years.

Result

The results of this study resulted in 4 themes.

Theme 1. Food can be believed to affect the high blood sugar.

This theme is generated from three categories. The first category is free to choose food that it is not sweet to affect the high blood sugar. The category was obtained from the statement «I am free to choose food, but I am limited to eating sweet things. Only 2 spoons of sugar are added to cooking, previously 7 spoons» (P4). The second category is choosing to reduce rice, but the dishes and vegetables remain salty and tasteful according to cultural origin that affects the high blood sugar. This category is obtained from the statement «I cook, I buy vegetables, and I look at the taste of family food too. I don't eat too much, so I take it if there is something you want to eat that doesn't increase blood sugar, such as fried chicken and chili eggplant» (P1). While, the third category is not affected by diabetes advertisement and contemporary foods that affect the high blood sugar. This category was obtained from the statement «I don't drink advertised milk, I'm not affected by advertisements. The important thing is to eat and cook by myself to be healthy» (P10).

Theme 2. The eating pattern change after diabetes.

This theme is generated from three categories. The first category is diet modified from the family diet. This category was obtained from the statement «I change my meal, if I don't eat regularly, now I use boiled potatoes for breakfast, sauteed broccoli, and scrambled eggs» (P2). The second category is eating patterns that are still unclear and confusing. This category is derived from the statement «I don't know what happens, sometimes I think, how come I don't have an appetite, steamed potatoes are tasteless. Sometimes confused about eating this afraid is not allowed, but also unclear why not permitted» (P7).

While the third category is eating patterns are made to control hunger but have a taste on the tongue. This category is obtained from the statement «Sometimes I eat rice, I want to be like that. Sometimes I just eat porridge and a piece of bread. It's all because I thought I ate something that was delicious on my tongue but still healthy» (P9).

Theme 3. The family main attention to keep eating but not make it a burden.

This theme is generated from three categories. The first category is act as security guard in selecting food. This category is obtained from the statement «I say sometimes, why do you eat that mama? Mother said it's okay a little bit rather than hold on. That's all. I said, «It's okay but you should just eat more side dishes, mom, it seems like eating pindang tuna and vegetables without frying it» (PF1). The second category is preparing a varied food in each meal and its portions. The category was obtained from the statement «Yes, I have to take care of my mother's diet. For example, don't eat too much rice. Don't eat a lot of sweet foods because, I have prepared a menu for the mother along with the portions» (PF3).

Theme 4. The challenges faced by participants and families are the lack of information about foods that can effectively lower blood sugar.

This theme is generated from two categories. The first category is conflicts when preparing food. The category is obtained from the statement «Yes, we had a fight. For exam-

ple, I got the cake, I saved it. Suddenly it's half already. I asked, «Sir, remember yesterday when you had heart surgery because of high blood sugar, you know» (PF5).

«Sometimes, you want food that is fried in a lot of oil, but I don't cook it, I replace it with a little oil» (PF6). The second category is feedback from nurses on diet. This category was obtained from the statement «Yes, I think there is still little information from nurses about diet and about healthy food for DM, even though we need it. The nurse reminded me to stick to taking medication and routine control» (PF7).

Discussion

Theme 1. Food can be believed to affect the high blood sugar.

This Research consistently reported that the total amount of carbohydrate consumed at meals, regardless of whether the source is sucrose or starch, is the primary determinant of postprandial glucose levels. Eleven studies, ranging in length from 2 days to 4 months and sucrose intake ranging from 19 to 42 g/day (5 to 35 % of daily energy), showed no effect of sucrose intake on glycemic control compared to a lower sucrose intake when total carbohydrate is similar [5]. Carbohydrate intake and available insulin are the primary determinants of postprandial glucose levels. Managing carbohydrate intake is, therefore, a primary strategy for achieving glycemic control.

Theme 2. The eating pattern change after diabetes.

According to a randomized crossover trial in 44 T2DM adult patients, a low-glycemic load breakfast improved postprandial glycemic, insulinemic, and free fatty acid responses compared with a high-glycemic load breakfast (Clark, 2006). However, another 6-months randomized trial in T2DM subjects showed no significant difference in the reduction in glycemic effect of the consumption of high-compared with low-glycemic index breakfast [6]. Similarly, in the current study, the prudent dietary pattern, glycemic load, or cereal fiber intake did not modify the breakfast consumption-T2DM inverse association. These results suggested that breakfast consumption itself has independent metabolic effects over and above the role of dietary quality. Nevertheless, our results suggested that the combination of poor diet quality with a poor meal pattern is particularly detrimental.

Theme 3. The family main attention to keep eating but not make it a burden.

The findings indicate that family members have influence on the self-management of adult persons with diabetes. The support from family members plays a crucial role in maintaining lifestyle changes and optimizing diabetes management. Diabetes and its treatment also affect the life of family members in several ways, causing, for example, different types of psychological distress. More attention should be paid to family factors in diabetes management among adult persons [7].

Theme 4. The challenges faced by participants and families is the lack of information about foods that can effectively lower blood sugar.

A better health measured physiologically (blood pressure or blood sugar), behaviorally (functional status), or more subjectively (evaluations of overall health status) was consistently related to specific aspects of physician-patient communication [8]. People are inclined to rely on simple strategies that

limit search when making food choices. Food labels can (and to some extent do) provide a wide variety of desirable information, ranging from food content to production details, the food's carbon footprint, and its origins. Three key tools to avoiding overtaxing the consumer and her tight time budget are prioritization, transparency, and informational shortcuts [9].

Conclusions

People are inclined to rely on simple strategies that limit search when making food choices. The ability of patients and families regarding food ingredients to maintain blood sugar stability is the concern of nurses in providing nutritional education. Food labels can (and to some extent do) provide a wide variety of desirable information, ranging from food content to production details, the food's carbon footprint, and its origins.

References

1. American Diabetes Association. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020. 43(suppl. 1). S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
2. Secker D., Jeejeebhoy K. Regarding the article "Subjective global assessment of nutritional status in children" by Mahdavi et al. *Matern. Child Nutr.* 2011. 7(2). 215. Author reply 216. doi: 10.1111/j.1740-8709.2010.00292.x.
3. Franz M.J., Powers M.A., Leontos C., Holzmeister L.A., Kulkarni K., Monk A., Wedel N., Gradwell E. *The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults*. *J. Am. Diet. Assoc.* 2010. 110(12). 1852-89. doi: 10.1016/j.jada.2010.09.014.
4. Raj D., Devi G. *Dietary Adherence and Food Acceptability among Individuals with Type 2 Diabetes*. *ProQuest Dissertations and Theses*. University of Alberta, 2012. <https://doi.org/10.7939/R3XD9S>
5. Nadeau J., Koski K.G., Strychar I., Yale J.F. *Teaching subjects with type 2 diabetes how to incorporate sugar choices into their daily meal plan promotes dietary compliance and does not deteriorate metabolic profile*. *Diabetes Care*. 2001. 24(2). 222-7. doi: 10.2337/diacare.24.2.222.
6. Tsihlias E.B., Gibbs A.L., McBurney M.I., Wolever T.M. *Comparison of high- and low-glycemic-index breakfast cereals with mono-unsaturated fat in the long-term dietary management of type 2 diabetes*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 72(2). 439-49. doi: 10.1093/ajcn/72.2.439.
7. Rintala T.-M., Jaatinen P., Paavilainen E., stedt-Kurki P. *Interrelation Between Adult Persons With Diabetes and Their Family*. *J. Fam. Nurs.* 2013. 19(1). 3-28. DOI: 10.1177/1074840712471899.
8. Kaplan S.H., Greenfield S., Ware J.E. Jr. *Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease*. *Med. Care*. 1989. 27(3 suppl.). S110-27. doi: 10.1097/00005650-198903001-00010.
9. Schulte-Mecklenbeck M., Sohn M., de Bellis E., Martin N., Hertwig R. *A lack of appetite for information and computation. Simple heuristics in food choice*. *Appetite*. 2013. 71. 242-51. doi: 10.1016/j.appet.2013.08.008.

Received 03.08.2021

Revised 02.09.2021

Accepted 20.09.2021 ■

Information about authors

Dikha Ayu Kurnia, S. kep, lecturer of University of Indonesia, Medical Surgical Nursing Department Faculty of Nursing, Kampus Baru Universitas Indonesia, Depok, 16424, Indonesia; e-mail: dikha.yuu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3494-0696>.

Yulia Yulia, lecturer of University of Indonesia, Medical Surgical Nursing Department Faculty of Nursing, Kampus Baru Universitas Indonesia, Depok, 16424, Indonesia.

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.

Dikha Ayu Kurnia, Yulia Yulia

Medical Surgical Nursing Department, Faculty of Nursing, Kampus Baru Universitas, Indonesia

Вибір дієти та харчових звичок для хворих на цукровий діабет 2-го типу та членів їх родин

Резюме. Актуальність. Поширеність цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) зростає з року в рік, особливо в Індонезії. Ризик виникнення ЦД2 розпочинається за обіднім столом у родині. Планування харчування відіграє важливу роль у зменшенні можливих ускладнень, пов'язаних з поганим контролем глікемії, ліпідограми й артеріального тиску. Акцент на зменшення споживання цукру, жиру і солі та дотримання відповідного режиму харчування сприяють покращенню прихильності до менеджменту ЦД. Однак у пацієнтів з ЦД2 виникають різноманітні розлади харчування, при яких існує розрив між реальним харчуванням і контролем за його режимом. **Метою** дослідження є вивчення навичок і знань пацієнта з цукровим діабетом та членів його родини щодо вибору їжі та способу харчування під час захворювання. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували пацієнти з ЦД2 та члени їх родин у Джакарті (Індонезія): 14 хворих і 7 членів їх родин. Аналізували дані, отримані під час спостереження за учасниками дослідження та шляхом їх детального опитування. Використовували описовий феноменологічний метод із напівструктурованим поглибленим опитуванням. Інтерв'ю проводилися віч-на-віч із жовтня 2017 року по липень 2018 року та аналізу-

валися за допомогою тематичного аналізу за методом Collaizi. **Результати.** Це дослідження виявило 4 важливі аспекти: 1) доведено, що надмірне вживання їжі впливає на високий рівень цукру у крові; 2) необхідно змінювати режим харчування на тлі ЦД; 3) головна турбота родини — забезпечити раціональне харчування, але не робити це тягарем для хворого; 4) виклик, з яким стикаються учасники дослідження та члени їх родин, — це відсутність належної інформації. Дослідження рекомендує продовжувати навчання хворих і посилювати співпрацю середнього медичного персоналу щодо важливості взаємозв'язку між режимом харчування та рівнем глюкози у крові. **Висновки.** Люди схильні покладатися на прості стратегії, що забезпечують раціональне харчування. Здатність пацієнтів і членів їх родин підбирати харчові інгредієнти та підтримувати стабільність цукру у крові — це завдання середнього медичного персоналу. Етикетки харчових продуктів можуть надавати (і певною мірою надають) широкий спектр необхідної інформації, починаючи від складу харчових продуктів і закінчуючи деталями виробництва, вмістом вуглеводів. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; дієта; родина; харчування; вибір

УДК 577.161.2:618.11-006.2:611-018.74

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243206>Архипкіна Т.Л., Бондаренко В.О., Любимова Л.П., Белкіна І.О., Величко Н.Ф.
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Значення вітаміну D у формуванні дисфункції ендотелію у хворих на синдром полікістозних яєчників

Резюме. Мета: визначити наявність зв'язку між концентрацією вітаміну D у крові та факторами, що впливають на функцію ендотелію та відображають стан гемодинаміки гонад у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). **Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок віком 18–26 років: основна група — 30 хворих із СПКЯ, контрольна — 30 здорових жінок. У сироватці крові досліджували: вміст вітаміну D, C-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), гомоцистеїну (ГЦ), нітритів і нітратів (NOx) та аргініну. Проводили ультразвукове та доплерометричне дослідження, оцінювали максимальну систолічну швидкість кровотоку (Vmax), індекс резистентності (RI), пульсаційний індекс (PI). Для корекції дефіциту вітаміну D застосовували холекальциферол у дозі 4000 МО на добу впродовж 12 тижнів. **Результати.** Хворі із СПКЯ мали більш низький ($P < 0,001$) середній рівень вітаміну D, ніж здорові жінки. Знижена концентрація вітаміну D поєднувалась з підвищенням ($P < 0,001$) середньої концентрації NOx та зниженням аргініну. Встановлено наявність позитивної асоціації між вітаміном D та аргініном ($r = 0,391$; $P < 0,05$), між рівнем NOx та СРБ ($r = 0,432$; $P < 0,02$), ІЛ-6 ($r = 0,476$; $P < 0,01$), Vmax ($r = 0,383$; $P < 0,05$), RI ($r = 0,369$; $P < 0,05$), PI ($r = 0,380$; $P < 0,05$) і зворотної — з аргініном ($r = -0,375$; $P < 0,05$). Не виявлено взаємозв'язку між NOx та вітаміном D ($r = 0,207$; $P > 0,05$), ГЦ ($r = 0,176$; $P > 0,05$); між вітаміном D і Vmax ($r = 0,231$; $P > 0,05$), RI ($r = 0,201$; $P > 0,05$), PI ($r = 0,181$; $P > 0,05$). Призначення холекальциферолу супроводжувалось підвищенням ($P < 0,001$) концентрації вітаміну D, аргініну ($P < 0,05$) та зменшенням показників сумарної кількості нітратів/нітритів ($P < 0,02$), ІЛ-6 ($P < 0,05$), СРБ ($P < 0,001$), ГЦ ($P < 0,001$), Vmax ($P < 0,001$), RI ($P < 0,001$), PI ($P < 0,01$), кількості антральних фолікулів ($P < 0,001$) та зростанням середнього розміру фолікулів ($P < 0,001$). Однак жоден з досліджуваних показників не досягав значень здорових жінок. **Висновки.** Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищеними показниками маркерів хронічного запалення, гомоцистеїну, метаболітів NOx, зниженням рівнем аргініну, що є підґрунтям для розвитку дисфункції ендотелію і, як наслідок, для формування порушень гемодинаміки та фолікулогенезу в яєчниках.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників; вітамін D; оксид азоту; аргінін; C-реактивний білок; інтерлейкін-6; гомоцистеїн

Вступ

Наукові праці останніх років присвячені дослідженню функції ендотелію у хворих на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [1]. Зазвичай розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) асоціюють з притаманними СПКЯ метаболічними і гормональними розладами, кожен з яких може справляти негативний вплив на функцію ендотелію [2]. Однак на сьогодні у літературних джерелах також з'являються повідомлення щодо

ролі недостатності вітаміну D у формуванні ЕД за умов СПКЯ [3–5].

Вітамін D — це жиророзчинний гормон, якому притаманні ендокринний, паракринний та аутокринний механізми регуляції [4]. Вважається, що за умов його недостатності збільшується ризик виникнення метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, патології нирок та серцево-судинної системи [2]. Вітамін D може впливати на стан судин, а саме проліфера-

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

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

Для кореспонденції: Архипкіна Тетяна Леонідівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділення патології статевих залоз, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; конт. тел.: +380503020713.

For correspondence: Tetiana Arkhivkina, MD, PhD, Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; contact phone: +380503020713.

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

цію гладких м'язів та регуляцію системного метаболізму кальцію [5, 6]. Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що свою фізіологічну дію він здійснює через рецептори вітаміну D (VDR), які виявлено в ендотеліальних клітинах [6], однак повністю механізми, за допомогою яких вітамін D впливає на ендотелій, не з'ясовані. Частково цей вплив може бути пов'язаний із зменшенням біодоступності оксиду азоту (NO), підвищенням окислювального стресу або зниженням антиоксидантного захисту, порушеною регуляцією ренін-ангіотензинової системи, що, у свою чергу, призводить до збільшення жорсткості артерій та ЕД [5–7].

У пацієнок із СПКЯ розвиток ЕД також асоціюють з підвищенням маркерів хронічного системного запалення, а саме прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-1 та С-реактивний білок (СРБ) [7]. Водночас адекватний рівень вітаміну D може зменшувати шкідливу дію хронічного запалення на функцію ендотелію шляхом пригнічення активності ядерного транскрипційного фактора NF- κ B та експресії прозапальних цитокінів [5]. Крім того, попередні доклінічні дослідження засвідчили позитивний ефект застосування вітаміну D та підтвердили наявність біохімічного зв'язку між рівнем вітаміну D і концентрацією біологічно активних речовин, які синтезуються ендотелієм [8]. Серед цих речовин роль модератора основної функції ендотелію належить ендотеліальному фактору релаксації, а саме NO [8].

Оксид азоту, що синтезується ендотелієм, діє на сусідні клітини гладеньких м'язів судин паракринним шляхом і викликає розслаблення судинних м'язів за рахунок активації розчинної гуанілатциклази, що, у свою чергу, призводить до збільшення продукції циклічного гуанозинмонофосфату і зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію [9]. Здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі фактори може зменшуватися під впливом різних факторів, водночас утворення судинозвужувальних факторів зберігається, тобто формується ЕД [10]. При ЕД дефіцит NO викликає порушення іонного складу клітин, стимулюються коагуляційні механізми, підвищується тонус і посилюється скорочення гладких м'язів судин. Надмірне виділення NO робить його токсичним та може стимулювати апоптоз і нейродегенеративні процеси. У нормальних умовах NO виконує захисну функцію, яка полягає в запобіганні пошкодженню ендотелію та збереженні його фізіологічного стану [10]. Тобто NO відіграє важливу роль у різних фізіологічних станах, продукується різними клітинами людини, зокрема ендотеліоцитами, незалежно від розмірів і функції судин, у тому числі й ендотелієм судин яєчників. На участі NO в модуляції функції яєчників наголошують багато дослідників, які довели його значення в стимуляції ангіогенезу, регуляції активності факторів росту, стероїдогенезу, фолікулогенезу, овуляції, лютеїнової регресії та в патогенезі СПКЯ [11].

Субстратом для синтезу NO, який відбувається за участі ендотеліальної NO-синтази в ендотелії, є напівезамінна амінокислота аргінін [7]. Існують різні

причини зниження вмісту аргініну в сироватці крові, а саме недостатнє його надходження з їжею, неефективне всмоктування в кишечнику, утилізація аргініну мікрофлорою, підвищення активності аргінази, високий рівень ліпопротеїдів низької щільності, що порушує його метаболізм і мембранний транспорт. Однак незалежно від причини зниження вмісту аргініну супроводжується порушенням базального вироблення NO й, відповідно, призводить до виникнення ЕД [12, 13].

Ще одним фактором, який може призводити до розвитку ЕД у жінок із СПКЯ, є гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ). Дані літератури свідчать про те, що під впливом ГГЦ відбувається підвищення експресії прозапальних цитокінів, збільшення експресії індукцйбельної форми NO-синтази та зміна біодоступності NO, індукція оксидативного стресу, активація апоптозу і дефектного метилювання, що пригнічує ооцитарну та фолікулярну матурацію, а також стероїдогенез в яєчниках і, відповідно, ускладнює настання вагітності [14, 15]. Крім того, гомотеїн (ГЦ) справляє негативний вплив на компоненти коагуляційного каскаду, який зростає пропорційно концентрації амінокислоти в плазмі крові і тривалості впливу [16]. На сьогодні вже доведено, що сироватковий рівень ГЦ збільшується за умов недостатності та дефіциту вітаміну D, оскільки останній може регулювати експресію генів ферментів, які беруть участь у метаболізмі ГЦ [17]. Водночас необхідно зазначити, що, окрім D-гіповітамінозу, може відбуватися й пригнічення дії вітаміну D унаслідок зменшення його біосинтезу, недостатності гідроксилази в клітинах та зниження вмісту VDR, що, у свою чергу, також сприятиме розвитку ЕД [18].

У вітчизняній літературі публікації, які відображають зв'язок між вітаміном D та функцією ендотелію у хворих на СПКЯ, практично відсутні, а у проведених дослідженнях не отримано переконливих результатів, які б підтверджували або виключали вплив вітаміну D на регуляцію функції ендотелію. Недостатньо вивчений і вплив перорального застосування вітаміну D на функцію ендотелію у даного контингенту хворих, що спонукає продовжити дослідження в цьому напрямку.

Мета: визначити наявність зв'язку між концентрацією вітаміну D у крові та факторами, що впливають на функцію ендотелію та відображають стан гемодинаміки гонад у жінок із СПКЯ.

Матеріали та методи

До дослідження, яке проводилось у клініці ДУ «ІПЕП», було залучено 60 жінок віком від 18 до 26 років (середній вік $24,2 \pm 0,2$ року). Усіх обстежених розподілено на дві групи: 30 пацієнок із СПКЯ увійшли до основної групи та 30 жінок із нормальною репродуктивною функцією становили контрольну групу. Дослідження тривало з жовтня 2019 по лютий 2021 р. Жінки, які увійшли до обох груп, не застосовували вітамін D і препарати, які можуть впливати на метаболізм кальцію, фосфору та ліпідний спектр крові.

У сироватці крові імуноферментним методом досліджували вміст вітаміну D (набір 25-OH Vitamin D (total) ELISA, Німеччина); спектрометрично визна-

чали показники стабільних метаболітів NO (нітритів і нітратів (NOx)) та аргініну [19]; турбідиметричним методом досліджували рівні СРБ (реактиви BioSystems (Іспанія)); імунометричним методом визначали рівень ІЛ-6 (набір Siemens (Німеччина)); визначення рівня ГЦ проводили з використанням наборів Architect system (Німеччина).

Для оцінки стану яєчників було використано трансвагінальне ультрасонографічне дослідження з доплерометричним визначенням інтраоваріального кровотоку на 5–7-й день менструального циклу за допомогою апарату Philips HD-11 з використанням вагінальних датчиків, які працюють у частотному діапазоні від 4 до 9 МГц у триплексному режимі. При доплерометричному дослідженні оцінювали такі показники, як максимальна систолічна швидкість кровотоку (V_{max}) та індекси, що відображають опір судинної стінки (індекс резистентності (RI), пульсаційний індекс (PI)).

Корекція дефіциту вітаміну D проводилась відповідно до існуючих рекомендацій [20] препаратом, що містив холекальциферол, у дозі 4000 МО на добу протягом 12 тижнів. Оцінку ефективності здійснювали до початку терапії та через 12 тижнів.

Усі жінки, які були залучені у дослідження, отримали інформацію про його хід та письмово дали згоду на участь.

За допомогою пакета прикладних програм StatSoft Statistica 6.1 фірми Statsoft Inc. та Microsoft Office Excel проводили статистичний аналіз отриманих даних: застосовували параметричний t-критерій Стьюдента для порівняння середніх значень величин; коефіцієнт Пірсона для кореляції кількісних змінних. Статистично значущими вважали відмінності при рівні $P < 0,05$.

Результати

Отримані результати свідчать про те, що хворі із СПКЯ мають більш низький ($P < 0,001$) середній рівень вітаміну D, ніж здорові жінки. Знижена концентра-

ція вітаміну D поєднувалась з підвищенням ($P < 0,001$) непрямих показників умісту NO в сироватці крові, а саме сумарної кількості нітратів/нітритів (табл. 1). Однак наявності кореляційного взаємозв'язку між рівнем вітаміну D та метаболітами NO не виявлено ($r = 0,207$; $P > 0,05$).

За умов СПКЯ підвищення показників NOx поєднувалось зі зниженням рівня аргініну в сироватці крові щодо такого в здорових жінок (табл. 1). Установлено негативну кореляційну залежність між аргініном та NOx ($r = -0,375$; $P < 0,05$) і позитивну ($r = 0,391$; $P < 0,05$) — з вітаміном D. Отримані результати свідчать про те, що зниження аргініну супроводжується порушенням базального вироблення NO в ендотелії, а недостатність вітаміну D можливо розглядати як додатковий фактор, який сприяє розвитку дизрегуляції ендотеліальної функції при СПКЯ.

Недостатність вітаміну D тісно пов'язана з ГЦ, яка існує у кожній другій жінки із СПКЯ та вважається фактором ризику формування ЕД. В обстежених із СПКЯ виявлена наявність негативної кореляційної залежності між рівнем вітаміну D та ГЦ ($r = -0,431$; $P < 0,02$). За умов ГЦ частота підвищення концентрації NOx була вірогідно вищою, ніж при нормальному рівні ГЦ ($\chi^2 = 7,1$; $P < 0,001$), але наявність асоціативного взаємозв'язку між ГЦ та NOx ($r = 0,176$; $P > 0,05$) не доведена. Зазначені зміни в секретії та взаємовідносинах показників, що досліджувались, опосередковано свідчать про роль зниження вітаміну D як фактора ризику виникнення дисфункції ендотелію за умов СПКЯ.

Щодо маркерів хронічного запалення, то рівні СРБ та ІЛ-6 у хворих на СПКЯ вірогідно перевищували показники жінок групи контролю (табл. 1). Встановлено наявність негативного асоціативного зв'язку між концентрацією вітаміну D й СРБ ($r = -0,505$; $P < 0,01$) та ІЛ-6 ($r = -0,384$; $P < 0,05$). Водночас зазначені маркери позитивно корелювали з умістом NOx (СРБ: $r = 0,432$, $P < 0,02$; ІЛ-6: $r = 0,476$, $P < 0,01$). Виходячи з отрима-

Таблиця 1. Показники вітаміну D, аргініну, NOx, гомоцистеїну, маркерів хронічного запалення, ультразвукового та доплерометричного дослідження в обстежених жінок ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показник	Хворі на СПКЯ, n = 30		Контрольна група, n = 30	Стат. показник		
	До терапії	Після терапії		P_1	P_2	P_3
Вітамін D, нг/мл	17,4 ± 0,9	36,6 ± 2,1	30,2 ± 2,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
NOx, мкмоль/л	4,8 ± 0,2	4,2 ± 0,2	3,6 ± 0,2	< 0,001	< 0,02	< 0,001
Аргінін, мкмоль/л	96,2 ± 11,2	126,8 ± 10,2	216,6 ± 11,4	< 0,001	< 0,05	< 0,001
ІЛ-6, пг/мл	5,1 ± 0,2	4,5 ± 0,2	2,4 ± 0,2	< 0,001	< 0,05	< 0,001
СРБ, нг/мл	5,9 ± 0,2	4,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ГЦ, мкмоль/л	12,4 ± 0,4	10,2 ± 0,4	8,4 ± 0,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001
V_{max} , см/с	20,9 ± 2,1	15,2 ± 2,1	9,6 ± 1,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001
RI, ум.од.	0,67 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,49 ± 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PI, ум.од.	1,02 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,81 ± 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,001
Кількість антральних фолікулів	18,5 ± 0,5	13,4 ± 0,8	6,5 ± 0,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Розмір фолікула, см	4,80 ± 0,09	5,30 ± 0,07	6,1 ± 0,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примітки: P_1 — значущість відмінностей між показниками хворих із СПКЯ до терапії та контрольної групи; P_2 — значущість відмінностей між показниками хворих із СПКЯ до та після терапії; P_3 — значущість відмінностей між показниками хворих із СПКЯ після терапії та контрольної групи.

них даних, можливим є припущення щодо ролі недостатності вітаміну D у формуванні дисфункції ендотелію внаслідок активації прозапального каскаду [5].

Однією з ключових патофізіологічних ознак СПКЯ є порушений фолікулогенез у вигляді збільшення кількості антральних фолікулів та відсутності домінуючого фолікула. Для розвитку якісного домінуючого фолікула важливими є не лише адекватні гормональні та метаболічні показники, але й властивості ендотелію та баланс ендотеліальних факторів, які контролюють тонус судин, що забезпечують кровопостачання фолікула на кожній окремій стадії розвитку [20].

Оцінка ультразвукових та доплерометричних показників яєчників показала, що у жінок із СПКЯ має місце підвищення V_{max} кровотоку, RI та PI, які відображають опір судинної стінки. Зазначені показники вірогідно ($P < 0,001$) перевищували відповідні показники здорових жінок. Установлено, що за умов СПКЯ концентрація NOx позитивно асоціювалася з V_{max} ($r = 0,383$; $P < 0,05$), RI ($r = 0,369$; $P < 0,05$), PI ($r = 0,380$; $P < 0,05$); водночас із кількістю антральних фолікулів ($r = 0,189$; $P > 0,05$) і їх середнім розміром ($r = 0,221$; $P > 0,05$) зв'язку не спостерігалось. Щодо вітаміну D, то результати нашого дослідження вказують на відсутність кореляційної залежності між його середнім рівнем та V_{max} ($r = 0,231$; $P > 0,05$), RI ($r = 0,201$; $P > 0,05$), PI ($r = 0,181$; $P > 0,05$), тому питання впливу вітаміну D на гемодинамічні показники залишається відкритим.

Призначення холекальциферолу в дозі 4000 МО на добу впродовж 12 тижнів супроводжувалось підвищенням концентрації вітаміну D ($P < 0,001$), аргініну ($P < 0,05$) та зменшенням рівня сумарної кількості нітратів/нітритів ($P < 0,02$) у сироватці крові; також відбувалось вірогідне зниження концентрації IL-6 ($P < 0,05$), СРБ ($P < 0,001$) й ГЦ ($P < 0,001$). Крім цього, зазначено зменшення V_{max} ($P < 0,001$), RI ($P < 0,001$) й PI ($P < 0,01$), спостерігалось зменшення кількості антральних фолікулів ($P < 0,001$), зростання середнього розміру фолікулів ($P < 0,001$), що свідчило про зміни у фолікулогенезі. Тобто на тлі терапії холекальциферолом відбувалась позитивна динаміка, однак жоден із досліджуваних показників не досягав значень здорових жінок.

Таким чином, дефіцит вітаміну D робить істотний внесок у виникнення та прогресування ЕД, тому стає цілком очевидною необхідність підтримки нормальної концентрації даного нутрієнта.

Обговорення

На сьогодні відомо, що за умов СПКЯ спостерігається зниження рівня вітаміну D до значень, які відповідають критеріям недостатності. Існують дані, що низька концентрація вітаміну D в сироватці крові поєднується з виникненням ЕД [7], для якої притаманним є зниження синтезу та біодоступності речовин з властивостями вазодилатації, зокрема NO. Оксид азоту продукується клітинами ендотелію, тому активація його синтезу, яка опосередкована пов'язана з концентрацією вітаміну D, обумовлює припущення щодо захисної дії вітаміну D на судини [21]. Для оцінки загального синтезу NO в експериментальних та

клінічних роботах застосовується визначення кінцевих метаболітів NO — нітритів і нітратів [13]. Згідно з результатами досліджень, які проводились на тваринах та серед людей, вітамін D і NOx є важливими молекулами, які можуть мати функціональну асоціацію [5–7]. У нашому дослідженні у пацієнтів із СПКЯ було наявне значне підвищення концентрації NOx порівняно з контрольною групою, що свідчило про порушення функції ендотелію. Збільшені рівні NOx поєднувались із зниженими показниками вітаміну D, однак чітка кореляційна залежність була відсутня. Цілком можливо, що зростання концентрації NOx відбувалось унаслідок впливу різних метаболічних складових, що притаманні СПКЯ та призводять до зміни як рівнів NOx, так і взаємовідносин між NOx та вітаміном D. Отримані результати вкрай складно інтерпретувати, оскільки визначення зв'язку з NOx ускладнюється схильністю даного показника до значних коливань за часом і кількістю. Однак це не робить неможливим припущення, що недостатність вітаміну D є одним із факторів, які сприяють підвищенню NOx у жінок із СПКЯ. Також нами встановлено зв'язок між рівнями вітаміну D та аргініну (донатора NO) в сироватці крові, що обумовлює доцільність урахування даних показників при розробленні методів лікування хворих із СПКЯ.

Одним із ключових факторів формування ЕД у хворих із СПКЯ є хронічне запалення [5]. У роботі наведені дані, які свідчать про те, що зростання концентрації вітаміну D у сироватці крові сприяє зниженню показника NOx шляхом впливу на рівень маркерів хронічного запалення, а саме IL-6 та СРБ. Отримані результати можна порівняти з даними, які були опубліковані раніше та засвідчують, що протизапальні властивості вітаміну D полягають у зменшенні шкідливої дії запалення на функцію ендотелію [14, 15].

Ще одним важливим фактором формування ЕД є ГЦ. У нашому дослідженні отримано докази тісного зв'язку між вітаміном D та ГЦ і продемонстровано, що терапія холекальциферолом, яка сприяє зростанню концентрації вітаміну D у сироватці крові, призводить до зменшення рівня ГЦ. Однак основний механізм, завдяки якому вітамін D впливає на зниження показника ГЦ, ще не з'ясований. Існує припущення, що така асоціація може бути результатом опосередкованої дії вітаміну D, тобто наслідком впливу на фактори, від яких залежить рівень ГЦ, при цьому ці фактори не обов'язково самостійно справляють пряму дію на формування ЕД [15].

Застосування холекальциферолу призводило до підвищення плазмової концентрації аргініну, зниження прозапальних цитокінів, ГЦ та, як наслідок, до покращення фолікулогенезу і гемодинамічних властивостей. Однак зазначені показники не досягали значень здорових жінок. Отримані дані свідчать, що вплив вітаміну D на ендотелій не є специфічним і покращує його стан через плейотропну дію [7], що, на нашу думку, є результатом перехресної взаємодії між сигнальними шляхами, регульованими метаболізм вітаміну D, хронічним запаленням і функцією ендотелію. Таким чином, існує необхідність у подальших клінічних та

експериментальних дослідженнях для більш детально-го вивчення механізмів негативного впливу дефіциту вітаміну D на формування дисфункції ендотелію.

Висновки

1. У хворих із СПКЯ D-гіповітаміноз виступає як предиктор розвитку ендотеліальної дисфункції, яка асоціюється з підвищенням маркерів хронічного запалення, рівнів оксиду азоту, гомоцистеїну, зниженням концентрації аргініну та з порушенням кровопостачання й фолікулогенезу в яєчниках.

2. Застосування холекальциферолу в дозі 4000 МО упродовж 12 тижнів призводить до зростання концентрації вітаміну D у сироватці крові, що супроводжується покращенням показників, які впливають на стан ендотелію та інтраоваріальну гемодинаміку. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання холекальциферолу в комплексі лікувальних заходів з метою профілактики дисфункції ендотелію у жінок із СПКЯ.

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

Внесок авторів у роботу над статтею: Архипкіна Т.Л., Бондаренко В.О. — концепція та дизайн дослідження, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Любимова Л.П., Белкіна І.О. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Величко Н.Ф. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Список літератури

1. Yavuz Taşlipinar M., Kiliç N., Bayraktar N., Güler İ., Gülcan Kurt Y., Göktaş T., Taner M.Z., et al. Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome. *Turk. J. Med. Sci.* 2014. 44(5). 787-91. doi: 10.3906/sag-1401-4.
2. Dube R. Does endothelial dysfunction correlate with endocrinal abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome? *Avicenna J. Med.* 2016. 6(4). 91-102. doi: 10.4103/2231-0770.191445.
3. Tabrizi R., Akbari M., Lankarani K.B., Heydari S.T., Kolahdooz F., Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on endothelial activation among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2018. 15. 85. doi: 10.1186/s12986-018-0320-9.
4. Vanchinathan V., Lim H.W. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin. Proc.* 2012. 87(4). 372-80. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.010.
5. Aghamohammadzadeh N., Dolatkah N., Hashemian M., Shakouri S.K., Hasanpour S. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and blood pressure and quality of life in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus compared with healthy subjects. *Caspian J. Intern. Med.* 2020. 11(3). 267-277. doi: 10.22088/cjim.11.3.267.
6. Liew H., Alvin Tan W.K., Chew D.E.K. Vitamin D and the endothelium: basic, translational and clinical research updates. *IJC Metabolic Endocrine*. 2014. 4. 4-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.06.003>.
7. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., et al. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020. 12(2). 575. doi: 10.3390/nu12020575.

8. Krishna S.M. Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(19). 4907. doi: 10.3390/ijms20194907.

9. Qian J., Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Front. Physiol.* 2013. 4. 347. doi: 10.3389/fphys.2013.00347.

10. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012. 33(7). 829-837, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

11. Urbanovych A. Polycystic Ovary Syndrome in Every Day Practice. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(1). 40-45. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127090. (in Ukrainian)

12. Banjarnahor S., Rodionov R.N., König J., Maas R. Transport of L-Arginine Related Cardiovascular Risk Markers. *J. Clin. Med.* 2020. 9(12). 3975. doi: 10.3390/jcm9123975.

13. Arkhynchikina T.L., Karpenko N.A., Lyubimova L.P., Tyazhe-lova O.V., Belkina I.O., Lizogubova M.H., Gavrish T.S. Effect of L-arginine therapy on the level of stable metabolites of nitric oxide cycle, endothelial dysfunction markers and indicators of ovarian hemodynamics at women with polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrine Pathology*. 2017. 1(59). 7-17. doi: 0.21856/j-PEP.2017.1.01 (in Ukrainian).

14. Amer M., Qayyum R.J. The Relationship Between 25-Hydroxyvitamin D and Homocysteine in Asymptomatic Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2014. 99(2). 633-638. doi: doi.org/10.1210/jc.2013-3262.

15. Pham T.M., Ekwaru J.P., Mastroeni S.S., et al. The Effect of Serum 25-Hydroxyvitamin D on Elevated Homocysteine Concentrations in Participants of a Preventive Health Program. *PLoS One*. 2016. 11(8). e0161368. doi: 10.1371/journal.pone.0161368.

16. Dambala K., Paschou S.A., Michopoulos A., et al. Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Angiology*. 2019. 70(9). 797-801. doi: 10.1177/0003319719840091.

17. Pankiv V., Pankiv I. Effect of cholecalciferol supplementation on bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the Endocrine Society*. 2021. 5(Suppl.1). A274. <https://doi.org/10.1210/jendo/bvab048.556>.

18. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International*. 2013. 92(2). 77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.

19. Semenyna G.B., Pankiv V.I., Pashkovska N.V., Korutko O.O., Pankiv I.V. Ovarian factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of endocrine pathology*. 2020. 1. 65-71. doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.09.

20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. 96(7). 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.

21. Behmanesh N., Abedelahi A., Charoudeh H.N., Alihemmati A. Effects of vitamin D supplementation on follicular development, gonadotropins and sex hormone concentrations, and insulin resistance in induced polycystic ovary syndrome. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2019. 16(3). 143-150. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.46244.

Отримано/Received 29.07.2021

Рецензовано/Revised 30.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

Tetiana Arkhyapkina, MD, PhD, Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; contact phone: +380503020713; <https://orcid.org/0000-0001-5529-7583>

Volodymyr Bondarenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>

Lidiia Lyubimova, PhD, Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2984-6969>

Inna Belkina, PhD, Researcher at the Laboratory of Reproductive Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0439-0969>

Nataliia Velychko, PhD in biology, researcher at the Laboratory of Reproductive Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3115-8076>

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. Arkhyapkina T.L., Bondarenko V.A. — conception and design of the study, critical review of the article, final approval of the article; Lyubimova L.P., Belkina I.O. — collection of the data, analysis and interpretation of the data, writing the article; Velychko N.F. — analysis and interpretation of the data, writing the article.

T.L. Arkhyapkina, V.A. Bondarenko, L.P. Lyubimova, I.O. Belkina, N.F. Velychko

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

Vitamin D role in endothelial dysfunction development in patients with polycystic ovarian syndrome

Abstract. Background. The study was aimed to determine the correlation between the blood concentration of vitamin D and factors that influence the function of the endothelium and the hemodynamic of gonads in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Material and methods.** Sixty women aged from 18 to 26 years were examined: 30 women with a diagnosis of PCOS and 30 healthy women. The blood serum concentration of vitamin D, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), homocysteine (Hcy), nitrites/nitrates (NOx), and arginine were investigated. Maximum systolic velocity (Vmax), resistance index (RI), and pulsatility index (PI) were measured with Doppler ultrasound. Cholecalciferol was used in a dose of 4000 IU per day for 12 weeks for the correction of deficiency of vitamin D. **Results.** The patients with PCOS were found to have a lower ($P < 0.001$) average vitamin D than healthy women. The reduction of vitamin D concentration was combined with an increase ($P < 0.001$) in the average concentration of NOx and a decrease in arginine. It was found a positive association between vitamin D and arginine ($r = 0.391$; $P < 0.05$), between NOx and CRP ($r = 0.432$; $P < 0.02$), IL-6 ($r = 0.476$; $P < 0.01$), Vmax ($r = 0.383$;

$P < 0.05$), RI ($r = 0.369$; $P < 0.05$), PI ($r = 0.380$; $P < 0.05$) and reverse correlation with arginine ($r = -0.375$; $P < 0.05$). It was not found an association between NOx and vitamin D ($r = 0.207$; $P > 0.05$), Hcy ($r = 0.176$; $P > 0.05$); between vitamin D and Vmax ($r = 0.231$; $P > 0.05$), RI ($r = 0.201$; $P > 0.05$), PI ($r = 0.181$; $P > 0.05$). The therapy of cholecalciferol level was accompanied by an increase ($P < 0.001$) in concentrations of vitamin D, arginine ($P < 0.05$) and a decrease in NOx ($P < 0.02$), IL-6 ($P < 0.05$), SRP ($P < 0.001$), Hcy ($P < 0.001$), Vmax ($P < 0.001$), RI ($P < 0.001$), PI ($P < 0.01$), quantity of antral follicles ($P < 0.001$), and the growth of follicles ($P < 0.001$). However, none of the studied indicators reached the indicators in healthy women. **Conclusions.** The deficiency of vitamin D is associated with increased markers of chronic inflammation, homocysteine, nitrate/nitrites, reduced concentration of arginine that provokes the development of endothelium dysfunction and, therefore, the hemodynamics disorders and folliculogenesis in the ovary.

Keywords: polycystic ovary syndrome; vitamin D; nitric oxide; arginine; C-reactive protein; interleukin-6; homocysteine

УДК 616.441+616.447

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243207>Горобейко М.Б.^{1,2}, Дінець А.В.^{1,2}, Хоперія В.Г.¹, Абдалла К.М.²¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна²Verum Expert Clinic, м. Київ, Україна

Покращення інтраопераційної верифікації навколощитоподібних залоз через визначення їх автофлуоресценції в інфрачервоному спектрі

Резюме. Актуальність. Виявлення навколощитоподібних залоз методом спектроскопії їх автофлуоресценції в ближній інфрачервоній ділянці (АФБІЧ) розцінюється як перспективний метод інтраопераційної детекції в комплексі з візуальною ідентифікацією. **Мета** цього дослідження — оцінити роль спектроскопії АФБІЧ за допомогою двох різних візуалізаційних систем для ідентифікації навколощитоподібних залоз під час операцій з приводу доброякісних та злоякісних утворень щитоподібної та навколощитоподібних залоз. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 62 пацієнти, у яких під час оперативного втручання була проведена верифікація АФБІЧ навколощитоподібних залоз за допомогою двох різних систем візуалізації, оснащених камерою БІЧ. Для посилення АФБІЧ-сигналу використовувалось внутрішньовенне введення флуорофору індоціаніну зеленого. **Результати.** Нормальні навколощитоподібні залози були ідентифіковані та мобілізовані після візуального контролю у 50 пацієнтів (80 %), що підтвердилося оцінкою спектроскопії АФБІЧ навколощитоподібних залоз. Визначення АФБІЧ навколощитоподібних залоз та їх диференціація від лімфатичних вузлів були досягнуті у 8 (13 %) пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози. У 3 (5 %) пацієнтів навколощитоподібні залози були ідентифіковані у ділянці післяопераційних рубцевих змін за допомогою АФБІЧ, але не при візуальній ідентифікації. У 2 (3 %) випадках визначалось збереження сигналу, проте зі зниженням інтенсивності сигналу АФБІЧ від навколощитоподібних залоз при їх випадковому видаленні. Краща інтенсивність сигналу АФБІЧ відзначалася від навколощитоподібних залоз після зміни положення БІЧ-камери при використанні апарата Fluobeat 800 на кут приблизно 45–65° щодо ділянки ймовірного розташування навколощитоподібної залози. Апарат Fluobeat LX продемонстрував задовільний сигнал АФБІЧ без будь-яких специфічних змін у позиції камери. АФБІЧ-сигнал визначався в тканині токсичних аденом щитоподібної залози. АФБІЧ-сигнал зниженої інтенсивності відмічався при інвазії карциноми в капсулу щитоподібної залози. При оцінці сигналу АФБІЧ не отримано сигналу від метастатичних та нормальних лімфатичних вузлів. **Висновки.** Застосування технології спектроскопії АФБІЧ навколощитоподібних залоз дозволяє покращити їх візуалізацію та верифікацію як додатковий метод до оцінки навколощитоподібних залоз неозброєним оком під час оперативного втручання на шиї. Практична цінність спектроскопії АФБІЧ навколощитоподібних залоз підвищується у випадку повторного хірургічного втручання через ризик випадкового видалення навколощитоподібних залоз, а також для диференціальної діагностики між навколощитоподібною залозою та метастатичними лімфатичними вузлами. **Ключові слова:** автофлуоресценція навколощитоподібної залози; автофлуоресценція в ближній інфрачервоній ділянці; гіпопаратиреоз; ідентифікація навколощитоподібних залоз

Вступ

Можливими ускладненнями хірургічного лікування доброякісних та злоякісних пухлин щитоподібної залози може бути пошкодження зворотного гортанного нерва (ЗГН) та навколощитоподібних залоз [1–3]. Також ризик ураження навколощитоподібних залоз підвищується у випадках дисекції шиї, що є рутинним етапом хірургічного лікування раку щитоподібної залози [4]. Застосування інтраопераційного нейромоніторингу дозволяє уникнути пошкодження ЗГН, у той час як ідентифікація та збереження навколощитоподібних залоз залишаються під візуальним контролем хірургів [4, 5]. Доцільно відзначити, що для досвідченого ендокринного хірурга ідентифікація навколощитоподібних залоз є завданням, що можливе для вирішення в більшості випадків за умови первинного хірургічного втручання на шиї [6]. Однак анатомічна локалізація навколощитоподібних залоз складна при оперативному втручанні з приводу рецидиву раку щитоподібної залози, гіперпаратиреозу та при мультигландулярній хворобі навколощитоподібних залоз чи при їх інтратиреоїдному розташуванні, або інших анатомічних варіаціях [7, 8]. Передопераційна верифікація аденоми навколощитоподібних залоз здійснюється за допомогою сцинтиграфії з ^{99m}Tc -MIBI чи застосуванні комп'ютерної томографії. Рівень паратгормону в ранньому післяопераційному періоді (в межах 45–120 хв) є індикатором повного видалення аденоми навколощитоподібної залози або післяопераційного гіпаратиреозу [1, 9]. Також інтраопераційна диференціальна діагностика метастатичних лімфовузлів та навколощитоподібних залоз ускладнена у пацієнтів з рецидивним раком щитоподібної залози, що підвищує ризик видалення навколощитоподібних залоз. При цьому помилкове визначення метастатичного лімфатичного вузла як навколощитоподібної залози і тим більше можлива його автотрансплантація можуть мати катастрофічні клінічні наслідки.

Дані багатьох досліджень свідчать про необхідність впровадження діагностичної технології або адаптації наявної методики інтраопераційної верифікації навколощитоподібних залоз. У зв'язку з цим візуалізація навколощитоподібних залоз за допомогою визначення їх автофлуоресценції в ближній інфрачервоній ділянці (АФБІЧ) є перспективною [1]. Як показано в дослідженні М. Gogobeiko та співавт. [1], верифікація навколощитоподібних залоз АФБІЧ є перспективним методом разом з візуальною ідентифікацією неозброєним оком. Слід також зазначити, що у дослідженні С. Paras et al. [10] АФБІЧ навколощитоподібних залоз розглядається як флуоресцент-керована хірургія. Навколощитоподібна залоза демонструє більш сильну АФБІЧ при довжині хвилі 800–820 нм, якщо порівнювати з сигналами від оточуючих тканин [6]. Ця унікальна особливість навколощитоподібної залози продукувати сигнал АФБІЧ присутня як у васкуляризованих, так і в деваскуляризованій залозі, що може трапитися при випадковому видаленні [11, 12]. Сучасні системи візуалізації автофлуоресценції обладнані лазерною камерою для визначення сигналу в ближній інфрачерво-

ній ділянці (БІЧ) та консоллю для регулювання сигналу БІЧ. Дані досліджень також свідчать про користь застосування контрасту при флуоресцент-керованому хірургічному втручанні, що в комбінації з БІЧ також має високу інформативність щодо диференціації тканин. Для визначення навколощитоподібних залоз найбільш вживаним флуороформним контрастом є індоціанін зелений.

Згідно з даними опублікованих досліджень, використання таких систем візуалізації підвищує чутливість та специфічність, проте тільки разом з візуальною ідентифікацією навколощитоподібних залоз ендокринним хірургом [1, 5]. Також слід зважати, що широке застосування сучасних медичних технологій може бути лімітоване через проблеми фінансування галузі [13]. Хоча автофлуоресцентна візуалізація навколощитоподібних залоз все частіше застосовується в рутинних умовах у центрах ендокринної хірургії, існують суперечливі відомості щодо клінічної доцільності використання АФБІЧ з посиленням контрастною речовиною або без нього.

Мета дослідження — оцінити роль спектроскопії АФБІЧ за допомогою двох різних візуалізаційних систем для ідентифікації навколощитоподібних залоз під час операцій з приводу доброякісних та злоякісних утворень щитоподібної та навколощитоподібних залоз.

Матеріали та методи

Спектроскопія АФБІЧ була застосована у 62 пацієнтів, які проходили хірургічне лікування з приводу доброякісних та злоякісних новоутворень щитоподібної та навколощитоподібної залоз на клінічній базі кафедри хірургії Київського національного університету імені Тараса Шевченка в Verum Expert Clinic (м. Київ, Україна). Передопераційне обстеження пацієнтів містило гормональні дослідження, загальноклінічні аналізи крові, біохімічні дослідження крові, визначення іонізованого кальцію. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози було проведено в усіх пацієнтів. Тонкогольова аспіраційна пункційна біопсія була проведена пацієнтам з вогнищевою патологією щитоподібної залози з подальшою цитологічною верифікацією відповідно до класифікації Bethesda. Рівень іонізованого кальцію вимірювався перед операцією та через 24 години після операції, а рівень паратгормону (ПТГ) був визначений через 48 годин після операції. У пацієнтів з підозрою на медулярний рак щитоподібної залози визначали кальцитонін. Під час усіх оперативних втручань застосовувалась техніка капсульної дисекції. Під час операцій були ідентифіковані та мобілізовані всі навколощитоподібні залози, візуалізовані обидва зворотні гортанні нерви [14]. У випадку деваскуляризації навколощитоподібної залози її залишали на первинній анатомічній локалізації та уникали видалення для автотрансплантації в м'язи шиї. Автотрансплантація проводилась при випадковому видаленні навколощитоподібної залози. Усім пацієнтам з високодиференційованим раком щитоподібної залози призначалась ТТГ-супресивна терапія левотироксином та клінічне спостереження.

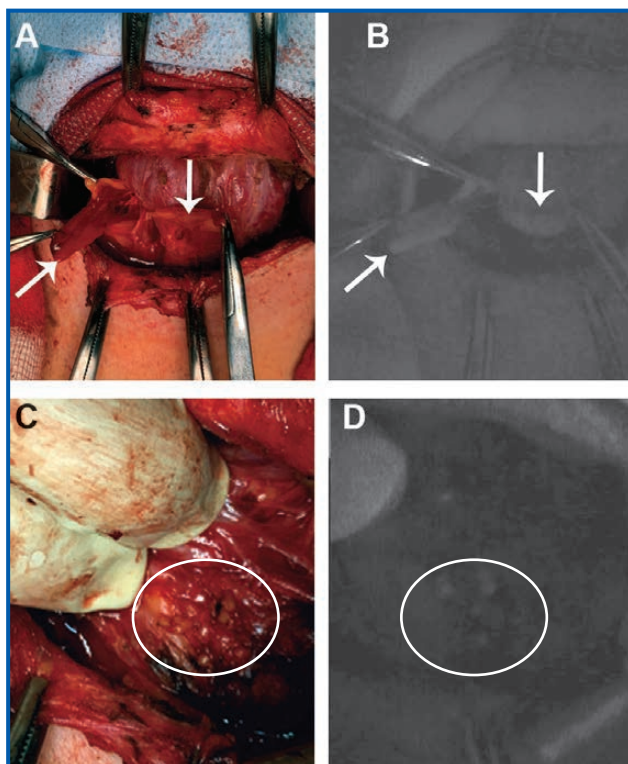


Рисунок 1. Інтраопераційна ілюстрація навколощитоподібних залоз: **A** — макрофото знімок верхньої правої та нижньої аденоми навколощитоподібних залоз у пацієнта з рецидивуючим первинним гіперпаратиреозом (позначені стрілками); **B** — макрофото знімок правої аденоми навколощитоподібної залози, яка виявляє автофлуоресценцію у ближньому інфрачервоному спектрі (позначені стрілками); **C** — нормальна нижня ліва навколощитоподібна залоза, представлена фрагментами тканин після хірургічного втручання ліворуч (позначено колом); **D** — фотографія автофлуоресцентного сигналу від фрагменту лівої нижньої навколощитоподібної залози у ближньому інфрачервоному спектрі (позначено колом)

Діагноз верифіковано патогістологічно відповідно до класифікації ендокринних пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я [15].

Під час оперативного втручання візуальна ідентифікація навколощитоподібних залоз проводилась неозброєним оком, з подальшим аналізом операційного поля за допомогою однієї з доступних систем візуалізації. Підтвердження візуально ідентифікованих навколощитоподібних залоз, а також інші сигнали АФБІЧ були проаналізовані інтраопераційно та враховані при прийнятті хірургічних рішень. Оцінка АФБІЧ проводилась за допомогою систем Fluobeam 800 або Fluobeam LX (Fluoptics, Франція), оснащених лазерною БІЧ-камерою, консоллю для регулювання сигналу БІЧ та монітором із сенсорним екраном. Оцінка АФБІЧ проводилась після вимкнення освітлення в операційній кімнаті. Для поліпшення сигналу АФБІЧ використовувалось внутрішньовенне введення флуорофору індоціанін зеленій. Ангіографічна оцінка індоціаніну зеленого у навколощитоподібних залозах проводилась через 1–2 хвилини після

внутрішньовенного введення. Оцінка АФБІЧ навколощитоподібних залоз проводилась при ручному наведенні БІЧ-камери над зоною операційного поля на відстані 20 см.

Результати

У дослідження були залучені 62 пацієнти, серед яких було 42 (67 %) жінки та 20 (33 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 44,5 року (діапазон 27–77 років). Карцинома щитоподібної залози була діагностована у 26 (42 %) пацієнтів: класичний варіант папілярної карциноми щитоподібної залози — 18 випадків, фолікулярний варіант папілярної карциноми щитоподібної залози — 4 випадки, медулярна карцинома щитоподібної залози — 4 випадки. Доброякісні утворення представлені фолікулярною аденомою щитоподібної залози в 8 (13 %) випадках, дифузний токсичний зоб — у 4 (7 %) випадках, токсична аденома щитоподібної залози — у 8 (13 %) випадках, аденома навколощитоподібної залози (оксифільноклітинна аденома) — у 16 (13 %) випадках. Повторне оперативне втручання проведене у 4 випадках з приводу гіперпаратиреозу.

Нормальні навколощитоподібні залози точно визначені та мобілізовані під візуальним контролем неозброєним оком у 50 (81 %) випадках, що було підтверджено АФБІЧ навколощитоподібних залоз. Чітка ідентифікація навколощитоподібних залоз шляхом візуальної оцінки неозброєним оком була спірною у 12 (19 %) випадках. Проблематичною була ідентифікація нижніх навколощитоподібних залоз у 8 випадках через проведення шийної дисекції з приводу папілярної карциноми щитоподібної залози. Для впевненого розпізнавання обох нижніх навколощитоподібних залоз та їх відмінності від лімфатичних вузлів у цих випадках застосовувалась АФБІЧ навколощитоподібних залоз.

У 3 (5 %) пацієнтів навколощитоподібні залози були ідентифіковані у ділянці післяопераційних рубцевих змін за допомогою АФБІЧ, але не при візуальній ідентифікації. В одного пацієнта спостерігався рецидив гіперпаратиреозу з локалізацією аденоми в обох правих навколощитоподібних залозах, при цьому в анамнезі у цього пацієнта було видалення верхньої лівої аденоми навколощитоподібної залози в іншій спеціалізованій установі ендокринної хірургії за 1 рік до рецидиву. Ідентифіковані аденоми навколощитоподібних залоз були підтверджені за допомогою АФБІЧ (рис. 1). Хоча рубцювання тканин було незначним у цього пацієнта, ідентифікація залишених навколощитоподібних залоз була складна тільки під візуальним контролем. Однак оцінка АФБІЧ дозволила чітко ідентифікувати та верифікувати всі навколощитоподібні залози (рис. 1). Доцільно також зазначити, що ліва нижня навколощитоподібна залоза в описаному випадку рецидиву гіперпаратиреозу знаходилась у зоні попереднього оперативного втручання, тож ми не змогли візуально ідентифікувати всі навколощитоподібні залози. Проте оцінка

АФБІЧ підтвердила, що ліва нижня навколощитоподібна залоза знаходилась в ділянці лівого нижнього полюса щитоподібної залози у вигляді фрагментів тканини (рис. 1).

В одного пацієнта з аденомою навколощитоподібної залози після візуальної оцінки та подальшої верифікації за допомогою АФБІЧ був введений флуорофор індоціанін зелений. У цьому випадку був визначений рівномірний розподіл сигналу в БІЧ як у щитоподібній залозі, так і в аденомі навколощитоподібної залози. Однак через 15–20 хвилин після введення індоціаніну зеленого тканина щитоподібної залози демонструвала більш сильний сигнал порівняно з аденомою навколощитоподібної залози. Це спостереження вказує на те, що АФБІЧ у поєднанні з індоціаніном зеленим може бути корисним для ідентифікації прихованих аденом навколощитоподібних залоз, які знаходяться в атипичних анатомічних місцях, але протягом обмеженого періоду часу — до 20 хвилин після впливу контрастної речовини.

Слабкий сигнал був виявлений від нормальної щитоподібної залози, а також від доброякісних пухлин навколощитоподібних залоз та щитоподібної залози за допомогою флуоресценції з застосуванням контрастування та без нього. Менш інтенсивний сигнал в БІЧ-спектрі також був виявлений у 12 випадках навколощитоподібних залоз, під час операцій при доброякісних пухлинах щитоподібної залози, що вказує на можливу деваскуляризацію навколощитоподібних залоз (рис. 2), що згодом було підтверджено низьким рівнем ПТГ після операції. Під час спостереження за цими пацієнтами рівень ПТГ відновився до нормальних меж у період шести тижнів. Також сигнал зі зниженою інтенсивністю визначався у навколощитоподібних залозах через випадкове видалення в двох випадках: в одному випадку оперативне втручання виконувалось з приводу рецидивного багатовузлового зоба після попередньої субтотальної резекції щитоподібної залози, а в другому випадку — при дисекції шиї в загрудинній ділянці. Використання флуорофору індоціаніну зеленого покращувало ідентифікацію АФБІЧ навколощитоподібних залоз у 28 (47 %) випадках після їх мобілізації. Попередньо всі навколощитоподібні залози були ідентифіковані неозброєним оком, з подальшим підтвердженням їх АФБІЧ без контрастування індоціаніном зеленим. Інтенсивніший БІЧ-сигнал визначався в навколощитоподібних залозах після контрастування індоціаніном зеленим порівняно з випадками без використання контрасту.

Неочікувано для нас відзначався інтенсивніший сигнал від навколощитоподібних залоз після зміни кута нахилу до 45–65° БІЧ-камери Fluobeam 800 щодо ділянки локалізації навколощитоподібної залози в операційному полі в усіх випадках порівняно з розташуванням камери під кутом 90°. Виконавши такий маневр, ми локалізували навколощитоподібні залози поряд зі щитоподібною залозою, а також навколощитоподібні залози у тканині тимуса в 10 випадках. Однак при застосуванні

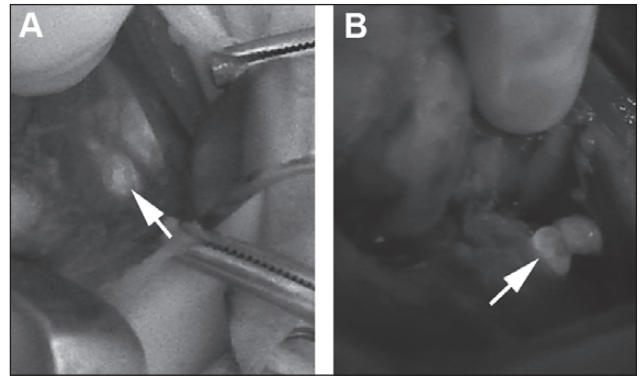


Рисунок 2. Фотографія нормальної навколощитоподібної залози у ближньому інфрачервоному спектрі: А — автофлуоресцентний сигнал від навколощитоподібної залози із збереженням кровопостачання (позначені стрілками); В — автофлуоресцентний сигнал від деваскуляризованої навколощитоподібної залози (позначені стрілками)

апарата Fluobeam LX хороший сигнал БІЧ був визначений у всіх випадках без специфічних змін у куті розташування БІЧ-камери, що пов'язано з кращою впевненістю у розпізнаванні сигналу АФБІЧ хірургічною командою.

АФБІЧ-сигнал визначався в тканині 8 токсичних аденом щитоподібної залози. У всіх наведених клінічних випадках ми також оцінювали сигнали БІЧ при різних злоякісних пухлинах щитоподібної залози. Сигнал зниженої інтенсивності був відмічений у випадку інвазії карциноми щитоподібної залози в капсулу. Сигнал від щитоподібних залоз, уражених злоякісним процесом, відрізнявся від нормальної щитоподібної залози, проте все одно був нижчої інтенсивності порівняно з сигналом від навколощитоподібних залоз.

У 8 пацієнтів з раком щитоподібної залози з інвазією в м'язи шиї після введення індоціаніну зеленого було отримано сигнал зниженої інтенсивності. Не було отримано флуоресцентного сигналу від метастатичних лімфовузлів та незмінених лімфовузлів.

Обговорення

У цьому дослідженні ми оцінювали системи візуалізації для виявлення АФБІЧ за допомогою двох систем ідентифікації БІЧ без контрасту та із застосуванням флуорофору індоціаніну зеленого для ідентифікації навколощитоподібних залоз у пацієнтів з доброякісними та злоякісними новоутвореннями щитоподібної та навколощитоподібної залоз.

Аналіз клінічних випадків продемонстрував доцільність використання АФБІЧ як додаткового методу та компонента флуоресцент-керованого хірургічного втручання для інтраопераційної ідентифікації навколощитоподібних залоз.

Так само як і інші автори, ми ідентифікували всі навколощитоподібні залози у більшості випадків візуально, користуючись анатомічними орієнтирами [1, 4, 6, 7, 16]. Тим не менше ми не були впевнені щодо розташування навколощитоподібних залоз у 12 (19 %)

випадках, що відповідає загальносвітловим показникам [6, 12].

Слід також зазначити, що в цьому оригінальному дослідженні було продемонстровано низьку частоту випадково видалених навколощитоподібних залоз при застосуванні технології АФБІЧ за допомогою апаратів Fluobeam, що підтверджується даними інших подібних досліджень флуоресцент-керованого хірургічного втручання з використанням БІЧ або без нього. Незважаючи на низьку пропорцію випадкового видалення навколощитоподібних залоз, ми визначали транзиторний післяопераційний гіпопаратиреоз, який, ймовірно, був пов'язаний з порушенням кровопостачання навколощитоподібних залоз, з подальшим відновленням нормального рівня ПТГ упродовж шести тижнів після операції.

Дані цього дослідження підтверджують також результати, опубліковані T.S. Paravramidis et al., у яких також повідомляється про зниження частоти післяопераційного гіпопаратиреозу, але не повну його відсутність при застосуванні АФБІЧ [17].

У цьому дослідженні ми також описали проблему візуальної ідентифікації нижніх навколощитоподібних залоз під час центральної дисекції шиї при злоякісних новоутвореннях щитоподібної залози. Одна з проблем хірургії раку щитоподібної залози полягає в розпізнаванні лімфовузлів, що потенційно уражені метастазами, та відрізнити їх від навколощитоподібних залоз під час центральної дисекції шиї [1, 6]. Іншою проблемою була ідентифікація навколощитоподібних залоз серед центральних структур шиї при повторних оперативних втручаннях. У такій ситуації оцінка АФБІЧ є додатковим та важливим інструментом для збереження навколощитоподібних залоз від ненавмисного видалення [18].

На нашу думку, оцінка АФБІЧ навколощитоподібних залоз не пов'язана з їх 100% успішною ідентифікацією, оскільки інші тканини також можуть демонструвати сигнал, створюючи сильний фон. З іншого боку, навколощитоподібні залози не завжди демонструють інтенсивний сигнал АФБІЧ. Під час проведення оцінки АФБІЧ навколощитоподібних залоз ми також помітили сигнал від щитоподібної залози та від токсичної аденоми щитоподібної залози. Такий самий сигнал ми описували в нашому попередньому дослідженні, а також подібні особливості спектроскопії були описані раніше L. Cui et al. [19] та H. Idogawa et al. [20], які запропонували терміни *White out* та *Black out* для оцінки АФБІЧ. У цьому дослідженні ми розглядали сигнал вищої інтенсивності від щитоподібної залози порівняно з навколощитоподібними залозами як *White out*. Навпаки, *Black out* був описаний як відсутність сигналу АФБІЧ. В цілому флуоресцентний сигнал високої інтенсивності, як і відсутність сигналу, можуть розглядатися як лімітуючі фактори у використанні АФБІЧ. Проведена оцінка двох систем візуалізації показала, що краща ідентифікація навколощитоподібних залоз на екрані досягалася при положенні

БІЧ-камери апарата Fluobeam 800 під кутом приблизно 45–65° щодо ділянки інтересу. Така зміна кута нахилу могла обумовити потрапляння БІЧ-промінів на більшу кількість флуороформної ділянки у навколощитоподібних залозах та їх різну локалізацію. До цього цей специфічний факт був описаний в нашому попередньому дослідженні, та ми вважаємо його зручною клінічною підказкою при проведенні АФБІЧ [1]. Проте під час використання іншої спеціальної системи візуалізації Fluobeam LX відмічався сигнал достатньої інтенсивності без будь-яких специфічних змін у позиціонуванні камери.

Ми визнаємо, що наше дослідження може мати більше обмежень. Наприклад, ми проводили дослідження, використовуючи дві системи візуалізації, хоча інші прилади могли б відобразити відмінні результати у цій когорті. Згідно з опублікованими дослідженнями, усі інші системи візуалізації мали схожі характеристики, окрім системи волоконних зондів, а саме RTeue, для якої необхідна м'яка взаємодія між наконечником зонда та тканинами мішенями.

Ми також відзначали однакову практичну цінність застосування технології оцінки АФБІЧ з контрастуванням індоціаніну зеленого та без нього. Результати цього дослідження свідчать про неоднозначність застосування індоціаніну зеленого. Згідно з даними опублікованих досліджень, посилення сигналу за допомогою індоціаніну зеленого перевищує автофлуоресценцію у випадку відсутніх навколощитоподібних залоз, через поглинання індоціаніну зеленого щитоподібною залозою, що створює сильний фоновий сигнал [6, 21]. Така ситуація може виникнути при різній анатомічній локалізації навколощитоподібних залоз, при мультигландулярній хворобі навколощитоподібних залози або при повторному оперативному втручанні на шиї. Проте L. Cui та співавт. запропонували використовувати АФБІЧ з контрастним підсиленням у випадку вторинного гіперпаратиреозу при аденомі навколощитоподібної залози [19].

Висновки

Використання АФБІЧ навколощитоподібних залози підвищує їх кращу ідентифікацію та збереження. Застосування АФБІЧ навколощитоподібних залози розглядається як корисний, але додатковий спосіб їх візуальної оцінки у випадку первинного хірургічного втручання.

Практична цінність візуалізації АФБІЧ навколощитоподібних залози підвищується при повторних оперативних втручаннях через зміщення анатомічних орієнтирів, підвищений ризик ненавмисного видалення навколощитоподібних залоз та їх диференціації від лімфовузлів при злоякісних процесах. Контрастування індоціаніном зеленим не покращує ідентифікацію навколощитоподібних залоз.

Під час використання різних систем візуалізації необхідно розглянути зміну кута нахилу камери.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримало фінансування.

Інформація про внесок кожного автора: Горобейко М.Б. — концепція і дизайн дослідження; Дінець А.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Хоперія В.Г. — аналіз та інтерпретація даних, пошук та аналіз літератури; Абдалла К.М. — збирання матеріалів, пошук та аналіз літератури.

Список літератури

- Gorobeiko M., Dinets A. Intraoperative detection of parathyroid glands by autofluorescence identification using image-based system: report of 15 cases. *J. Med. Case Rep.* 2021. 15(1). 414. Epub 20210809. doi: 10.1186/s13256-021-03009-8. PubMed PMID: 34365979.
- Sichinava R., Larin O., Cherenko S., Gorobeiko M. Algorithm for providing medical care to patients with nodular thyroid neoplasms. *Military health problems.* 2014. 42(1). 401-8. (in Ukrainian)
- Palamarchuk V., Larin O., Gorobeiko M. Application of spectral analysis of vowels to predict the dynamics of neuromuscular laryngeal stenosis in the early postoperative period. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2008. 2. 24. (in Ukrainian)
- Cherenko S.M., Larin O.S., Gorobeiko M.B., Sichynava R.M. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. *World J. Surg.* 2004. 28(11). 1071-4. doi: 10.1007/s00268-004-7561-7. PMID: 15490064.
- Alesina P.F., Meier B., Hinrichs J., Mohmand W., Walz M.K. Enhanced visualization of parathyroid glands during video-assisted neck surgery. *Langenbecks Arch. Surg.* 2018. 403(3). 395-401. Epub 2018/03/13. doi: 10.1007/s00423-018-1665-2. PMID: 29536247.
- Kose E., Rudin A.V., Kahramangil B., Moore E., Aydin H., Donmez M. et al. Autofluorescence imaging of parathyroid glands: An assessment of potential indications. *Surgery.* 2020. 167(1). 173-9. Epub 2019/09/13. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.072. PMID: 31526579.
- Cherenko S.M., Dinets A., Bandura G.V., Sheptuha S.A., Larin O.S. Multiglandular parathyroid gland disease: an incidental discovery in normocalcemic patients during thyroid surgery. *Acta Endocrinologica.* 2017. 8(3). 349-55. doi: 10.4183/aeb.2017.349.
- Barczyński M., Bränström R., Dionigi G., Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch. Surg.* 2015. doi: 10.1007/s00423-015-1348-1. PMID: 26542689.
- Palmhag D., Brydolf J., Zedenius J., Bränström R., Nilsson I.L. A Single Parathyroid Hormone Measurement Two Hours after a Thyroidectomy Reliably Predicts Permanent Hypoparathyroidism. *Scand. J. Surg.* 2020. 1-7. Epub 2020/04/09. doi: 10.1177/1457496920913666. PMID: 32268827.
- Paras C., Keller M., White L., Phay J., Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J. Biomed. Opt.* 2011. 16(6). 067012. doi: 10.1117/1.3583571. PMID: 21721833.
- Solórzano C.C., Thomas G., Berber E., Wang T.S., Randolph G.W., Duh Q.Y. et al. Current state of intraoperative use of near infrared fluorescence for parathyroid identification and preservation. *Surgery.* 2021. 169(4). 868-78. Epub 2020/11/01. doi: 10.1016/j.surg.2020.09.014. PMID: 33139065; PMCID: PMC7987670.
- McWade M.A., Sanders M.E., Broome J.T., Solórzano C.C., Mahadevan-Jansen A. Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. *Surgery.* 2016. 159(1). 193-202. Epub 2015/10/09. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.047. PMID: 26454675; PMCID: PMC4836056.
- Dinets A., Nykytiuk O., Gorobeiko M., Barabanchyk O., Khrol N. Milestones and pitfalls in strategic planning of healthcare in capital city in transition. *Georgian Med. News.* 2021. 315. 189-95. PMID: 34365449.
- Cheren'ko S.M., Gorobeiko M.A., Vas'ko V.V., Larin O.S., Ivanov M.A. The choice and substantiation of optimal strategies in the surgical treatment of thyroid cancer. *Klin. Khir.* 2000. 8. 50-3. PMID: 11036317. (in Ukrainian)
- Lloyd R., Osamura R., Klöppel G. *Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours. Classification of tumours of endocrine organs 4th ed.* Lyon, France: World Health Organization. 2017. 75-80.
- Orloff L.A., Wiseman S.M., Bernet V.J., Fahey T.J., Shaha A.R., Shindo M.L. et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018. 28(7). 830-41. Epub 2018/06/29. doi: 10.1089/thy.2017.0309. PMID: 29848235.
- Papavramidis T.S., Chorti A., Tzikos G., Anagnostis P., Pantelidis P., Pliakos I. et al. The effect of intraoperative autofluorescence monitoring on unintentional parathyroid gland excision rates and postoperative PTH concentrations—a single-blind randomized-controlled trial. *Endocrine.* 2021. 72(2). 546-52. Epub 2021/01/11. doi: 10.1007/s12020-020-02599-5. PMID: 33432503.
- Ladurner R., Lerchenberger M., Al Arabi N., Gallwas J.K.S., Stepp H., Hallfeldt K.K.J. Parathyroid Autofluorescence—How Does It Affect Parathyroid and Thyroid Surgery? A 5 Year Experience. *Molecules.* 2019. 24(14). Epub 2019/07/14. doi: 10.3390/molecules24142560. PMID: 31337096; PMCID: PMC6680977.
- Cui L., Gao Y., Yu H., Li M., Wang B., Zhou T. et al. Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green during Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *Sci. Rep.* 2017. 7(1). 8193. Epub 2017/08/15. doi: 10.1038/s41598-017-08347-6. PMID: 28811539; PMCID: PMC5557759.
- Idogawa H., Sakashita T., Homma A. A novel study for fluorescence patterns of the parathyroid glands during surgery using a fluorescence spectroscopy system. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. 277(5). 1525-9. Epub 2020/02/20. doi: 10.1007/s00405-020-05849-4. PMID: 32078027.
- Zaidi N., Bucak E., Okoh A., Yazici P., Yigitbas H., Berber E. The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism. *J. Surg. Oncol.* 2016. 113(7). 771-4. Epub 2016/04/04. doi: 10.1002/jso.24240. PMID: 27039880.

Отримано/Received 06.09.2021

Рецензовано/Revised 22.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2021 ■

Information about authors

Maksym B. Gorobeiko, MD, PhD, Head of Department of Surgery, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mak.spr15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1303-0076>

Andrii V. Dinets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7519>

Victoria H. Hoperia, MD, PhD, Professor, Head of Department of Fundamental Medicine, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: hoperiaviktoria@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1911-7984>

Karim M. Abdalla, MD student, MD Assistant, Department of Surgery, Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: karrim1914@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6866-0468>

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

Funding. The study received no funding.

Contribution of authors. Gorobeiko M.B. — conception and design of the study; Dinets A.V. — analysis of the data obtained, writing the text; Hoperia V.H. — analysis and interpretation of the data, search and analysis of the literature resources; Abdalla K.M. — collection of the material, search and analysis of the literature resources.

M.B. Gorobeiko^{1,2}, A.V. Dinets^{1,2}, V.H. Hoperia¹, K.M. Abdalla²

¹Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

²Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine

Improved intraoperative verification of parathyroid glands by determining their autofluorescence in the infrared spectrum

Abstract. Background. Detection of parathyroid glands by spectroscopy of their autofluorescence in the near-infrared spectrum (NIRAF) is considered a promising intraoperative tool in addition to their verification with visual identification. The study was aimed to evaluate the role of NIRAF by using two different imaging systems to confirm parathyroid glands during operations for benign and malignant thyroid and parathyroid tumors. **Materials and methods.** The study included 62 patients who underwent verification of NIRAF by using two different imaging systems equipped with a near-infrared (NIR) camera during surgery. Intravenous fluorophore of indocyanine green was applied to amplify the NIRAF signal. **Results.** Normal parathyroid glands were identified and mobilized after a visual inspection in 50 patients (80 %), which was subsequently confirmed by evaluation with NIRAF spectroscopy. Determination of NIRAF in the parathyroid glands and their differentiation from lymph nodes was achieved in 8 (13 %) patients with papillary thyroid carcinoma. In 3 (5 %) patients, the parathyroid gland was identified in the area of the postoperative scar, using NIRAF but not by the visual identification. In 2 (3 %) cases, the appearance of the signal was determined but with a decrease in the

intensity of the NIRAF from the parathyroid glands during their unintentional removal. The strong NIRAF signal intensity was observed from the parathyroid gland after changing the position of the NIR camera when using the Fluobeam 800 device at an angle of approximately 45–65° to the area of the parathyroid gland location. The Fluobeam LX demonstrated a satisfactory NIRAF signal without any specific changes in camera position. NIRAF signal was determined in the tissue of toxic thyroid adenomas. NIRAF signal of the low intensity was detected in the invasion of thyroid carcinoma in a capsule of a thyroid gland. No NIRAF signal was observed from metastatic and normal lymph nodes. **Conclusions.** The use of NIRAF parathyroid spectroscopy technology allows improving their imaging and verification as an additional method during surgery of the neck. The practical value of NIRAF spectroscopy of the parathyroid gland is increased in the case of reoperations due to the risk of accidental removal of the parathyroid gland as well as for differential diagnosis between the parathyroid gland and metastatic lymph nodes.

Keywords: parathyroid autofluorescence; near-infrared fluorescence; hypoparathyroidism; parathyroid identification

UDK 615.252.349.7

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243209>

 Satilmis Bilgin, Gulali Aktas, Ozge Kurtkulagi, Burcin M. Atak, Gizem Kahveci,
 Muhammed E. Demirkol, Tuba T. Duman

Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

Characteristics of the type 2 diabetic patients with hypoglycemia in a tertiary referral hospital

Abstract. Background. Hypoglycemia is an important complication of the treatment of type 2 diabetes mellitus, which constitutes a barrier in stringent diabetic control. Beside it constitutes nearly 10 % of emergency department admissions that caused by adverse drug events, it may also increase morbidities and mortality by inducing, cardiac arrhythmias, neurological impairment and ischemic events. Hypoglycemia is the most common side effect of insulin treatment, however, oral antidiabetic agents may also induce hypoglycemic complications. In present retrospective study, we purposed to observe general characteristics and laboratory data of the type 2 diabetic patients whom presented with mild or moderate/severe hypoglycemia. **Materials and methods.** Patients with type 2 diabetes mellitus whom presented to our institution with hypoglycemia between January 2019 and January 2020 were retrospectively analyzed. General characteristics and laboratory data of the subjects recorded. Patients grouped into two groups, group I consisted of subjects with mild hypoglycemia and group II consisted of patients with moderate/severe hypoglycemia. Data of the subjects in groups I and II were compared. **Results.** There were 15 subjects in group I and 23 in group II. HbA1c and other laboratory markers were not significantly different in study groups. Similarly diabetes duration and anti-diabetic treatment were not significantly different in study groups. The rate of geriatric patients was significantly higher in group II compared to group I ($p = 0.04$). **Conclusions.** Subjects with moderate/severe hypoglycemia tend to be more frequently in geriatric age and HbA1c not correlates with the degree of the hypoglycemia. Since neither duration of diabetes, nor anti-diabetic treatment were associated with the severity of the hypoglycemia, each case should be evaluated individually to prevent further episodes which could increase morbidity and mortality in diabetic population.

Keywords: hypoglycemia; type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin

Introduction

Hypoglycemia is an important barrier for tight glucose control during treatment of diabetic subjects since it is a severe and life threatening acute complication of anti-diabetic therapy [1]. Beside it constitutes nearly 10 % of emergency department admissions that caused by adverse drug events [2], it may also increase morbidities and mortality by inducing, cardiac arrhythmias, neurological impairment and ischemic events [3]. Hypoglycemia is the most common side effect of insulin treatment [4], however, oral antidiabetic agents may also induce hypoglycemic complications.

A plasma glucose level equal to or lower than 70 mg/dl is referred as hypoglycemia according to the suggestions of American Diabetes Association [5]. In a further classification, a plasma glucose level between 54 mg/dl and 70 mg/dl

is considered as mild, and lower than 54 mg/dl is considered as moderate hypoglycemia. Severe hypoglycemia is defined as significant cognitive impairment that requires external assistance for recovery. Hypoglycemia, whether mild, moderate or severe, may increase morbidity and mortality via excess sympathetic activation [6].

Symptoms of the hypoglycemia may include deterioration in mood and/or memory, being anxious and/or sweaty, feeling angry and hungry [1]. Neuroglycopenic symptoms may include fatigue, cognitive deterioration, irritability, visual failure, seizures and coma [7].

In present retrospective study, we aimed to observe general characteristics and laboratory data of the type 2 diabetic patients whom presented with mild or moderate/severe hypoglycemia.

Materials and methods

Study Design

After obtaining approval from local ethics committee (no: 2018/297), we retrospectively analyzed type 2 diabetic subjects whom presented to our institution with hypoglycemia between January 2019 and January 2020. Age, gender, duration of type 2 diabetes mellitus, duration of hospitalization due to hypoglycemia, symptoms on admission, presence of consciousness disturbance, treatment for type 2 diabetes mellitus, type of insulin therapy of the patients received insulin treatment were carefully recorded from patients' files and institutional database. Patients with hypoglycemia of other reasons (i.e., insulinoma, advanced cancer) were not included to the study.

Laboratory parameters, including fasting plasma glucose (FPG), serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR), plasma sodium (Na), potassium (K), and chloride (Cl) levels, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), glycated hemoglobin (HbA1c), serum uric acid, white blood cell count (WBC), hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), thyroid stimulating hormone (TSH), vitamin B₁₂, C-reactive protein (CRP) levels were also recorded.

Patients divided into two groups according to the severity of hypoglycemia either as mild hypoglycemia group (group I) or moderate or severe hypoglycemia group (group II). Clinical and laboratory parameters of the groups compared.

Statistical Analyses

Statistical analyses were held with SPSS software (SPSS 15.0 for Windows, IBM Co., Chicago, IL, USA). Distribution of the variables in study groups were analyzed with Kolmogorov-Smirnov test. Variables with normal distribution were compared with independent samples t test and expressed as mean \pm standard deviation. On the other hand, variables without normal distribution were compared with Mann Whitney U test and expressed as median (interquartile range — IQR). Categorical variables were compared with chi-square test.

Results

There were 15 subjects in group I while there were 23 patients in group II. Median age of the groups I and II were 64 (18) and 72 (14) years, respectively. The age was not significantly different between groups I and II ($p = 0.06$).

Six (40 %) of 15 subjects in group I and 13 (56.5 %) of 23 subjects in group II were women, while 9 (60 %) of 15 subjects in group I and 12 (43.5 %) of subjects in group II were men. Gender was not statistically different between groups I and II ($p = 0.32$).

Plasma glucose on hospital admission of groups I and II were 60 ± 4 mg/dL and 35 ± 10 mg/dL, respectively ($p < 0.001$). However, HbA1c of groups I (8.4 ± 1.9 %) and II (7.5 ± 1.2 %) were not statistically different ($p = 0.19$). Similarly, duration of hospitalization of groups I (4 (3) days) and II (4 (2) days) were not statistically different ($p = 0.91$).

Serum uric acid ($p = 0.07$), serum creatinine ($p = 0.41$), GFR ($p = 0.96$), plasma Na ($p = 0.19$), K ($p = 0.26$), chloride ($p = 0.48$), aspartate transaminase ($p = 0.98$), alanine transaminase ($p = 0.08$), TSH ($p = 0.31$), ferritin ($p = 0.68$),

vitamin B₁₂ ($p = 0.98$), CRP ($p = 0.46$), hemoglobin ($p = 0.53$), WBC ($p = 0.75$) and PLT ($p = 0.71$) levels were not significantly different between groups I and II. General characteristics and laboratory data of the study population is shown in table 1.

Six (40 %) of 15 subjects in group I and 17 (74 %) of 23 subjects were geriatric patients who were older than 65 years of age ($p = 0.04$). 2 (13.3 %) of 15 subjects in group I and 10 (43.5 %) subjects in group II had consciousness disturbance on admission ($p = 0.051$). Six (40 %) of subjects in group I and 12 (52 %) of subjects in group II were on oral antidiabetic treatment, 4 (27 %) of subjects in group I and 6 (26 %) of subjects in group II were on insulin treatment, and 5 (33 %) of subjects in group I and 5 (22 %) of subjects in group II were on oral antidiabetic plus insulin treatment ($p = 0.69$).

Discussion

Hallmark results of the present study are as follows: (a) neither age, nor gender were associated with the severity of the hypoglycemia in type 2 diabetic patients, (b) neither the duration of the diabetes mellitus and the rate of consciousness disturbance on admission nor laboratory parameters including serum creatinine, GFR and even HbA1c were significantly different in mild hypoglycemia patients compared to moderate/severe hypoglycemia, and (c) despite age was not statistically different between study groups, patients over 65 years of age was more common in moderate/severe hypoglycemia group compared to the subjects with mild hypoglycemia.

About one to 3 of every 10 type 2 diabetic subjects that received insulin therapy develop severe hypoglycemia annually [8, 9]. Hypoglycemia is considered when plasma glucose level is lower than 70 mg/dL, which refers as mild hypoglycemia. Moderate hypoglycemia is defined as a plasma glucose lower than 54 mg/dL. There is no plasma glucose threshold for severe hypoglycemia which is defined as hypoglycemia with significant cognitive impairment that requires external assistance for recovery. Hypoglycemia increases the mortality in diabetic population. Mortality of every 4 to 10 subjects of for 100 diabetic patients is caused by hypoglycemia [10–12]. Causes of hypoglycemia are either insulin or oral antidiabetics; such as, sulfonylureas or glinides, in the treatment of T2DM [10, 13].

The HbA1c is considered as a marker of mean glycemia for last 3 months and higher levels of HbA1c are associated with chronic complications of the T2DM [14]. Despite a threshold of lower than 7 % for HbA1c is warranted for better metabolic control in T2DM [14], some other studies suggest individual targets of HbA1c in diabetic subjects [12, 15, 16]. This suggestion is a consequence of that hypoglycemia was the main limiting factor for targeting lower HbA1c values. Besides tight glycaemic control improve HbA1c levels, it also increase the rate of hypoglycemia episodes. The lower HbA1c levels are associated with the higher risk of hypoglycemia [17]. In contrast, HbA1c levels of groups I and II in present study were not statistically different.

Hypoglycemia is more common in older type 2 diabetic subjects compared to their younger counterparts.

Table 1. General characteristics and laboratory data of the study population

Parameter		Group I	Group II	p
Gender	Women (n, %)	6 (40)	13 (56.5)	0.32
	Men (n, %)	9 (60)	12 (43.5)	
Mean ± SD				
Plasma glucose (mg/dL)		60 ± 4	35 ± 10	< 0.001
HbA1c (%)		8.4 ± 1.9	7.5 ± 1.2	0.19
Uric acid (mg/dL)		5.3 ± 1.5	6.4 ± 1.9	0.07
GFR (%)		71 ± 31	71 ± 25	0.96
Cl (mmol/L)		106 ± 3	105 ± 6	0.48
WBC (k/mm ³)		8.6 ± 5.0	8.2 ± 2.9	0.75
Hb (g/dL)		12 ± 3	12 ± 2	0.53
PLT (k/mm ³)		243 ± 96	232 ± 93	0.71
Median (IQR)				
Age (years)		64 (18)	72 (14)	0.06
Hospitalization duration (days)		4 (3)	4 (2)	0.91
Creatinine (mg/dL)		0.94 (0.5)	0.99 (0.5)	0.41
AST (U/L)		19 (11)	19 (10)	0.98
ALT (U/L)		17 (13)	12 (8)	0.08
Ferritin (mcg/L)		81 (25)	78 (10)	0.68
Vitamin B ₁₂ (ng/L)		331 (145)	294 (190)	0.98
TSH (mIU/mL)		2.21 (2.4)	1.4 (1.9)	0.31
CRP (mg/L)		4 (2.1)	6.5 (2.4)	0.46
Na (mmol/L)		138 (2)	136 (7)	0.19
K (mmol/L)		4.5 (0.7)	4.4 (1)	0.26

The risk of development of hypoglycemia is increased in elderly population mainly because of deteriorated adaptive mechanisms to decreased plasma glucose [18]. When blood glucose fall below 70 mg/dl in healthy individuals, a number of physiological mechanisms triggered to restore blood glucose up to none dangerous levels. These mechanisms include inhibition of insulin secretion and increased secretion of glucagon from pancreas, increased hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis, increased adrenaline release from adrenal glands [18]. However, these mechanisms are deteriorated in diabetic subjects and even lost in elderly diabetics [19]. Counter regulatory mechanisms against hypoglycemia are even impaired in non-diabetic older adults [20]. This is primarily because of the altered metabolism of counter regulatory hormones, and possibly due to the changed metabolism of antidiabetic medications [19, 21]. In present study, the age of subjects with mild hypoglycemia was not different from the age of the subjects with moderate/severe hypoglycemia, however, the rate of the subjects over 65 years of age was higher in moderate/severe hypoglycemia group than that of the mild hypoglycemia group.

There are two main limitations of present study. First, retrospective design and second, maybe more important, small study population. Enhanced diabetic control in 21th

century clinics might reduce the hypoglycemic events, thus, caused decreased hospital admissions due to hypoglycemia. Nevertheless, present study provide significant information about hypoglycemic diabetics treated in a tertiary referral hospital.

Conclusions

Subjects with moderate/severe hypoglycemia tend to be more frequently in geriatric age and HbA1c not correlates with the degree of the hypoglycemia. Since neither duration of diabetes, nor anti-diabetic treatment were associated with the severity of the hypoglycemia, each case should be evaluated individually to prevent further episodes which could increase morbidity and mortality in diabetic population.

References

- Freeland B. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Home Healthc Now*. 2017 Sep. 35(8). 414-419. doi: 10.1097/NHH.0000000000000584.
- Geller A.I., Shehab N., Lovegrove M.C., Kegler S.R., Weidenbach K.N., Ryan G.J., Budnitz D.S. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern. Med*. 2014. 174(5). 678-686. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.136.

3. Tourkmani A.M., Alharbi T.J., Rsheed A.M.B., Al-Rasheed A.N., AlBattal S.M., Abdelhay O., Hassali M.A. et al. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Sep. 12(5). 791-794. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.004.
4. Lee S.J. So much insulin, so much hypoglycemia. *JAMA Intern. Med.* 2014. 174. 686-688. DOI: 10.1001/jamain-ternmed.2013.13307.
5. Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care.* 2021. 44(Suppl. 1). 1-2. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>.
6. Hsu P.F., Sung S.H., Cheng H.M., Yeh J.S., Liu W.L., Chan W.L., Chen C.H. et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 2013 Apr. 36(4). 894-900. doi: 10.2337/dc12-0916.
7. Unger J. Educating patients about hypoglycemia prevention and self-management. *Clinical Diabetes.* 2013. 31. 179-188. <https://doi.org/10.2337/diaclin.31.4.179>.
8. Cryer P.E. Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes: Maladaptive, Adaptive, or Both? *Diabetes.* 2015. 64. 2322-2323. DOI: 10.2337/db15-0331.
9. Weinstock R.S., Xing D., Maahs D.M., Michels A., Rickels M.R., Peters A.L., Bergenstal R.M. et al. T1D Exchange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Aug. 98(8). 3411-3419. doi: 10.1210/jc.2013-1589.
10. Cryer P.E. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care.* 2012. 35. 1814-1816. DOI: 10.2337/dc12-0749.
11. Orchard T.J., Nathan D.M., Zinman B., Cleary P., Brillon D., Backlund J.Y., Lachin J.M.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015, Jan 6. 313(1). 45-53. doi: 10.1001/jama.2014.16107.
12. Cryer P.E. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes.* 2014. 63. 2188-2195. DOI: 10.2337/db14-0059.
13. Cryer P.E. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2013. 369. 362-372. DOI: 10.1056/NEJMr1215228.
14. Nathan D.M. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2015. 314. 1052-1062. DOI: 10.1001/jama.2015.9536.
15. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Jan. 38(1). 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441. PMID: 25538310.
16. Lipska K.J., Krumholz H., Soones T., Lee S.J. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2016, Mar 8. 315(10). 1034-1045. doi: 10.1001/jama.2016.0299.
17. Yu S., Fu A.Z., Engel S.S., Shankar R.R., Radican L. Association between hypoglycemia risk and hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016 Aug. 32(8). 1409-1416. doi: 10.1080/03007995.2016.1176017.
18. Sircar M., Bhatia A., Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Canadian Journal of Diabetes.* 2016. 40. 66-72. DOI: 10.1016/j.jejd.2015.10.004.
19. Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology.* 2014. 10. 711-722. DOI: 10.1038/nrendo.2014.170.
20. Meneilly G.S., Elahi D. Metabolic alterations in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005. 28. 1498-1499. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1498.
21. Ligthelm R.J., Kaiser M., Vora J., Yale J.F. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012 Aug. 60(8). 1564-1570. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04055.x.

Отримано/Received 15.06.2021

Рецензовано/Revised 21.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

Satilmis Bilgin, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-2811-0052>.
 Gulali Aktas, MD, PhD, Ass.Prof., Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-7306-5233>.
 Ozge Kurtkulagi, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-4162-5563>.
 Burcin M. Atak, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-4201-9757>.
 Gizem Kahveci, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-7548-4228>.
 Muhammed E. Demirkol, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-6262-6103>.
 Tuba T. Duman, MD, Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-3991-5991>.

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

Funding: none received.

Satilmis Bilgin, Gulali Aktas, Ozge Kurtkulagi, Burcin M. Atak, Gizem Kahveci, Muhammed E. Demirkol, Tuba T. Duman
 Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

Характеристика хворих на цукровий діабет 2-го типу з гіпоглікемією на третинному рівні стаціонарної допомоги

Резюме. Актуальність. Гіпоглікемія — важливе ускладнення при лікуванні цукрового діабету 2-го типу, що створює труднощі для досягнення контролю захворювання. Крім того, явища гіпоглікемії зумовлюють майже 10 % випадків госпі-

талізацій у відділення невідкладної допомоги, вони також збільшують захворюваність та смертність шляхом виникнення кардіологічних, неврологічних порушень тощо. Гіпоглікемія залишається найпоширенішим побічним ефектом ліку-

вання інсуліном, однак пероральні протидіабетичні засоби також можуть викликати гіпоглікемічні ускладнення. **Мета дослідження:** у даному ретроспективному дослідженні авторами наведена динаміка клінічних та лабораторних показників хворих на цукровий діабет 2-го типу, у яких спостерігалася гіпоглікемія легкого або середнього ступеня тяжкості. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з явищами гіпоглікемії, які перебували на стаціонарному лікуванні упродовж періоду із січня 2019 року по січень 2020 року. Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли пацієнти з легкою гіпоглікемією, до другої — пацієнти з помірною чи тяжкою гіпоглікемією. Наведено порівняльну характеристику осіб першої та другої груп. **Результати.** У першій групі було 15 хворих на ЦД 2-го типу, у другій — 23. Показники глі-

кованого гемоглобіну (HbA1c) та інші лабораторні маркери істотно не відрізнялися в досліджуваних групах. Аналогічно тривалість ЦД та антидіабетичне лікування істотно не відрізнялися в досліджуваних групах. Частка осіб старшої вікової групи була вірогідно вищою в другій групі порівняно з першою групою ($p = 0,04$). **Висновки.** Пацієнти з помірною чи тяжкою гіпоглікемією належать до старшої вікової групи, а рівень HbA1c не корелює зі ступенем гіпоглікемії. Оскільки ані тривалість цукрового діабету, ані антидіабетичне лікування не були пов'язані з тяжкістю гіпоглікемії, кожен випадок слід оцінювати індивідуально, щоб запобігти подальшим епізодам, які можуть збільшити захворюваність та смертність у діабетичній популяції.

Ключові слова: гіпоглікемія; цукровий діабет 2-го типу; глікований гемоглобін

УДК 616.12-008.331.1-083.6-055.2:616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243210>Коваль С.М., Рєзнік Л.А., Старченко Т.Г., Пенькова М.Ю., Милославський Д.К.,
Мисниченко О.В.

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Особливості характеру харчування жінок, хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням

Резюме. Актуальність. На сьогодні відмічається суттєве збільшення відсотка жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) та абдомінальним ожирінням (АО), що обумовлено значною мірою порушеннями норм здорового харчування. Тому проблема визначення особливостей характеру харчування жінок, хворих на АГ в поєднанні з АО, потребує подальших досліджень. **Мета:** вивчення особливостей характеру харчування жінок (мешканок України), хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 75 жінок (мешканок України), хворих на АГ II стадії, 2–3-го ступеня, віком від 40 до 59 років (40 жінок з АО (I–II ступеня) і 35 — з нормальною масою тіла (НМТ)). Усім хворим проводили загальноприйняте обстеження. Особливості характеру харчування хворих вивчали за допомогою аналізу анкети — щоденника добового харчування. Отримані дані були проаналізовані з використанням комп'ютерної програми SPSS 19.0 для Windows XP. **Результати.** У групі жінок з АГ та АО у переважній більшості осіб (від 73 до 100 %) характер харчування не відповідав рекомендаціям щодо здорового харчування. У групі жінок з АГ та нормальною масою тіла характер харчування не відповідав рекомендаціям щодо здорового харчування тільки у третини осіб. Добовий раціон жінок з АГ та АО відрізнявся від добового раціону жінок з АГ та НМТ вірогідно вищою енергетичною цінністю спожитої їжі, більшою частотою вживання їжі у вечірній час, більшим споживанням жирів (у тому числі насичених жирних кислот і трансненасичених жирних кислот), вуглеводів (особливо моносахаридів) та меншим споживанням харчових волокон, що доцільно враховувати при розробці оптимальних схем корекції дієти в указаних хворих. В обох групах жінок виявлялась звичка досоловувати їжу, але тільки у третини осіб. **Висновки.** Встановлені суттєві порушення норм здорового харчування жінок, хворих на АГ, які значно більшою мірою були виражені у жінок з АО, що необхідно враховувати при розробці оптимальних схем корекції дієти в указаних хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; абдомінальне ожиріння; жінки; характер харчування

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1–3]. У більшості хворих (близько 85 %) перебіг АГ ускладнюється наявністю надлишкової маси тіла або ожиріння, особливо абдомінального ожиріння (АО) [4, 5]. Поширеність АО, АГ та їх поєданого перебігу стрімко зростає в усьому світі [6]. При цьому останніми роками в багатьох регіонах відзначається тенденція до особливо високих темпів зростання час-

тоти хворих на АГ в поєднанні з АО серед жінок [6–8]. Часте поєднання АГ з АО обумовлене існуванням чисельних патогенетичних механізмів, що одночасно сприяють формуванню і АГ, і АО [6, 9–12].

Одним із визначальних факторів розвитку і АО, і АГ є аліментарний фактор, або порушення норм здорового харчування, зі значним підвищенням у першу чергу калорійності добового раціону й об'єму їжі, а також рівнів споживання кухонної солі [6–9, 13]. На корекцію цих аліментарних порушень спрямова-

ні багаточисельні дослідження, а також сучасні рекомендації з корекції способу життя у таких хворих [6, 8, 14, 15]. Однак ефективність дієтичної корекції значною мірою залежить від правильної оцінки характеру харчування хворих з урахуванням, зокрема, і гендерних відмінностей. У той же час проблема визначення особливостей характеру харчування жінок, хворих на АГ в поєднанні з АО, потребує подальших досліджень.

У зв'язку з цим метою даної роботи було вивчення особливостей характеру харчування жінок (мешканок України), хворих на АГ з АО.

Матеріали та методи

Обстежено 75 жінок (мешканок України), хворих на АГ II стадії, 2–3-го ступеня, віком від 40 до 59 років. У 40 осіб АГ перебігала на тлі АО I–II ступеня (основна група), у 35 осіб (група порівняння) спостерігалась нормальна маса тіла (НМТ).

Усім хворим проводили загальноклінічне лабораторне та інструментальне обстеження. Ступінь, стадію АГ, наявність факторів ризику серцево-судинних захворювань оцінювали відповідно до чинних європейських рекомендацій [8]. Виявлення й оцінку ступеня АО проводили за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я та АТР III [16, 17].

Особливості характеру харчування хворих вивчали за допомогою аналізу анкети — щоденника добового харчування, який заповнювався хворими впродовж чотирьох діб. На підставі даних анкетування розраховували: енергетичну цінність їжі та добове споживання білків, жирів і вуглеводів із використанням спеціальних таблиць для підрахунку калорійності та вмісту окремих харчових продуктів; рівні добового споживання кухонної солі та звичку досоловати їжу, а також рівні тижневого споживання алкоголю. Відповідність добового раціону обстежених нормам здорового харчування оцінювали згідно з Європейськими рекомендаціями з профілактики ССЗ [18] та Наказом МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 р. за такими критеріями: загальна енергетична цінність добового раціону, кількість та співвідношення споживаних білків, жирів (в тому числі насичених жирних кислот (НЖК) і трансненасичених жирних кислот (ТННЖК) і вуглеводів (в тому числі моносахаридів (МС)), кількість споживаних харчових волокон (ХВ), солі та алкогольних напоїв.

Усіма пацієнтками було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол 9 від 22.04.2020) здійснювалося дослідження із дотриманням усіх морально-етичних принципів із урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Отримані дані були проаналізовані з використанням комп'ютерної програми SPSS 19.0 для Windows XP. З урахуванням того, що дані дослідження не відповідали критеріям нормального розподілу (критері-

ям Шапіро — Уїлка), вони подані у вигляді медіани та інтерквартильного інтервалу (Me [25 %; 75 %]). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз даних анкетування свідчить про наявність суттєвих особливостей характеру харчування жінок з АГ та АО порівняно з жінками з АГ та НМТ. Так, у всіх обстежених жінок з АГ в поєднанні з АО (основна група) загальна енергетична цінність добового раціону перевищувала рекомендовані МОЗ України нормативні показники. У той же час у жінок з АГ і НМТ (група порівняння) цей показник знаходився в межах рекомендованих норм МОЗ України щодо здорового харчування. Крім того, енергетична цінність добового раціону була вірогідно більшою в групі жінок з АГ та АО (2782,4 [2214,6; 3118,4] ккал), ніж у жінок з АГ та НМТ (1823,2 [1516,5; 2368,5] ккал), $p < 0,05$. Також жінки з АГ і АО значно відрізнялись від жінок з АГ і НМТ за характером розподілу енергетичної цінності раціону протягом доби. У групі жінок з АГ та АО максимальна енергетична цінність добового раціону припадала у більшості обстежених на вечерю — у 73 % осіб. У групі жінок з АГ та НМТ тільки у 43 % хворих максимальна енергетична цінність добового раціону припадала на вечерю ($p < 0,05$). Також вірогідно більша частина хворих жінок з АГ та АО вживали їжу менш ніж за 3 години до сну (75 % пацієнток) порівняно з жінками з АГ та НМТ (30 % пацієнток, $p < 0,05$).

Вивчення макронутрієнтного складу добового раціону жінок, хворих на АГ, також дозволило виявити вірогідні відмінності залежно від наявності або відсутності АО. Виявлено, що в усіх 100 % жінок з АГ та АО добове споживання жирів перевищувало рекомендовані МОЗ України норми, в той час як у жінок, хворих на АГ з НМТ, споживання жирів було в межах норми. В зв'язку з цим у хворих жінок з АГ та АО виявлено вірогідне підвищення добового споживання жирів (106,8 [87,9; 182,0] г/добу) порівняно з жінками з АГ, але з НМТ (50,5 [38,5; 118,7] г/добу), $p < 0,01$. Крім того, у жінок, хворих на АГ з АО, був вірогідно більшим і внесок жирів у загальну енергетичну цінність добового раціону (34 %, $p < 0,05$) порівняно з жінками з АГ, але з НМТ (22 %).

Споживання НЖК і ТННЖК також було вірогідно більшим в групі жінок з АГ та АО (основна група), ніж в групі жінок з АГ і НМТ (група порівняння). Так, споживання НЖК в основній групі — 38,1 [32,9; 101,2] г/добу, а в групі порівняння — 20,2 [14,5; 40,5] г/добу, $p < 0,01$. Споживання ТННЖК в основній групі — 5,6 [1,5; 18,3] г/добу, а в групі порівняння — 2,2 [1,6; 8,3] г/добу, $p < 0,01$. При цьому внесок НЖК у загальну енергетичну цінність добового раціону був вірогідно більшим у групі жінок з АГ та АО (18 % від загальної енергетичної цінності добового раціону), ніж у групі жінок з АГ та НМТ (10 % від загальної енергетичної цінності добового раціону, $p < 0,05$). Але внесок ТННЖК у загальну енергетичну цінність добового раціону у жінок з АГ та АО (2 % від загальної енергетичної цінності добо-

го раціону) і у жінок з АГ та НМТ (1,5 % від загальної енергетичної цінності добового раціону) вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Встановлено, що споживання НЖК у всіх 100 % жінок з АГ та АО перевищувало європейські норми для здорового харчування (норма < 10 % від загальної енергетичної цінності добового раціону) [18], а споживання ТННЖК перевищувало вказані норми у 85 % жінок з АГ та АО (норма < 1 % від загальної енергетичної цінності добового раціону). На відміну від жінок з АГ та АО, у всіх (100 %) жінок з АГ та НМТ споживання НЖК відповідало європейським рекомендаціям зі здорового харчування ($p < 0,05$ порівняно з жінками з АГ та АО), а споживання ТННЖК перевищувало норми вказаних рекомендацій тільки у 25 % жінок ($p < 0,05$ порівняно з жінками з АГ та АО).

Жінки з АГ та АО споживали вірогідно більше вуглеводів порівняно з жінками з АГ та НМТ: 375,1 [302,4; 447,3] г/добу та 269,2 [211,7; 374,8] г/добу відповідно, $p < 0,05$. І також споживання вуглеводів перевищувало рекомендовані МОЗ України нормативні показники у 75 % жінок з АГ і АО та лише у 19 % жінок з АГ та НМТ ($p < 0,05$). При цьому частка вуглеводів у добовому раціоні жінок, хворих на АГ в поєднанні з АО (54 %), вірогідно не відрізнялась від такої у жінок, хворих на АГ з НМТ (59 %, $p > 0,05$).

Однак жінки основної групи вживали вірогідно більшу кількість МС, ніж жінки групи порівняння: 148,2 [64,2; 291,0] г/добу і 44,2 [31,6; 102,5] г/добу відповідно, $p < 0,01$. Внесок МС у загальну енергетичну цінність у жінок з АГ і АО також був вірогідно вищим (21 % від загальної споживаної енергії, $p < 0,05$), ніж у жінок з АГ та НМТ (10 %). Споживання МС у 100 % жінок з АГ і АО перевищувало європейські нормативи (норма < 10 % від загальної енергетичної цінності добового раціону), в той час як у жінок з АГ та НМТ цей показник знаходився в межах норми.

Добове вживання білків та їх частка в добовому раціоні в групі жінок з АГ в поєднанні з АО і в групі жінок з АГ та НМТ вірогідно не відрізнялись і становили відповідно: 81,2 [57,4; 127,6] г/добу і 12 % та 74,5 [56,6; 132,7] г/добу ($p < 0,05$) і 19 % ($p > 0,05$). При цьому споживання білків у 75 % жінок з АГ в поєднанні з АО та у 60 % жінок з АГ та НМТ дещо перевищувало рекомендовані норми МОЗ України.

Жінки з АГ та АО споживали недостатню кількість ХВ — 28,8 [6,3; 38,4] г/добу. У той же час споживання ХВ у групі жінок з АГ та НМТ було вірогідно більшим ($p < 0,05$) та досягало 39,2 [15,9; 52,5] г/добу, що відповідало європейським нормам здорового харчування.

Групи жінок вірогідно не відрізнялись за рівнем споживання кухонної солі ($p > 0,05$), а також за кількістю осіб, які досоловували їжу (35 % осіб в основній групі та 34 % осіб — у групі порівняння ($p > 0,05$)).

Також жінки, хворі на АГ з АО та НМТ, вірогідно не відрізнялись за кількістю осіб, які споживали алкоголь у помірних дозах (55 та 66 % відповідно, $p > 0,05$). Серед обстежених обох груп не було осіб, які б зловживали алкогольними напоями.

У роботі був проведений кореляційний аналіз між індексом маси тіла (ІМТ) обстежених і показниками, що характеризують енергетичну цінність та макронутрієнтний склад їжі. Встановлено, що ІМТ жінок, хворих на АГ та АО, вірогідно позитивно корелював з калорійністю добового раціону ($R = 0,48$; $p = 0,038$), споживанням жирів ($R = 0,40$; $p = 0,012$) та МС ($R = 0,54$; $p = 0,027$). Вірогідних кореляційних взаємозв'язків між вивченими параметрами харчування та іншими клінічними показниками в обстежених жінок, хворих на АГ з АО та НМТ, не виявлено.

Обговорення

Результати дослідження свідчать, по-перше, про значні порушення норм здорового харчування жінок, хворих на АГ з АО, що виявляються у переважній більшості жінок даної групи (від 73 до 100 %). Особливу увагу привертають такі порушення норм здорового харчування в групі жінок з АГ і АО: перевищення енергетичної цінності добового раціону (у 100 % осіб), переважне вживання їжі у вечірній час (у 73 % осіб), перевищення споживання жирів (у 100 % осіб) та вуглеводів (у 75 % осіб), що спостерігалось на тлі недостатнього споживання ХВ. Крім того, у всіх жінок даної групи виявлялось перевищення споживання НЖК та МС і у 85 % осіб — ТННЖК.

У групі жінок з АГ та НМТ порушення норм здорового харчування було встановлене у вірогідно меншій частині осіб, ніж у групі жінок з АГ та АО. Тільки у 32 % жінок вказаної групи виявлялось переважне вживання їжі у вечірній час, у 25 % жінок — перевищення споживання ТННЖК та у 19 % жінок — перевищення споживання вуглеводів.

По-друге, у результаті роботи встановлена наявність вірогідних відмінностей характеру харчування жінок з АГ і АО порівняно з жінками з АГ, але без ожиріння (з НМТ): вірогідно вища енергетична цінність добового раціону, більша частота вживання їжі у вечірній час, більше споживання жирів (у тому числі НЖК і ТННЖК), вуглеводів (особливо МС) та менше споживання ХВ. Однак частота такого патогенетично важомого фактора для розвитку АГ, як звичка досоловувати їжу, не відрізнялась в групі жінок з АГ та АО і НМТ. Більш того, звичка досоловувати їжу виявлялась не в усіх жінок з АГ, а тільки у порівняно невеликої частини (у 35 % жінок з АГ і АО та у 34 % жінок з АГ і НМТ).

Результати дослідження в цілому підтверджують існуючі дані про роль порушень норм здорового харчування зі значним підвищенням калорійності добового раціону й об'єму їжі в розвитку АО [6, 8, 9].

Виявлені в роботі відмінності характеру харчування жінок з АГ в поєднанні з АО і жінок з АГ без ожиріння (з НМТ) можливо порівняти з опублікованими нами раніше результатами аналогічного дослідження у чоловіків [19]. Але, якщо у чоловіків частота досоловувати їжі виявлялась у більшості осіб, то в обстежених жінок з АГ, як з АО, так і з НМТ, цей фактор ризику розвитку і прогресування АГ виявлявся тільки у меншій частині хворих (приблизно у третини). Встановлена особливість характеру харчування жінок з АГ може вказувати

на існування у значної частини жінок сіль-незалежних механізмів розвитку АГ.

У той же час треба відзначити, що рівень вживання солі дуже важко об'єктивно оцінити, оскільки близько третини споживаної солі надходить з їжею домашнього приготування, а решта — із технологічно обробленими продуктами [6, 18]. Крім того, відчуття солоності їжі є індивідуальним, що потребує додаткового вивчення порогу смакової чутливості до кухонної солі.

Отримані дані також свідчать про те, що важливе значення в розвитку АО в обстежених жінок може мати не тільки підвищення енергетичної цінності добового раціону, більше споживання жирів і вуглеводів, але й, імовірно, зменшення споживання ХВ. Це узгоджується з існуючими даними про важливу протекторну роль ХВ у відношенні розвитку АО [6, 14]. В той же час роль дефіциту ХВ в розвитку АГ потребує подальшого вивчення, оскільки в обстежених у даній роботі жінок з АГ без ожиріння споживання ХВ було в межах європейських норм здорового харчування.

Таким чином, результати роботи можуть мати суттєве значення для з'ясування ролі порушень характеру харчування жінок у розвитку у них як АО, так і АГ, і, крім того, вказують на необхідність оцінки характеру харчування при проведенні заходів щодо дієтичної корекції ожиріння у цієї категорії хворих.

Висновки

1. У групі жінок, хворих на АГ з АО (мешканок України), у переважній більшості осіб (від 73 до 100 %) характер харчування не відповідав рекомендаціям щодо здорового харчування за низкою параметрів: перевищення енергетичної цінності добового раціону з переважним вживанням їжі у вечірній час, перевищення споживання жирів (в тому числі НЖК і ТННЖК), вуглеводів та, серед них, МС на тлі недостатнього споживання ХВ.

2. У групі жінок, хворих на АГ з НМТ (мешканок України), характер харчування не відповідав рекомендаціям щодо здорового харчування тільки у частини осіб, що проявлялось у переважному вживанні їжі у вечірній час (32 % жінок), перевищенні споживання ТННЖК (25 % жінок) і вуглеводів (19 % жінок).

3. В обох групах жінок виявлялась звичка досолювати їжу, але тільки у частини осіб (у 35 % жінок з АГ та АО і у 34 % жінок з АГ та НМТ).

4. Добовий раціон жінок, хворих на АГ з АО, відрізнявся від добового раціону жінок з АГ та НМТ вищою енергетичною цінністю спожитої їжі, більшою частотою вживання їжі у вечірній час, більшим споживанням жирів (у тому числі НЖК і ТННЖК), вуглеводів (особливо МС) та меншим споживанням ХВ, що доцільно враховувати при розробці оптимальних схем корекції дієти в указаних хворих.

Інформація про фінансування. Робота виконана в межах прикладної НДР Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків, Україна) «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з

ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» (№ держреєстрації 0120U000070). Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України. Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Інформація про внесок кожного автора: Коваль С.М. — концепція і дизайн дослідження; Резнік Л.А. — написання тексту; Старченко Т.Г. — збір матеріалів; Пенькова М.Ю. — статистична обробка матеріалів; Милославський Д.К., Мисниченко О.В. — аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020. 16(4). 223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
2. Singh S., Shankar R., Singh G.P. Prevalence and Associated Risk Factors of Hypertension: A Cross-Sectional Study in Urban Varanasi. *Int. J. Hypertens.* 2017. 2017. 5491838. doi: 10.1155/2017/5491838.
3. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland).* 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
4. Shariq O.A., McKenzie T.J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland. Surg.* 2020. 9(1). 80-93. doi: 10.21037/g.2019.12.03.
5. Natsis M., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S., Kotsis V. Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr. Hypertens Rev.* 2020. 16(1). 30-36. doi: 10.2174/1573402115666190415154603.
6. Jiang S.Z., Lu W., Zong X.F., Ruan H.Y., Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp. Ther. Med.* 2016. 12(4). 2395-2399. doi: 10.3892/etm.2016.3667.
7. Aronow W.S. Association of obesity with hypertension. *Ann. Transl. Med.* 2017. 5(17). 350. doi: 10.21037/atm.2017.06.69.
8. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018. 39 (33). 3021-3104. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
9. Serhiyenko V.O., Serhiyenko O.O. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(2). 100-113. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
10. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46-51. Doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
11. Koval S.M., Misnichenko O.V., Penkova M.Yu. Highly sensitive C-reactive protein and its relationship with the peculiarities of hypertension in patients with abdominal obesity. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020. 4. 60-65. doi:10.21856/j-PEP.2020.4.07.

12. Oyekale A.S. Effect of Obesity and Other Risk Factors on Hypertension among Women of Reproductive Age in Ghana: An Instrumental Variable Probit Model. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. 16(23). 4699. doi: 10.3390/ijerph16234699.
13. Nyssen O.P., Perez-Aisa A., Tepes B., Castro-Fernandez M., Kupcinskas J., Jonaitis L., Bujanda L. et al.; Hp-EuReg Investigators. Adverse Event Profile During the Treatment of *Helicobacter pylori*: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Am. J. Gastroenterol*. 2021. 116(6). 1220–1229. doi: 10.14309/ajg.000000000001246.
14. Cohen J.B., Gadde K.M. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep*. 2019. 21(2). 16. doi: 10.1007/s11906-019-0915-1.
15. Pankiv I. The Combination of Obesity With Various Infections As an Interdisciplinary Problem of Modern Clinical Medicine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019. 15 (6). 501-6, doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185413. (in Ukrainian)
16. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K. et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020. 192(31). E875–E891. doi: 10.1503/cmaj.191707.
17. Eckel R.H., Cornier M.A. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Med*. 2014. 12. 115. doi: 10.1186/1741-7015-12-115.
18. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021. 42(34). 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
19. Koval S.M., Reznik L.A., Miloslavskij D.K., Starchenko T.G., Penkova M.Yu. Features of nutrition of men with abdominal obesity and arterial hypertension. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. 4. 66–70. doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.08.

Отримано/Received 17.08.2021

Рецензовано/Revised 03.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

Sergey Koval, MD, PhD, Professor, Head of the Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8699-2324

Riezniak Larisa, MD, PhD, senior research fellow of Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: larisarezniak@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-5200-3447

Starchenko Tetyana, MD, PhD, senior research fellow of Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tatstarchenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1276-3868

Penkova Marina, MD, PhD, research fellow of Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: marinapenkova1971@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4997-5936

Miloslavsky Dmitry, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Mysnychenko Olga, MD, PhD, Research fellow of Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgastelet@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7577-2545

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

Funding information. The work is performed within applied research work of the State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine) "To Develop the Microbiota" (state registration No 0120U000070). NAMS of Ukraine is a funding organization. The authors are fully responsible for the data presented in the article. The authors declare the absence of a conflict of interest and own financial incentive in the preparation of this article.

Contribution of authors: Koval S.M. — conception and design of the study; Riezniak L.A. — writing the article; Starchenko T.G. — collection of the data; Penkova M.Yu. — statistical processing of the data; Miloslavsky D.K., Mysnychenko O.V. — analysis of the data obtained.

S.M. Koval, L.A. Riezniak, T.G. Starchenko, M.Yu. Penkova, D.K. Miloslavsky, O.V. Mysnychenko
State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

Features of nutrition in women with arterial hypertension and abdominal obesity

Abstract. Background. Currently, there is a significant increase in the percentage of women with arterial hypertension (AH) and abdominal obesity (AO), which is largely due to violations of the healthy eating norms. Therefore, the problem of studying the nutritional characteristics of women with AH in combination with AO requires further research. The study was aimed to investigate the nutritional characteristics of female patients (residents of Ukraine) with arterial hypertension and abdominal obesity. **Materials and methods.** We examined 75 female patients (residents of Ukraine) with AH stage II, 2–3 degrees, aged from 40 to 59 years (40 women with AO (I–II degrees) and 35 women with normal body weight (NBW)). All patients underwent a routine examination. The peculiarities of the nutrition of the patients were analyzed using the questionnaire "Diary of daily nutrition". The data obtained were analyzed using the SPSS 19 computer program for Windows XP. **Results.** In the group of women with AH and AO, in the vast majority of individuals (73–100 %), the diet did not meet

the recommendations of a healthy diet. In the group of women with AH and NBW, the dietary pattern did not meet the recommendations of a healthy diet only in one-third of the individuals. The daily diet of women with AH and AO differed from that of women with AH and NBW by a significantly higher energy value of food, a higher frequency of meals in the evening, a higher intake of fats (including saturated fatty acids and trans-unsaturated fatty acids), carbohydrates (especially monosaccharides), and less dietary fiber intake. In both groups of women, the habit of adding salt to food was revealed, but only in the third of the individuals. **Conclusions.** Significant violations of the healthy eating norms were found in women with AH, which were much more pronounced in women with AO that must be taken into account when developing optimal schemes for correcting the diet in these patients.

Keywords: arterial hypertension; abdominal obesity; women; the nature of nutrition

Пасечко Н.В., Крицький Т.І., Кадубець С.В., Наумова У.В., Наумова Л.В.
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Первинний гіпотиреоз як предиктор розвитку гіпогонадізму

Резюме. Актуальність. Спосіб життя людини істотно впливає на її здоров'я та репродуктивні функції. Наявність гіпотиреозу негативно відображається на самопочутті, активності й репродуктивному статусі. **Мета** даного дослідження — оцінити гормональний статус, метаболічні й антропометричні показники в чоловіків активного репродуктивного віку з первинним гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Проведений порівняльний аналіз гормональних, антропометричних і метаболічних показників у 60 чоловіків з гіпотиреозом (основна група) і 25 чоловіків без гіпотиреозу й інших хронічних соматичних захворювань (контрольна група). Середній вік випробовуваних осіб становив $42,4 \pm 2,7$ року. **Результати.** У чоловіків з гіпотиреозом рівень тестостерону у крові виявився вірогідно нижчим порівняно з чоловіками контрольної групи. При цьому вміст тестостерону в групі осіб з гіпотиреозом не досягав нижньої межі нормальних значень (12 нмоль/л), і, отже, андрогенний дефіцит був виражений у відносно помірній формі. Результати дослідження вказують на вірогідне підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону у хворих на гіпотиреоз порівняно з чоловіками контрольної групи. Водночас вміст лютеїнізуючого гормону, естрадіолу і кортизолу в чоловіків з гіпотиреозом не відрізнявся від аналогічних показників контрольної групи. **Висновки.** У чоловіків з гіпотиреозом встановлені зміни гормонального статусу, що проявляються зниженням вмісту тестостерону та підвищенням рівня фолікулостимулюючого гормону у крові. При цьому не встановлено вплив гіпотиреозу на рівень інших гормонів у крові (лютеїнізуючого, естрадіолу, кортизолу). Гіпотиреоз у чоловіків супроводжується змінами ліпідного обміну (підвищенням у крові вмісту загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності).

Ключові слова: гіпотиреоз; гіпогонадізм; тестостерон; гормональний статус; чоловіки

Вступ

Спосіб життя людини істотно впливає на її здоров'я та репродуктивні функції. Наявність гіпотиреозу негативно відображається на самопочутті, активності та репродуктивному статусі [1, 2]. Гіпотиреоз часто супроводжується дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом 2-го типу, остеоартритом, зниженням фертильності й іншими станами [3]. Негативний вплив гіпотиреозу на репродуктивну функцію чоловіків застосовує на особливу увагу. Зростаючий інтерес до цієї

проблеми певною мірою обумовлений тим фактом, що такий зв'язок може бути однією з причин чоловічого безпліддя. Відомо про широкий спектр впливу гіпотиреозу на фертильність [4].

Вивчені декілька шляхів, що пов'язують метаболічні порушення в чоловіків з гіпотиреозом зі змінами найважливіших потенційних маркерів чоловічої фертильності, зокрема параметрами спермограми або профілю репродуктивних гормонів [5, 6]. Дослідження останніх років чітко показують вплив гіпотиреозу на профіль репродуктивних гормонів у чоловіків, що

насамперед характеризується зниженням рівня тестостерону і сексзв'язуючого глобуліну в периферичній крові [7].

Порушення в ендокринній системі чоловіків з гіпотиреозом сприяють розвитку гіпогонадізму і послабленню фертильності внаслідок очевидного зв'язку репродуктивних гормонів і сперматогенезу [8].

Попри інтерес до проблеми, окремі аспекти взаємозв'язку гіпотиреозу, гормонального статусу і гіпогонадізму в чоловіків залишаються практично невивченими. У зв'язку з цим можна згадати популяційну роботу, яка показує чіткий зворотний зв'язок між рівнем тестостерону у крові і компонентами метаболічного синдрому в чоловіків [9].

Тому важливо встановити, чи супроводжується гіпотиреоз андрогенним дефіцитом і змінами функціональної активності системи «гіпофіз — гонади» як чинниками ризику гіпогонадізму і субфертильності в чоловіків.

Метою даного дослідження було оцінити гормональний статус, метаболічні й антропометричні показники в чоловіків активного репродуктивного віку з первинним гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Проведений порівняльний аналіз гормональних, антропометричних і метаболічних показників у 60 чоловіків з гіпотиреозом (основна група) і 25 чоловіків без гіпотиреозу й інших хронічних соматичних захворювань (контрольна група). Середній вік випробовуваних осіб становив $42,4 \pm 2,7$ року. Всі чоловіки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У всіх досліджуваних осіб проводили забір периферичної крові в уранішні години натщесерце. У сироватці крові визначали рівень тиреотропного

гормону (ТТГ), тестостерону, естрадіолу, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і кортизолу імуноферментним методом. У тих же зразках мікрометодом імуноферментного аналізу визначали загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали шляхом розрахунку, з використанням формули Фрідевальда.

Всіма пацієнтами було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (протокол 64 від 22.04.2020) виконувалося дослідження з дотриманням усіх морально-етичних принципів із урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета комп'ютерних програм Statistica 10.0. Використовували однофакторний дисперсійний аналіз. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався за 0,05.

Результати

Антропометричні, гормональні та метаболічні показники в чоловіків з гіпотиреозом надані в табл. 1.

Обидві досліджувані групи чоловіків не відрізнялися за віком, однак відмінності спостерігалися за показником індексу маси тіла (ІМТ), який був вірогідно вищим в осіб з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою. При цьому середні значення ІМТ у групі чоловіків з гіпотиреозом не потрапляло до діапазону значень, встановлених для ожиріння. Вміст ХС ЛПВЩ у крові чоловіків обох груп перебував у межах норми і не

Таблиця 1. Антропометричні, гормональні та метаболічні показники в чоловіків з гіпотиреозом

Показники	Чоловіки з гіпотиреозом, n = 60	Контрольна група, n = 25
Вік, роки	$42,4 \pm 2,7$	$39,8 \pm 1,7$
ІМТ, кг/м ²	$28,3 \pm 0,8^*$	$23,7 \pm 0,6$
ЛГ, мМО/мл	$3,67 \pm 0,22$	$3,68 \pm 0,28$
ФСГ, мМО/мл	$6,31 \pm 0,89^*$	$4,16 \pm 0,38$
Тестостерон, нмоль/л	$19,02 \pm 1,14^*$	$25,83 \pm 1,27$
Естрадіол, нмоль/л	$0,165 \pm 0,080$	$0,179 \pm 0,080$
Кортизол, нмоль/л	$419,64 \pm 31,07$	$472,11 \pm 26,87$
ТТГ, мкМО/мл	$7,08 \pm 0,18^*$	$1,86 \pm 0,14$
ЗХС, ммоль/л	$5,34 \pm 0,16^*$	$4,57 \pm 0,11$
ТГ, ммоль/л	$0,86 \pm 0,08$	$0,76 \pm 0,06$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,47 \pm 0,07$	$1,52 \pm 0,08$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,21 \pm 0,16^*$	$2,39 \pm 0,14$

Примітка: * — вірогідність відмінностей з контрольною групою.

відрізнявся між групами, проте в осіб з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою вірогідно були збільшені рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ.

У чоловіків з гіпотиреозом рівень тестостерону у крові виявився вірогідно нижчим порівняно з чоловіками контрольної групи. При цьому вміст тестостерону в групі осіб з гіпотиреозом не досягав нижньої межі нормальних значень (12 нмоль/л), і, отже, андрогенний дефіцит був виражений у відносно помірній формі.

Результати дослідження вказують на вірогідне підвищення рівня ФСГ у хворих на гіпотиреоз порівняно з чоловіками контрольної групи. Водночас вміст ЛГ, естрадіолу та кортизолу в чоловіків з гіпотиреозом не відрізнявся від аналогічних показників контрольної групи.

З огляду на те, що система «гіпофіз — гонади» перебуває в тісній взаємодії з гіпофізарно-тиреоїдною і гіпофізарно-адреналовою системами, в чоловіків з гіпотиреозом був вивчений вміст кортизолу. При цьому не було виявлено вірогідних відмінностей у рівні кортизолу в усіх обстежених. Отже, функціональні резерви і компенсаторні механізми ендокринної системи в чоловіків з гіпотиреозом практично повністю зберігаються.

Обговорення

Відомо, що щитоподібна залоза як орган внутрішньої секреції бере участь у регуляції репродуктивної функції. Гіпогонадізм при гіпотиреозі також може бути обумовлений підвищеною ароматизацією андрогенів в естрогени жировою тканиною і зменшенням співвідношення тестостерон/естрадіол, що призводить до пригнічення секреції ЛГ гіпофізом і зниження продукції тестостерону статевими залозами [10].

У проведеному нами дослідженні не виявлено зниження рівня ЛГ у чоловіків з гіпотиреозом, хоча такий феномен спостерігався в осіб з ожирінням [11]. З іншого боку, надмірна продукція лептину адипоцитами при гіпотиреозі може призвести до вторинного гіпогонадізму через безпосереднє пригнічення синтезу тестостерону клітинами Лейдига [12].

В нашій роботі було виявлено вірогідне збільшення рівня ФСГ у групі чоловіків з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою. Оскільки ФСГ є необхідним для перебігу нормального сперматогенезу, збільшення його рівня у крові в чоловіків з гіпотиреозом свідчить про послаблення функції сім'яників і компенсаторне підвищення гіпофізарної активності за принципом негативного зворотного зв'язку для відновлення гомеостазу [13].

Загалом, отримані результати порівняно з даними літератури [14, 15] переконливо свідчать про зв'язок гіпотиреозу зі змінами в гормональному балансі в чоловіків, що є чинником ризику гіпогонадізму, зниженої сексуальності й ослабленого сперматогенезу. З огляду на значну поширеність гіпотиреозу, поєднання гіпогонадізму, сексуальної дисфункції й олігоспермії може призводити до послаблення чоловічої фертильності на популяційному рівні [16, 17].

Висновки

У чоловіків з гіпотиреозом встановлені зміни гормонального статусу, що проявляються зниженням вмісту тестостерону і підвищенням рівня фолікулоstimулюючого гормону у крові.

При цьому не встановлений вплив гіпотиреозу на рівень інших гормонів у крові (лютеїнізуючого, естрадіолу, кортизолу).

Гіпотиреоз у чоловіків супроводжується змінами ліпідного обміну (підвищенням у крові вмісту загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності).

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

Внесок кожного з авторів в роботу над статтею: *Пасечко Н.В.* — концепція та дизайн дослідження, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; *Крицький Т.І.* — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; *Кадубець С.В., Наумова У.В., Наумова Л.В.* — аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Список літератури

1. Wagner M.S., Wajner S.M., Maia A.L. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J. Endocrinol.* 2008. № 199. P. 351-365. doi: 10.1677/JOE-08-0218.
2. Krassas G.E., Poppe K., Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010. № 31. P. 702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
3. Voloshyna L., Doholich O., Sithinska I. Hypothyroidism — a special comorbidity factor in patients with osteoarthritis: clinical, pathophysiological and prognostic aspects. *Georgian Med. News.* 2017. № 272. P. 53-59.
4. Verma I., Sood R., Juneja S., Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *International Journal of Applied and Basic Medical Research.* 2012. № 2(1). P. 17-19. doi: 10.4103/2229-516x.96795.
5. Krajewska-Kulak E., Sengupta P. Thyroid Function in Male Infertility. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2013. № 4. P. 174. doi: 10.3389/fendo.2013.00174.
6. Krassas G.E., Papadopoulou F., Tziomalos K., Zeginiadou T., Pontikides N. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: A prospective, controlled study. *Thyroid.* 2008. № 18. P. 1255-1259. doi: 10.1089/thy.2008.0257.
7. Singh R., Hamada A.J., Agarwal A. Thyroid hormones in male reproduction and fertility. *Open Reprod. Sci. J.* 2011. № 3. P. 98-104. doi: 10.2174/1874255601103010098.
8. Ajayi A.F., Akhigbe R.E., Ajayi L.O. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in thyroid dysfunction. *West Indian Med. J.* 2013. № 62. P. 835-838. doi: 10.7727/wimj.2013.038.
9. Aggerholm A.S., Thulstrup A.M., Toft G., Ramlau-Hansen C.H., Bonde J.P. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil. Steril.* 2008. № 90. P. 619-626.
10. Rambhatla A., Mills J.N., Rajfer J. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Rev. Urol.* 2016. № 18(2). P. 66-72. doi: 10.3909/riu0711.

11. Jensen T.K., Andersson A.M., Jørgensen N., Andersen A.G., Carlsen E., Petersen J.H., Skakkebaek N.E. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil. Steril.* 2004. № 82. P. 863-870.
12. Livingston M., Kalansooriya A., Hartland A.J., Ramachandran S., Heald A. Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check — A review. *Int. J. Clin. Pract.* 2017. № 71(11). P. e12995. doi: 10.1111/ijcp.12995.
13. Nieschlag E., Simoni M., Gromoll J., Weinbauer G.F. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspects. *Clin. Endocrinol.* 1999. № 51. P. 139-146.
14. British Society of Sexual Medicine. Guidelines of the management of sexual problems in men: the role of androgens. 2010. P. 1-12. https://www.endocrinology.org/media/1454/10-12-01_uk-guidelines-androgens-male.pdf. Accessed June 21, 2017.
15. Pye S.R., Huhtaniemi J.D., Finn D.M. et al., EMAS Study Group. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014. № 99. P. 1357-1366.
16. Luchitsky Ye.V. Hypogonadism induced by the administration of anabolic steroids. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019. № 15(3). P. 78-82. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172112.
17. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. № 2. P. 46-51. doi 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

Отримано/Received 05.07.2021

Рецензовано/Revised 04.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2021 ■

Information about authors

N.V. Pasyechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

T.I. Krytskiy, PhD, Assistant at the Department of internal medicine 1, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: krytskiy_t@ukr.net, phone: +38 (098) 091 36 88; <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

S.V. Kadubets, 6th year student of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomia2208@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>

U.V. Naumova, 2nd year student of State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: naumova_uv@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1578-5600>

L.V. Naumova, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: Naumova@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

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. Pasyechko N.V. — conception and design of the study, critical review, final approval of the article; Krytskiy T.Y. — collection of the material, analysis and interpretation of the data, writing the article; Kadubets S.V., Naumova U.V., Naumova L.V. — analysis and interpretation of the data, writing the article.

N.V. Pasyechko, T.Y. Krytskiy, S.V. Kadubets, U.V. Naumova, L.V. Naumova
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Primary hypothyroidism as a predictor of the hypogonadism development

Abstract. Background. Human lifestyle significantly affects human health and reproductive functions. The presence of hypothyroidism negatively impacts the health, activity, and reproductive status. This study was aimed to assess hormonal status, metabolic and anthropometric parameters in men of active reproductive age with primary hypothyroidism. **Materials and methods.** Totally 60 males with primary hypothyroidism were included in the study. A comparative analysis of hormonal, anthropometric, and metabolic parameters in 60 men with hypothyroidism (basic group) and 25 men without hypothyroidism and other chronic somatic diseases (control group) was performed. The mean age of the subjects was 42.4 ± 2.7 years. **Results.** It has been established that hypothyroidism was accompanied by an increase in serum concentrations of cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in comparison with control group (25 men without hypothyroidism) indicating metabolic disturbance. The data shows the significant effect of hypothyroidism

on testosterone and follicle-stimulating hormone (FSH) serum concentration but not on luteinizing hormone, estradiol levels. Patients with hypothyroidism had lower circulating testosterone and higher FSH level in comparison with the controls. The reproductive hormone changes in men with hypothyroidism can result in deleterious effects on sexual functions including erectile dysfunction, reduced libido, and alteration in spermatogenesis. **Conclusions.** In men with hypothyroidism, changes in hormonal status have been found, which manifested in a decrease in testosterone and an increase in the blood level of follicle-stimulating hormone. The effect of hypothyroidism on the blood level of other hormones (luteinizing, estradiol, cortisol) has not been established. Hypothyroidism in men is accompanied by changes in lipid metabolism (increased levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol). **Keywords:** hypothyroidism; hypogonadism; testosterone; hormonal status; males

УДК 617.586:616.462

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243213>

Холиков А.Ю., Урманова Ю.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Е.Х. Туракулова Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан
Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек

Резюме. Актуальность. Главными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются сахарный диабет, анемия, микроальбуминурия, протеинурия, азотемия, гиперлипидемия, ожирение, курение, отсутствие физической активности, а нетрадиционными факторами — метаболические и гемодинамические нарушения. Сочетанное влияние сахарного диабета и почечной недостаточности увеличивает риск ССЗ и подтверждает худший прогноз выживаемости этих пациентов по сравнению с населением в целом. **Цель исследования** — изучить изменения параметров церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих программный гемодиализ. **Материалы и методы.** За период с 1 января 2019 по 1 июня 2021 г. осмотрено и обследовано 117 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с хронической почечной недостаточностью V ст. на программном гемодиализе. Из них женщин было 58, мужчин — 59. Средний возраст мужчин составил $67,0 \pm 4,2$ года, женщин — $64,0 \pm 5,6$ года. 20 больных соответствующего возраста составили группу контроля. Число сеансов гемодиализа у пациентов варьировало от двух до 162. Всем пациентам выполнялись исследования, включавшие общеклинические биохимические, гормональные исследования крови, доплерографию магистральных артерий головы. **Результаты.** По мере возрастания степени ишемии мозга уменьшалась линейная скорость кровотока (ЛСК) во всех магистральных артериях головы: общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, позвоночной артерии с обеих сторон ($p < 0,05$). При этом отличия в ЛСК от здоровых лиц были достоверными. Наиболее часто стеноз просвета магистральных сосудов головы встречался у больных третьей группы с диабетической нефропатией V стадии и хронической ишемией мозга III степени, при этом у них чаще всего наблюдалось множественное стенозирование сосудов. **Выводы.** Допплерография магистральных артерий головы является информативным методом для определения прогноза ишемии головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. Линейная скорость кровотока была сниженной во всех группах больных с сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. **Ключевые слова:** сахарный диабет; хроническая болезнь почек; церебральная гемодинамика; линейная скорость кровотока

Введение

Сахарный диабет (СД) — заболевание, которое сопровождает человека на протяжении длительного периода времени. Наибольшая опасность СД, безусловно, связана с осложнениями, развивающимися благодаря его повреждающему воздействию на сосуды, в частности, с диабетической нефропатией (ДН), которая развивается приблизительно у 20,1 % пациентов

с СД 1-го типа и 6,3 % пациентов с СД 2-го типа [1]. У больных СД 2-го типа диабетическая нефропатия занимает третье место среди причин смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических патологий [2]. Существует множество механизмов повреждающего действия различных факторов, которые играют ключевую роль в развитии патологии почек в условиях СД [3].

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

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

For correspondence: Yulduz Urmanova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, pediatrics endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Bagishamal st., 223, Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

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

ДН является главной причиной хронической болезни почек (ХБП) и ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности [4]. ДН признана основным микрососудистым осложнением СД 2-го типа, а ее распространенность возрастает, по данным многих исследований [5–7]. При ДН происходит утолщение базальной мембраны клубочка, а в мезангиуме возрастает количество веществ, подобных базальной мембране [1]. В конечном итоге клиническая картина ДН состоит из необратимой стойкой протеинурии, прогрессирующего снижения функции почек, постепенного повышения уровня креатинина в сыворотке [8].

Главными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются СД, анемия, микроальбуминурия, протеинурия, азотемия, гиперлипидемия, ожирение, курение, отсутствие физической активности, а нетрадиционными факторами — метаболические и гемодинамические нарушения. Сочетанное влияние СД и почечной недостаточности увеличивает риск ССЗ и подтверждает худший прогноз выживаемости этих пациентов по сравнению с населением в целом [9, 10].

Установлено, что увеличение индекса пульсации внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии может отражать микроангиопатические изменения сосудов головного мозга у пациентов с СД [11]. Церебральная микроангиопатия широко распространена у пациентов с СД 2-го типа. Эти церебральные сосудистые изменения коррелируют с продолжительностью СД, параметрами воспаления и протеинурией [12]. СД 2-го типа связан с повышенным риском эндотелиальной дисфункции и микрососудистых осложнений с нарушением ауторегуляции тканевой перфузии. И микрососудистые заболевания, и вегетативная сердечно-сосудистая нейропатия могут влиять на ауторегуляцию головного мозга. Дисфункция динамической церебральной ауторегуляции у пациентов с СД 2-го типа, по-видимому, является ранним проявлением микрососудистого заболевания до клинического проявления диабетической нефропатии, ретинопатии или сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии [13]. У пациентов с гипергликемией средняя скорость потока и систолическая скорость в средней мозговой артерии выше, чем при нормогликемии, что, вероятно, было связано с вазоконстрикцией и гиперволемией [14].

Возрастает интерес к применению общих инструментов раннего выявления цереброваскулярных осложнений путем оценки магистральных артерий головы при широком спектре заболеваний и различных состояниях. Однако при ДН таких исследований недостаточно [15]. В литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные изучению церебральной гемодинамики у больных, страдающих ХБП и получающих гемодиализ. Все вышеуказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить изменения параметров церебральной гемодинамики у больных с сахарным диабетом 2-го типа, получающих программный гемодиализ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 117 пациентов (58 женщин и 59 мужчин), страдающих СД 2-го типа, с хронической почечной недостаточностью (ХПН) V ст. на программном гемодиализе за период с 1 января 2019 по 1 июня 2021 г. Средний возраст мужчин составил $67,0 \pm 4,2$ года, женщин — $64,0 \pm 5,6$ года. 20 больных соответствующего возраста составили группу контроля. Число сеансов гемодиализа у пациентов варьировало от двух до 162.

Всем 117 пациентам выполнялись все исследования, включавшие общеклинические (общий анализ крови, анализ мочи — общий и по Нечипоренко), биохимические (сахар крови, гликемический профиль, гликированный гемоглобин — HbA_{1c} , мочевины, креатинин, электролиты крови, липидный спектр, коагулограмма), гормональные исследования крови (С-пептид, инсулин), инструментальные (электрокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов, доплерография магистральных артерий головы).

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) измерялась с помощью ультразвукографии в В-режиме у 36 пациентов. Локализованное утолщение диагностировано при $ТИМ \geq 0,9$ мм.

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом Ташкентского педиатрического медицинского института (Республика Узбекистан) (протокол № 3 от 19.05.2020 г.). Все участники получали подробную информацию о проведенном исследовании и давали письменное информированное согласие на участие.

Статистические расчеты проведены в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2007 и Statistica version 6.0, 2003. Полученные данные отражены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение вариационного ряда, m — стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна — Уитни и Стьюдента.

Результаты

В табл. 1 показано распределение пациентов по полу и возрасту. Как видно из табл. 1, преобладали пациенты в возрастной категории от 60 до 74 лет как среди мужчин, так и среди женщин — 25 и 30 соответственно.

По степени хронической ишемии мозга (ХИМ) больные были разделены на 3 группы: первая группа — 43 (36,7 %) больных с диабетической нефропатией V стадии с ХИМ I степени; вторая группа — 42 (35,8 %) больных с диабетической нефропатией V стадии с ХИМ II степени; третья группа — 32 (27,4 %) больных с диабетической нефропатией V стадии с ХИМ III степени.

Из указанных групп церебральная гемодинамика была исследована у 36 человек, то есть по 12 пациентов в каждой группе. В табл. 2 показан сравнительный анализ линейной скорости кровотока в магистральных артериях головы (МАГ) по группам. Как видно из табл. 2, по мере возрастания степени ишемии мозга уменьша-

лась и линейная скорость кровотока (ЛСК) во всех магистральных артериях головы: общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной артерии (ПА) с обеих сторон ($p < 0,05$). При этом отличия в ЛСК от здоровых лиц были достоверными.

В табл. 3 приведен сравнительный анализ показателей доплерографии магистральных артерий головы по группам больных.

Как видно из табл. 3, наиболее часто стеноз просвета сосудов МАГ встречался у больных третьей группы, при этом у них чаще всего наблюдалось множественное стенозирование сосудов.

Таким образом, все приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости использования оценки церебральной гемодинамики у больных СД 2-го типа с ХБП для разработки мер профилактики развития инсульта у пациентов на программном гемодиализе.

Обсуждение

СД сопровождается развитием осложнений со стороны глаз, нервной системы, сердца, почек и других внутренних органов. Среди причин, приводящих к

развитию этих осложнений, большое значение имеют нарушения микроциркуляции. В экспериментальных и клинических исследованиях показана роль сосудистых расстройств в развитии функциональных и морфологических изменений в этих органах и то, что микроциркуляторные нарушения могут предшествовать появлению клинических симптомов [16, 17].

В проведенном исследовании показано изменение интракраниального мозгового кровотока у больных СД. Кроме того, выявлена ассоциация между диабетической нефропатией и состоянием кровотока в сосудах головного мозга, что может отражать системность поражения микроциркуляторного звена при этом заболевании [18]. В то же время связь между состоянием сосудов почек и интракраниального микроциркуляторного русла более четко прослеживается у больных с длительным течением СД и недостаточным контролем уровня глюкозы. На ранних стадиях СД связь между изменениями сосудов почек и микроциркуляторной системой головного мозга менее выражена, что позволяет говорить о наличии определенного порогового уровня, который, по всей видимости, определяется продолжи-

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Число мужчин, n (%)	Число женщин, n (%)
18–44 (молодой возраст)	11 (20,0)	10 (16,1)
45–59 (средний возраст)	21 (38,2)	16 (25,8)
60–74 (пожилой возраст)	25 (45,4)	30 (48,4)
75 и старше (старческий возраст)	2 (3,6)	2 (3,2)
Всего: n = 117	59 (50,43)	58 (49,57)

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей доплерографии магистральных артерий головы в группах сравнения

Показатели	Группы больных			
	Первая группа, n = 12	Вторая группа, n = 12	Третья группа, n = 12	Здоровые лица, n = 20
ЛСК в ОСА справа, см/с	59,8 ± 2,1*	44,3 ± 1,7*	37,3 ± 1,7**	138,0 ± 12,1
ЛСК в ОСА слева, см/с	58,4 ± 2,4*	46,2 ± 0,7*	35,3 ± 1,4**	136,0 ± 15,6
ЛСК в ВСА справа, см/с	23,5 ± 4,1*	20,2 ± 2,1*	18,7 ± 1,2**	88,0 ± 8,2
ЛСК в ВСА слева, см/с	28,2 ± 1,2*	26,1 ± 3,4*	17,3 ± 1,4**	89,0 ± 7,9
ЛСК в ПА справа, см/с	26,1 ± 1,6*	22,5 ± 2,7*	18,3 ± 1,3**	39,0 ± 5,2
ЛСК в ПА слева, см/с	25,9 ± 1,4*	24,9 ± 1,7*	18,5 ± 2,2**	38,0 ± 1,6

Примечание: достоверность различий с контрольной группой: * — $p < 0,05$, ** — $< 0,001$.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей доплерографии магистральных артерий головы по группам больных

Показатели	Группы больных		
	Первая группа, n = 12	Вторая группа, n = 12	Третья группа, n = 12
Стеноз ОСА справа	2 (16,6)	3 (25)	5 (41,7)
Стеноз ОСА слева	–	2 (16,6)	6 (50)
Стеноз ВСА справа	1 (8,3)	–	1 (8,3)
Стеноз ВСА слева	–	1 (8,3)	3 (25)
Стеноз ПА справа	4 (33,3)	6 (50)	2 (16,6)
Стеноз ПА слева	1 (8,3)	3 (25)	2 (16,6)

тельностью и степенью компенсации СД. После достижения этого уровня патологические процессы в сосудах головного мозга и почек начинают протекать более синхронно [19]. Также одной из причин отсутствия параллелизма между изменениями в сосудах почек и головного мозга на ранних этапах заболевания могут быть различия в утилизации глюкозы в микроциркуляторном русле [20].

В основе этих изменений лежит сочетанное нарушение метаболических и миогенных механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, что может являться предпосылкой для формирования сосудистой мозговой недостаточности. Большое значение для прогнозирования риска развития сосудистых осложнений имеет состояние сосудистого русла.

При СД описаны кардиоренальный, кардиоретинальный и ретино-ренальный синдромы. Имеются также указания, что церебральные сосудистые осложнения при СД могут отражать генерализованную сосудистую дисфункцию и сочетаться с изменениями в почках.

Выводы

Допплерография магистральных артерий головы является информативным методом для прогноза ишемии головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек.

Линейная скорость кровотока была сниженной во всех группах больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек.

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

Список литературы

1. Rossing P., Persson F., Frimodt-Møller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol. Ther.* 2018, Apr. Suppl. 1. S31-S37. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.007. PMID: 29606261.
2. Zhang X., Lerman L.O. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl. Res.* 2017, May. 183. 14-25. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.004.
3. Sen S., Chakraborty R. Treatment and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Its Complication: Advanced Approaches. *Mini Rev. Med. Chem.* 2015. 15(14). 1132-3. doi: 10.2174/138955751514151006154616.
4. Magee C., Grieve D.J., Watson C.J., Brazil D.P. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017, Dec. 31(5-6). 579-592. doi: 10.1007/s10557-017-6755-9.
5. Sifuentes-Franco S., Padilla-Tejeda D.E., Carrillo-Ibarra S., Miranda-Díaz A.G. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *Int. J. Endocrinol.* 2018. 1875-870. <https://doi.org/10.1155/2018/1875870>
6. Komici K., Femminella G.D., de Lucia C., Cannavo A., Ben-civenga L., Corbi G., Leosco D. et al. Predisposing factors to heart failure in diabetic nephropathy: a look at the sympathetic nervous system hyperactivity. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2019, Mar. 31(3). 321-330. doi: 10.1007/s40520-018-0973-2.

7. Vasilkova O.N., Mokhort T.V., Naumenko E.P., Korotayeva L.E., Filiptsova N.A. Insulin-like growth factor-1 and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019. 15(1). 3-9. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158685 (in Russian).

8. Cao W., Li A., Wang L., Zhou Z., Su Z., Bin W., Wilcox C.S., Hou F.F. A salt-induced reno-cerebral reflex activates renin-angiotensin systems and promotes CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 26. 1619-1633. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050518>.

9. Zhang H., Yang Y., Wang Y., Wang B., Li R. Renal-protective effect of thalidomide in streptozotocin-induced diabetic rats through anti-inflammatory pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018, Jan. 9. 12. 89-98. doi: 10.2147/DDDT.S149298.

10. Fan F., Yang J., Xu Y., Guan S. MiR-539 Targets MMP-9 to Regulate the Permeability of Blood-Brain Barrier in Ischemia/Reperfusion Injury of Brain. *Neurochem. Res.* 2018, Dec. 43(12). 2260-2267. doi: 10.1007/s11064-018-2646-0.

11. Wolke C., Teumer A., Endlich K., Endlich N., Rettig R., Stracke S., Fiene B. et al. Serum protease activity in chronic kidney disease patients: The GANI_MED renal cohort. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2017, Mar. 242(5). 554-563. doi: 10.1177/1535370216684040.

12. Jha J.C., Banal C., Chow B.S., Cooper M.E., Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid. Redox. Signal.* 2016, Oct. 20. 25(12). 657-684. doi: 10.1089/ars.2016.6664.

13. Acharya N.K., Qi X., Goldwaser E.L., Godsey G.A., Wu H., Kosciuk M.C., Freeman T.A. et al. Retinal pathology is associated with increased blood-retina barrier permeability in a diabetic and hypercholesterolaemic pig model: Beneficial effects of the LpPLA₂ inhibitor Darapladib. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2017, May. 14(3). 200-213. doi: 10.1177/1479164116683149.

14. Sagoo M.K., Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol. Biol.* 2020. 2067. 3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8_1. PMID: 31701441.

15. John S. Complication in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab. Syndr.* 2016, Oct.-Dec. 10(4). 247-249. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.005. Epub. 2016, Jun. 18. PMID: 27389078.

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

17. Zhang J., Liu J., Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2018, Jan. 64(1). 85-92. doi: 10.1590/1806-9282.64.01.85.

18. Kawanami D., Matoba K., Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy. *Histol. Histopathol.* 2016, Oct. 31(10). 1059-67. doi: 10.14670/HH-11-777.

19. Kitada M., Ogura Y., Monno I., Koya D. A Low-Protein Diet for Diabetic Kidney Disease: Its Effect and Molecular Mechanism, an Approach from Animal Studies. *Nutrients.* 2018. 10(5). 544. doi: 10.3390/nu10050544.

20. Tziomalos K., Athyros V.G. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev. Diabet. Stud.* 2015. 12(1-2). 110-8. doi: 10.1900/RDS.2015.12.110.

Получено/Received 30.07.2021

Рецензировано/Revised 02.09.2021

Принято в печать/Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

Alisher Kholikov, MD, hemodialysis Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan; contact phone: +099871-2622702. Yulduz Urmanova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, pediatrics endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9776-053X>

A. Yu. Kholikov, Yu. M. Urmanova

Tarakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Cerebral hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Abstract. Background. The main risk factors for cardiovascular diseases (CVD) are diabetes mellitus, anemia, microalbuminuria, proteinuria, azotemia, hyperlipidemia, obesity, smoking, lack of physical activity, and non-traditional factors are metabolic and hemodynamic disorders. The combined effect of diabetes mellitus and renal insufficiency increases the risk of CVD and confirms the worse survival prognosis of these patients compared to the general population. The study was **aimed** to study changes in the parameters of cerebral hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus receiving programmed hemodialysis. **Materials and methods.** During the period from January 1, 2019 to June 1, 2021, 117 patients suffering from type 2 diabetes mellitus with chronic renal failure stage V on programmed hemodialysis were examined and observed. Of these, there were 58 women and 59 men. The average age of men was 67.0 ± 4.2 years, women — 64.0 ± 5.6 years. Twenty patients of the matched age formed the control group. The number of hemodialysis sessions in patients ranged from 2 to 162. All patients underwent examinations that included general

clinical, biochemical, hormonal blood tests, Dopplerography of the main arteries of the head. **Results.** With the increasing degree of cerebral ischemia, the linear velocity of blood flow (LBFV) decreased in all the main arteries of the head: the common carotid artery, the internal carotid artery, the vertebral artery on both sides ($p < 0.05$). At the same time, the differences in the LBFV from healthy individuals were significant. The stenosis of the lumen of the main vessels of the head occurred mostly in patients of the third group with stage V diabetic nephropathy and grade III chronic cerebral ischemia, while they most often had multiple vascular stenosis. **Conclusions.** Dopplerography of the main arteries of the head is an informative method for determining the prognosis of cerebral ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Linear blood flow velocity was reduced in all groups of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease.

Keywords: diabetes mellitus; chronic kidney disease; cerebral hemodynamics; linear blood flow velocity

Холіков А.Ю., Урманова Ю.М.

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології імені акад. Й.Х. Туракулова МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент, Республіка Узбекистан
Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Стан церебральної гемодинаміки в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і хронічною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Головними факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) є цукровий діабет, анемія, мікроальбумінурія, протеїнурія, азотемія, гіперліпідемія, ожиріння, куріння, відсутність фізичної активності, а нетрадиційними факторами — метаболічні та гемодинамічні порушення. Одночасний вплив цукрового діабету і ниркової недостатності збільшує ризик ССЗ і підтверджує незадовільний прогноз виживання цих пацієнтів порівняно з населенням у цілому. **Мета** дослідження — вивчити зміни параметрів церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які отримують програмний гемодіаліз. **Матеріали та методи.** За період з 1 січня 2019 по 1 червня 2021 р. оглянуто і обстежено 117 пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2-го типу з хронічною нирковою недостатністю V ст. на програмному гемодіалізі. З них жінок було 58, чоловіків — 59. Середній вік чоловіків становив $67,0 \pm 4,2$ року, жінок — $64,0 \pm 5,6$ року. 20 хворих відповідного віку становили групу контролю. Число сеансів гемодіалізу в пацієнтів становило від 2 до 162. Усім пацієнтам виконувалися дослідження, що включали за-

гальноклінічні біохімічні, гормональні дослідження крові, доплерографію магістральних артерій голови. **Результати.** У міру зростання ступеня ішемії мозку зменшувалася лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) у всіх магістральних артеріях голови: загальній сонній артерії, внутрішній сонній артерії, хребетній артерії з обох сторін ($p < 0,05$). При цьому відмінності в ЛШК від здорових осіб були вірогідними. Найчастіше стеноз просвіту магістральних судин голови траплявся у хворих третьої групи з діабетичною нефропатією V стадії і хронічною ішемією мозку III ступеня, при цьому в них найчастіше спостерігалася множинне стенозування судин. **Висновки.** Допплерографія магістральних артерій голови є інформативним методом для визначення прогнозу ішемії головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з хронічною хворобою нирок. Лінійна швидкість кровотоку була зниженою в усіх групах хворих на цукровий діабет 2-го типу з хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: цукровий діабет; хронічна хвороба нирок; церебральна гемодинаміка; лінійна швидкість кровотоку

УДК 616.8:616.379-008.64:578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243214>

Паньків В.І.

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

Корекція неврологічних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу на етапі реабілітації після COVID-19

Резюме. Попри те, що домінуючим клінічним виявом COVID-19 є захворювання дихальних шляхів, усе частіше спостерігається різна неврологічна симптоматика, зокрема, діабетична полінейропатія діагностується в більшій частині хворих на цукровий діабет, уражаючи великі й малі нервові волокна. Засоби, що традиційно застосовуються при нейропатичному болю (трициклічні антидепресанти, габапентиніди тощо), попри їх позитивну дію щодо усунення симптомів полінейропатії, часто викликають побічні ефекти й не впливають на регенерацію нервів. Протягом останнього десятиліття досить активно використовується група так званих нуклеотидів. Накопичуються додаткові відомості про ефекти цих препаратів і відбувається поступова трансформація їх складу. Так, останнім часом увага дослідників приділяється вивченню ефективності комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти, для якої характерний досить високий профіль безпеки й регенеративний потенціал. В огляді висвітлено механізми дії і результати клінічного застосування цієї комбінації. Уридинмонофосфат, вітаміни групи В, фолієва кислота беруть участь у метаболічних процесах, підсилюючи регенерацію нервів. Це сприяє розвитку непрямого (вторинного) знеболюючого ефекту. Крім того, дані нових досліджень свідчать про здатність похідних уридинмонофосфату впливати на пуринергічні P2Y-рецептори, що обумовлює пряму знеболюючу й пряму регенеративну дію. У дослідженнях була продемонстрована клінічна ефективність зазначеної комбінації при основних видах периферичного нейропатичного болю. При цьому комбінація не викликала побічних ефектів і добре переносилася. Було відзначено зменшення або повну відміну прийому супутніх анальгетиків на тлі підвищення якості життя пацієнтів. Комбінація уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти є досить ефективним доповненням до стандартної терапії периферичного нейропатичного болю різного генезу й реабілітації після перенесеного COVID-19.

Ключові слова: цукровий діабет; нейропатія; реабілітація; COVID-19

Нинішня пандемія коронавірусної хвороби, викликаної вірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), є особливим викликом для людей із цукровим діабетом (ЦД). За цих умов ЦД набуває схильності до особливо тяжкого перебігу й подвоює ризик смерті від COVID-19 унаслідок ураження легень і серця. Крім того, хворі на ЦД часто страждають від супутніх захворювань, які ще більше погіршують клінічні результати [1]. У хворих на ЦД 2-го типу будь-якого віку частіше виникають серйозні ускладнення від COVID-19, зумовлюючи триваліше пе-

ребування в стаціонарі [1]. Хоча вірус головним чином викликає респіраторні ознаки й симптоми (кашель, лихоманка, задишка, інтерстиціальний інфільтрат при рентгенографії грудної клітки або комп'ютерній томографії легень), які значною мірою визначають тяжкість захворювання і ризик смерті, зареєстровано випадки, коли із самого початку хвороби відзначаються неврологічні симптоми (головний біль, аносмія, біль у м'язах, безсоння, сплутаність свідомості й брадикардія) незалежно від характеру перебігу COVID-19 [2].

© «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.

Доведено, що у хворих на ЦД з мікросудинними ускладненнями виникають більш серйозні ускладнення внаслідок COVID-19, при цьому ЦД — друга за частотою (30 %) патологія у хворих на COVID-19. У дослідженні CORONADO наявність мікросудинних ускладнень була незалежно пов'язана зі смертю протягом семи днів після надходження в стаціонар із приводу COVID-19 [3]. Один із 10 госпіталізованих хворих на COVID-19 із ЦД помер протягом тижня після надходження в стаціонар, а кожному п'ятому був потрібен апарат штучної вентиляції легень [3]. В іншому дослідженні пацієнти з ЦД і неконтрольованою гіперглікемією мали більше ніж у 4 рази вищі шанси померти від COVID-19 [4].

Попри те, що домінуючим клінічним виявом COVID-19 є захворювання дихальних шляхів, усе частіше діагностується різна неврологічна симптоматика. Так, порушення смаку й запаху чи їх спотворене сприйняття досягає в країнах Євросоюзу 88,0 % [5]. Крім того, відзначаються астенія (слабкість, зниження толерантності до навантажень), порушення терморегуляції (озноб), погіршення й зниження пам'яті, запаморочення, нейросенсорна туговухість, тинітус, вестибулопатія, ураження окорухових нервів, сенсорні полінейропатії [6–8]. Навіть через декілька місяців після одужання в частини пацієнтів діагностують когнітивні порушення й психічні розлади. Серед основних скарг — м'язовий біль, погіршення пам'яті, депресії [9, 10].

Реабілітація дозволяє істотно знизити ризик розвитку негативних наслідків після перенесеного COVID-19, а також повернути колишню якість життя, покращити емоційний стан, настрої й працездатність [11].

Як відомо, у більшій частині хворих на ЦД розвивається діабетична полінейропатія (ДПН), що вражає великі й малі нервові волокна [12]. Детальне вивчення механізмів ураження периферичної нервової системи при COVID-19 дозволяє обґрунтовано припускати, що імунні порушення відіграють ключову роль в ініціації і подальшому прогресуванні змін, викликаних ДПН [13]. З огляду на роль різних вітамінів в умовах норми і патології зрозумілий інтерес до вивчення особливостей їх обміну в пацієнтів з перенесеним COVID-19, а також можливостей корекції їх вмісту в організмі з метою покращання результатів захворювання [14]. Зазначений напрямок досліджень обґрунтований і перспективний, оскільки відома роль вітамінів, зокрема групи В, у функціонуванні периферичної нервової системи в нормальних умовах, а також їх позитивний вплив при різних захворюваннях [15]. Висловлено аргументоване припущення, що імунна відповідь певною мірою залежить від достатнього вмісту в організмі низки необхідних для його нормального функціонування речовин, зокрема вітамінів групи В. Дефіцит вітамінів може бути однією з причин порушення балансу прозапальних і проти-запальних цитокінів, зміни механізмів контролю таких епігенетичних факторів, як метилювання ДНК, модифікація гістона, посттрансляційна модифікація [16, 17].

Порушення вітамінного обміну особливе значення мають у пацієнтів із супутнім ЦД, при якому посилю-

ється дефіцит вітамінів або підвищується потреба в них. Як правило, порушення обміну вітамінів групи В відзначаються в пацієнтів похилого й старечого віку, вони мають потребу в додатковому надходженні вітамінів в організм.

Крім таких добре відомих наслідків дефіциту вітаміну В₁₂, як порушення структури й трофіки нервових клітин, шкідлива дія надмірного утворення гомоцистеїну, його роль у розвитку COVID-19 може бути пов'язана з імунними порушеннями. Так, було показано, що в умовах дефіциту вітаміну В₁₂ у людини спостерігаються лімфопенія, дисбаланс синтезу цитокінів та інші порушення імунного статусу [18, 19]. Також встановлено, що при ліквідації дефіциту вітаміну В₁₂ зазначені порушення регресують [20].

Ранні прояви ДПН зазвичай зумовлені ураженням сенсорних нервів і включають позитивні симптоми — біль, парестезії й дизестезії в дистальних відділах кінцівок. Часто першим симптомом є характерний нейропатичний пекучий, колючий, стріляючий біль. Терапія хронічного болю залишається складним завданням. Попри доволі широкий арсенал фармакологічних препаратів не так часто вдається досягти повного усунення болю в пацієнтів з ДПН. У той же час нерідко спостерігаються побічні ефекти. Тому пошук і розробка схем лікування ДПН, які б відзначалися підвищеною ефективністю і безпекою, є одним з актуальних питань. Останнім часом зі збільшенням кількості досліджень і зростанням доказової бази розглядається застосування препаратів, що містять нуклеотиди, а саме піримідинового ряду, як додаткової терапії в пацієнтів з нейропатіями [21].

Одним з представників піримідинових нуклеотидів є уридин, що входить до складу ДНК і має велике значення в клітинному метаболізмі й енергетичному обміні [22]. Уридин міститься в різних органах і тканинах людського організму, бере участь у біосинтезі різних нуклеїнових кислот і відіграє важливу роль у низці біохімічних реакцій. Крім цього, уридин і його похідні сприяють зменшенню цитотоксичності й покращують перебіг індукованого медикаментами стеатозу печінки. З уридину синтезується аденозинтрифосфат, цитидиндифосфат, що в подальшому приводить до утворення холіну й фосфоліпідів у центральній нервовій системі. Уридин виступає як нейротрансмітер, активуючи рецептори й даючи позитивні ефекти (у тому числі анагетичний) [23]. Крім синтезу фосфоліпідів, уридин також відіграє роль у механізмі нейропротекції.

Метаболізм уридину також залежить від гомеостазу глюкози й обміну ліпідів і амінокислот [22]. Уридин бере участь у переробці одного з найпоширеніших вуглеводів — галактози. Уридин — один з чотирьох основних компонентів рибонуклеїнової кислоти (РНК), однак у формі РНК в уридину практично відсутня біодоступність. В організмі людини він присутній у вигляді стабільних форм моно- або дифосфату, руйнується в печінці й шлунково-кишковому тракті, і, очевидно, саме тому споживання їжі вірогідно не підвищує рівень уридину в крові [23].

Різноманітна біологічна дія уридину в неврології. За рахунок взаємодії з P2Y₂-рецепторами й активації

фактора росту нервових волокон уридин сприяє росту аксонів, їх мієлінізації і збільшенню швидкості проведення нервового імпульсу [24]. Він виступає як транспортна молекула, за допомогою якої деякі сполуки можуть проникати в головний мозок в обхід гемато-енцефалічного бар'єра. Уридин є своєрідним поживним середовищем у складному процесі біосинтезу фосфоліпідів. І тут також спостерігається його взаємозв'язок з холіном. Даний процес можна коротко описати так: з уридину синтезується уридинтрифосфат, а потім цитидинтрифосфат, який при з'єднанні з фосфатхоліном утворює фосфоровмісні сполуки холіну або фосфоліпиди головного мозку [25]. Фосфоліпиди є структурним компонентом мембран дендритів. Таким чином уридин сприяє утворенню клітинних мембран нервової тканини. Він функціонально пов'язаний з рецепторами, що відповідають за ріст нейронів і їх диференціювання.

Доведено, що холін і уридин впливають на функціональний стан нервових клітин головного мозку при сумісному використанні. Уридин здатний підвищувати когнітивну діяльність, особливо у взаємодії з холіном. Це обумовлено як синтезом мембран нервових клітин, так і підтриманням синаптичної передачі сигналу між нейронами [26].

Важливим компонентом лікування периферичних нейропатій та усунення нейропатичного болю є відновлення мієлінової оболонки нервових волокон.

На сьогодні проведено низку досліджень, які демонструють ефективність препаратів, що містять нуклеотиди, у лікуванні ДПН. У відкритому проспективному мультицентровому дослідженні [27] проводилося вивчення ефективності комбінації уридинмонофосфату, фолієвої кислоти і вітамінів групи В стосовно впливу на больовий синдром у пацієнтів з периферичною нейропатією різного генезу. У дослідженні брали участь 212 пацієнтів (середній вік $59,0 \pm 14,4$ року). Під час дослідження разом із зазначеною комбінацією використовувалися базові препарати (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиконвульсанти, антидепресанти тощо) з метою визначення зміни їх застосування в процесі лікування. Загальний бал за опитувальником для визначення нейропатичного компонента болю painDETECT на початку дослідження становив $17,5 \pm 5,7$. На 60-й день дослідження ця оцінка вірогідно знизилася до $8,8 \pm 5,2$ бала. Статистично вірогідне покращання спостерігалось щодо всіх трьох найчастіших видів болю — у попереку, при ішіасі й шийній радикулопатії. Слід підкреслити, що на початку дослідження пацієнти приймали переважно базові препарати. На 60-й день дослідження було відзначено зменшення їх прийому в 75,6 % пацієнтів при вірогідному зниженні таких відчуттів, як: пекучий біль, поколювання, простріл, оніміння. Побічних ефектів не було зареєстровано.

Ці ж автори [28] опублікували результати відкритого проспективного мультицентрового дослідження, проведеного в 34 клінічних центрах Португалії. Пацієнти приймали комбінацію уридинмонофосфату, фолієвої кислоти й вітаміну B_{12} в одній капсулі один раз на день протягом 60 днів. Загальний бал за опитувальником painDETECT на початку дослідження становив

$17,3 \pm 5,9$. На 60-й день дослідження ця оцінка статистично вірогідно знизилася до $10,3 \pm 6,1$ бала ($p < 0,001$). Також був зменшений або повністю відмінений прийом супутніх анальгетиків у 77,4 % пацієнтів (на початку дослідження 81,3 % хворих приймали базові препарати).

Оскільки уридин є ендogenous природною речовиною, що бере участь у багатьох процесах організму, у дослідженнях з його використанням не відзначаються серйозні побічні явища [29].

Як уже зазначалося, уридин, що міститься в їжі переважно у вигляді РНК, не має високої біодоступності. Тому немає відомостей про те, що будь-який вид їжі може значно вплинути на плазмовий рівень уридину [30]. Саме тому використання препаратів, що містять уридин у високих дозах, стає особливо значущим з урахуванням їх здатності створювати необхідні концентрації в плазмі крові.

Уридин є природним будівельним матеріалом, що сприяє регенерації нервових клітин, а додавання комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти до основної терапії хронічного болю з проявами нейропатії сприяє нейрогенерации, посиленню клітинного метаболізму, дає опосередкований противольовий ефект.

Уридинмонофосфат при пероральному використанні метаболізується в кишечнику й печінці до уридину і в такому вигляді надходить у системний кровотік. Після переходу звідти в нервові клітини до нього знову приєднуються один, два або три фосфати, утворюючи, відповідно, уридинмонофосфат, уридиндифосфат і уридинтрифосфат.

Сумісне використання уридину (у вигляді монофосфату) і ще одного нуклеотиду — холіну також збільшує кількість білків (синапсин-1, PSD-95), що локалізуються в пресинаптичній і постсинаптичній мембранах. Холін також бере участь у формуванні мембрани синапса. Це попередник нейротрансмітера ацетилхоліну й агоніст ацетилхолінових рецепторів. Як складова ліпопротеїнів холін задіяний у транспортуванні холестерину й жирів через клітинні мембрани, він індукуює метаболізм метильних груп, зумовлюючи зменшення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові. Терапія холіном стимулює синтез і вивільнення ацетилхоліну, сприяючи холінергічній трансмісії [24]. Висунуто гіпотезу щодо потенційної нейропротекторної дії холіну при різних патологічних і/або непатологічних станах, в основі яких лежить процес запалення [27].

Вітаміни B_6 і B_{12} сприяють синтезу ендogenous холіну в печінці, але його необхідний рівень у пацієнтів з нейропатією можливо підтримувати тільки пероральним прийомом [31]. Тому пацієнти з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією потребують лікування зазначеною комбінацією. А у випадку COVID-19 нервова система пацієнтів із ЦД зазнає додаткового нищівного удару, і діабетична нейропатія проявляє себе повною мірою із симптомами, що вже потребують застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ін. За таких умов особливо доречно говорити про ефективність і безпеку використання даної комбінації (уридин + інші компоненти) для зменшення або повної відмови від

НПЗП, оскільки всі активні речовини, які входять до її складу, підсилюють регенерацію пошкоджених нервових закінчень, що сприяє усуненню симптомів ДПН, таких як парестезії, біль, печіння тощо. Цій комбінації зазвичай не притаманні побічні ефекти, вона дає як знеболюючий, так і регенеративний ефект. Це вигідно відрізняє її від анальгетичних засобів першої лінії, що використовують для боротьби з нейропатичним болем.

Висновки

Курс реабілітації після COVID-19 потрібен майже всім пацієнтам незалежно від тяжкості перенесеної інфекції. Реабілітація на ранніх стадіях дозволяє істотно знизити ризик розвитку негативних наслідків після перенесеного COVID-19, а також повернути колишню якість життя, покращити емоційний стан, настрої і працездатність. Комплексне лікування з включенням природних нуклеотидів, що покращують нервову провідність, демонструє більш високу ефективність. У зв'язку з цим доцільним є призначення нуклеотиду уридину. Він рекомендується для лікування як безсимптомної діабетичної полінейропатії, так і полінейропатії, що проявляється відповідними симптомами, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом на тлі перенесеної інфекції COVID-19. При цьому слід пам'ятати, що ефективність нуклеотиду уридину безпосередньо залежить від дози й тривалості лікування (чим вища доза уридину й тривалість застосування, тим вище ефективність терапії). Застосування уридину сприяє відновленню мієлінової оболонки нервів і покращанню нейрофізіологічних показників провідності. Завдяки додаванню комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти до основної терапії хронічного болю з проявами нейропатії можна досягти зменшення кратності прийому і/або доз супутніх препаратів або повної їх відміни.

Оптимальне поєднання вищезазначених компонентів у достатній дозі, з одного боку, допомагає захистити організм від неврологічних ускладнень цукрового діабету (зокрема, діабетичної нейропатії, при цьому впливаючи навіть на рівень цукру в крові), а з іншого — покращує клінічну картину перебігу цукрового діабету на тлі COVID-19, що справляє негативний вплив на нервову систему пацієнта.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Peric S., Stulnig T.M. *Diabetes and COVID-19: Disease-Management-People*. *Wien Klin. Wochenschr.* 2020. 132(13–14). 356-361. doi: 10.1007/s00508-020-01672-3.
2. Whittaker A., Anson M., Harky A. *Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update*. *Acta Neurol. Scand.* 2020. 142(1). 14-22. doi: 10.1111/ane.13266.
3. Cariou B., Hadjaj S., Wargny M., Pichelin M., Al-Salameh A., Allix I., Amadou C. et al.; for the CORONADO investigators. *Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study*. *Diabetologia.* 2020. 63(8). 1500-1515. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
4. Klonoff D.C. *The Coronavirus 2019 Pandemic and Diabetes: An International Perspective*. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2020. 14(4). 703-704. doi:10.1177/1932296820933075.
5. Mullol J., Alobid I., Mariño-Sánchez F., Izquierdo-Domínguez A., Marin C., Klimek L., Wang D.Y., Liu Z. *The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries*. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020. 20(10). 61. doi: 10.1007/s11882-020-00961-1.
6. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. *Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians*. *Rev. Neurol. (Paris).* 2021. 177(1–2). 51-64. doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.
7. Garg R.K. *Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review*. *Neurol. India.* 2020. 68(3). 560-572. doi: 10.4103/0028-3886.289000.
8. Abenza-Abildúa M.J., Ramírez-Prieto M.T., Moreno-Zabaleta R., Arenas-Valls N., Salvador-Maya M.A., Algarra-Lucas C., Rojo Moreno-Arrones B. et al. *Neurological complications in critical patients with COVID-19*. *Neurología (English Edition).* 2020. 35(9). 621-7. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.07.012.
9. Román G.C., Spencer P.S., Reis J., Buguet A., Faris M.E.A., Kairak S.M., Láinez M. et al.; WFN Environmental Neurology Specialty Group. *The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries*. *J. Neurol. Sci.* 2020. 414. 116884. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884.
10. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenk M., Kummerlen C. *Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection*. *New Engl. Journal Med.* 2020. 382. 2268-2270.
11. Demeco A., Marotta N., Barletta M., Pino I., Marinaro C., Petraroli A., Moggio L., Ammendolia A. *Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review*. *J. Int. Med. Res.* 2020. 48(8). 300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382.
12. Malik R.A. *Diabetic neuropathy: A focus on small fibres*. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. 36 Suppl. 1. e3255. doi: 10.1002/dmrr.3255.
13. Dubbioso R., Nobile-Orazio E., Manganeli F., Santoro L., Briani C., Cocito D., Tedeschi G. et al.; SIN, SINC and ASNP. *Dealing with immune-mediated neuropathies during COVID-19 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurology (SIN), the Italian Society of Clinical Neurophysiology (SINC) and the Italian Peripheral Nervous System Association (ASNP)*. *Neurol. Sci.* 2020. 41(6). 1345-1348. doi: 10.1007/s10072-020-04448-9.
14. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Arcuri P., Negro A., Houdayer E. et al. *Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit*. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. 74(6). 860-863. doi: 10.1038/s41430-020-0664-x.
15. Shakoor H., Feehan J., Mikkelsen K., Al Dhaheri A.S., Ali H.I., Platat C., Ismail L.C. et al. *Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19*. *Maturitas.* 2021. 144. 108-111. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.007.
16. Alschuler L., Chiasson A.M., Horwitz R., Sternberg E., Crocker R., Weil A., Maizes V. *Integrative medicine considerations for convalescence from mild-to-moderate COVID-19 disease*. *Explore (NY).* 2020. S1550-8307(20)30417-1. doi: 10.1016/j.explore.2020.12.005.
17. Wee A.K.H. *COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus — Is vitamin B₁₂ deficiency an accomplice? Med. Hypotheses.* 2021. 146. 110374. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110374.

18. Kwok S., Adam S., Ho J.H., Iqbal Z., Turkington P., Razvi S., Le Roux C.W. et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020. 10(6). e12403. doi: 10.1111/cob.12403.
19. Ersöz A., Yılmaz T.E. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: A single-center experience from Turkey. *Int. J. Clin. Pract.* 2021. e14078. doi: 10.1111/ijcp.14078.
20. Gorji A., Khaleghi Ghadiri M. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition.* 2021. 82. 111047. doi: 10.1016/j.nut.2020.111047.
21. Acklin S., Xia F. The Role of Nucleotide Excision Repair in Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanism, Prevention, and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(4). 1975. doi: 10.3390/ijms22041975.
22. Zhang Y., Guo S., Xie C., Fang J. Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *Biomed. Res. Int.* 2020. 2020. 7091718. doi: 10.1155/2020/7091718.
23. Srivastava R., Cao Z., Nedeva C., Naim S., Bachmann D., Rabachini T., Gangoda L. et al. BCL-2 family protein BOK is a positive regulator of uridine metabolism in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2019. 116(31). 15469-15474. doi: 10.1073/pnas.1904523116.
24. Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P., Goldberg S.W., Buchman L., Mezitis S.G., Rzetelna H. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J. Pain Res.* 2017. 10. 397-404. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123045>.
25. Baumel B.S., Doraiswamy P.M., Sabbagh M., Wurtman R. Potential Neuroregenerative and Neuroprotective Effects of Uridine/Choline-Enriched Multinutrient Dietary Intervention for Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Neurol. Ther.* 2020. doi: 10.1007/s40120-020-00227-y. Epub ahead of print. PMID: 33368017.
26. Якунов Э.З. Адьювантная терапия болевых синдромов: возможности использования нуклеотидов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. 119(10). 141-145. doi: 10.17116/jnevro2019119101141.
27. Negrão L., Nunes P.; Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B₁₂ in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016. 6(1). 25-9. doi: 10.2217/pmt.15.60.
28. Negrão L., Almeida P., Alcino S., Duro H., Libório T., Melo Silva U., Figueira R. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B₁₂ on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014. 4(3). 191-6. doi: 10.2217/pmt.14.10.
29. Романенко В.И. Использование природного компонента уридина в терапии хронической боли с проявлениями нейропатии. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2020. 16(2). DOI: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200966.
30. Urasaki Y., Pizzorno G., Le T.T. Chronic Uridine Administration Induces Fatty Liver and Pre-Diabetic Conditions in Mice. *PLoS One.* 2016. 11(1). e0146994. doi: 10.1371/journal.pone.0146994.
31. Ka T., Inokuchi T., Tamada D., Suda M., Tsutsumi Z., Okuda C., Yamamoto A., Takahashi S., Moriwaki Y., Yamamoto T. Relationship between plasma uridine and urinary urea excretion. *Metabolism.* 2010. 59(3). 441-5. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.032.

Отримано/Received 16.05.2021

Рецензовано/Revised 01.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.09.2021 ■

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

Treatment of neurological complications in patients with type 2 diabetes mellitus at the stage of rehabilitation after COVID-19

Abstract. Although the predominant clinical manifestation of COVID-19 is a respiratory disease, various neurological symptoms are increasingly being diagnosed, in particular, diabetic polyneuropathy is diagnosed in most patients with diabetes, affecting large and small nerve fibers. Drugs that are traditionally used for neuropathic pain (tricyclic antidepressants, gabapentinoids, etc.), despite their positive effect in eliminating the symptoms of polyneuropathy, often cause side effects and do not impact nerve regeneration. Over the last decade, a group of nucleotides has been used quite actively. Additional information on the effects of this group of drugs was accumulated and there is a gradual transformation, including their compositions. Thus, recently the attention of researchers has been devoted to the study of the effectiveness of the combination of uridine, choline, vitamins B₁, B₆, B₁₂, and folic acid, which is characterized by a fairly high safety profile and regenerative potential. The review highlights the mechanisms of action and results of clinical use of this combina-

tion. Uridine monophosphate, B vitamins, folic acid are involved in metabolic processes, enhancing nerve regeneration. This contributes to the development of indirect (secondary) analgesic effect. In addition, the data of new studies indicate the ability of uridine monophosphate derivatives to impact purinergic P2Y receptors, which causes a direct analgesic and direct regenerative effect. Studies have demonstrated the clinical efficacy of this combination in the main types of peripheral neuropathic pain. The combination did not cause side effects and was well tolerated. There was a reduction or complete withdrawal of concomitant analgesics against the background of improving the quality of life of patients. The combination of uridine, choline, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, and folic acid is a very effective addition to the standard therapy of peripheral neuropathic pain of various genesis and rehabilitation after COVID-19.

Keywords: diabetes mellitus; neuropathies; rehabilitation; COVID-19

ВИСОКА ДОЗА УРИДИНУ
для реалізації його доведеного
дозозалежного ефекту

«РОЗУМНИЙ» НУКЛЕОТИД,
що враховує індивідуальні потреби
нервової системи кожного пацієнта²

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
уридину та його комбінацій
при нейропатичному болі, діабетичній
полінейропатії та периферичних
нейропатіях різного генезу



ОПТИМАЛЬНА ГАММА¹ компонентів для відновлення нервових клітин

Інформаційна листівка дієтичної добавки Юнігамма®. Юнігамма®, 20 капсул в 2 блістерах по 10 капсул. Склад: 1 капсула містить холіну – 82,5 мг, уридину монофосфату – 150 мг, вітаміну B6 – 4 мг, вітаміну B1 – 2,5 мг, фолієвої кислоти – 400 мкг, вітаміну B12 – 3 мкг.

Виробник: «ТОВ Грокам ГБЛ» групи «Мастер Фарм С.А.», Польща, для «Юніфарм Лабораторієс Лімітед» (Unipharm Laboratories Limited), Ірландія. Адреса представника заявника в Україні: м. Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А / 31. Тел.: +38 044 594 70 00. Вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язу. www.unipharm.ua

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Навмисна неточність у написанні слова «гамма» з метою посилення рекламного повідомлення. Зображення упакування є схематичним та може відрізнятися від оригінальної упаковки дієтичної добавки. 2-16-UNIGAMMA-1021

1. Неточність у написанні слова «гамма» навмисна й використана з метою підсилення рекламного повідомлення.
2. Під «розумним» нуклеотидом мається на увазі, що уридину монофосфат не лише входить до власних метаболічних шляхів та перетворюється на уридину ди- та трифосфат, а й виступає джерелом цитидину трифосфату, тобто є «будівельним матеріалом», з якого відповідно до потреби утворюються необхідні сполуки.

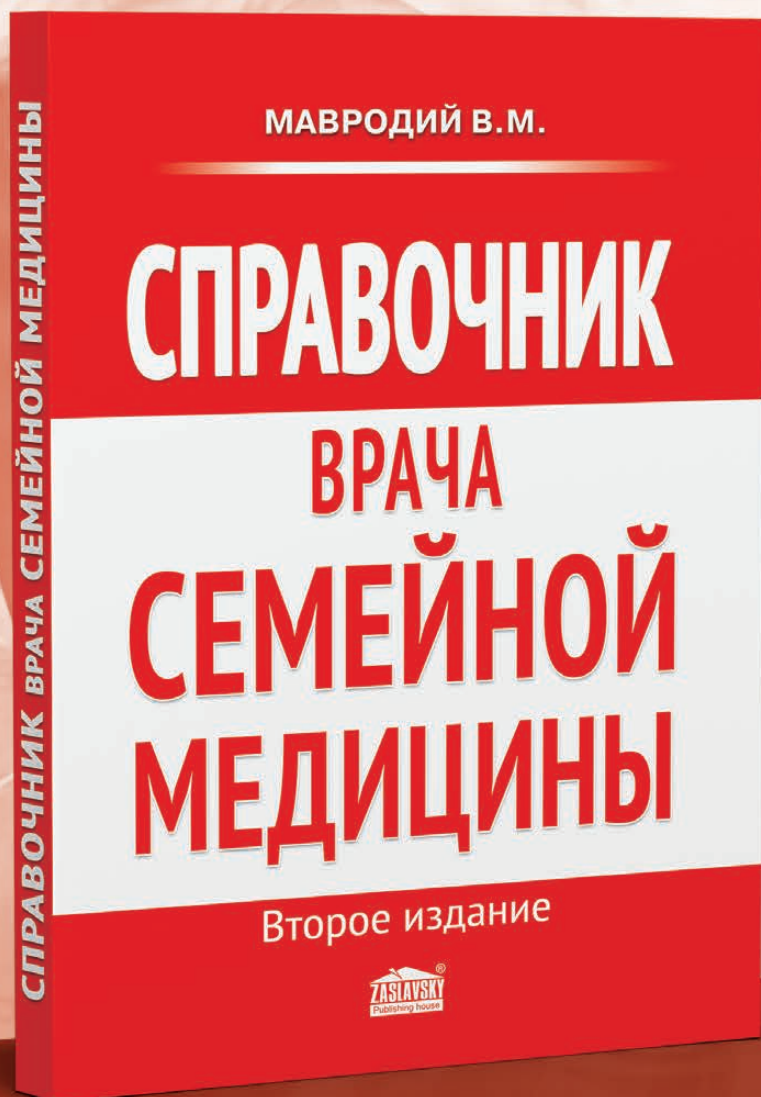


UNIPHARM
баланс здоров'я

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

Шупрович А.А.

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

Нейротропні ефекти респіраторних вірусних інфекцій: ментальні та нейропсихологічні аспекти

Резюме. Огляд присвячений проблемі неврологічних ускладнень, які виникають внаслідок респіраторних вірусних інфекцій через ураження вірусами центральної та периферичної нервової системи. Окремо розглянуті психоневрологічні наслідки після перенесеного захворювання на COVID-19. Вірусні патогени можуть проникати до центральної нервової системи різними шляхами, зокрема через зараження ендотелію гематогенним шляхом (механізм «троянського коня»), а також через периферичні нерви або нюхові сенсорні нейрони. Останній шлях здебільшого використовують респіраторні віруси, такі як коронавірус (CoV), які потрапляють в організм інтраназально, адже нюховий нерв з'єднує носовий епітелій із нюховою цибулиною — шляхом до центральної нервової системи. CoV у мозку людини здатні спричинити тривалі наслідки, пов'язані з розвитком або загостренням хронічних неврологічних захворювань, наприклад розсіяного склерозу. Коронавірус COVID-19, що викликає коронавірусну хворобу, вже після одужання пацієнта може призводити до довгострокових результатів, таких як психіатричні симптоми та когнітивні порушення, що виявляють за допомогою засобів когнітивного скринінгу. У постковідному періоді в пацієнтів продемонстровано погану пізнавальну діяльність у сфері уваги, виконавчих функцій та пам'яті, а також підвищений рівень депресії, тривоги, посттравматичного стресу, втоми та порушення сну. Перелічені ефекти необхідно розглядати як можливі поствірусні порушення, що потребують спеціальної діагностики та відповідного лікування. Значна неоднорідність застосованих підходів та методів перешкоджає всебічній характеристиці когнітивних функцій у конкретних сферах, оскільки дослідження часто виключали осіб із попередніми когнітивними порушеннями. Попри це більшість досліджень свідчить про певний ступінь когнітивних порушень у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Незважаючи на те, що показники різняться, значна частина пацієнтів, які вижили, демонструє погану пізнавальну діяльність у сферах уваги, виконавчих функцій та пам'яті. Такі результати мають кілька важливих наслідків для подальших досліджень, клінічного ведення та лікування хворих, які перенесли COVID-19.

Ключові слова: респіраторні вірусні інфекції; нейротропна активність коронавірусів; довгострокові нейропсихіатричні ефекти в постковідний період; когнітивні порушення; методи скринінгу

Вірусні інфекції зазвичай починаються в периферичних тканинах, часто на поверхнях клітин епітелію або ендотелію, і можуть уражати нервову систему (НС), поширюючись у периферичну і, рідше, центральну нервову систему (ЦНС).

Зазвичай патології ЦНС спричинені відомими нейротропними вірусами, такими як вірус кору, вірус герпесу та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). ЦНС захищена від більшості вірусних інфекцій ефективними імунними реакціями та багатошаровими бар'єрами. Однак деякі віруси потрапляють у НС із високою ефек-

тивністю через кров, або безпосередньо інфікуючи нерви, які іннервують периферичні тканини, що призводить до виснажливих прямих та імуноопосередкованих патологій. Більшість вірусів у НС є умовно-патогенними або випадковими патогенами, але деякі, наприклад альфа-герпесвірус та вірус сказу, можуть ефективно потрапити в НС та використати біологію нейрональних клітин [1].

Інфікування периферичних клітин зазвичай викликає специфічну для тканини противірусну реакцію, що включає як клітинно-автономну відповідь (влас-

ний імунітет), так і паракринний сигнал від зараженої клітини до оточуючих неінфікованих клітин, що передається секретованими цитокінами (вроджений імунітет), — це місцева запальна реакція. Через кілька днів може бути активована адаптивна імунна відповідь, що знищує патогени під дією специфічних антитіл та Т-клітин (набутий імунітет).

Вірусні інфекції, які уникають місцевого контролю в місці первинного зараження, можуть поширитися на інші тканини, де вони можуть спричинити більш серйозні проблеми через стійку реплікацію вірусу або надмірну реакцію вродженої імунної відповіді. Останню реакцію іноді називають «цитокіновим штормом», оскільки в сироватці крові сильно підвищені як прозапальні, так і протизапальні цитокіни, що призводить до енергійної системної імунної активності. Така реакція, як правило, руйнівна для мозку і може призвести до менінгіту, енцефаліту, менінгоенцефаліту або смерті, що, зокрема, спостерігалися при тяжкому перебігу COVID-19.

Вірусні інфекції та неврологічні симптоми

Захворювання органів дихання, спричинені вірусними агентами, є однією з найбільш критичних проблем у галузі охорони здоров'я, оскільки щороку вони відповідають за високі показники захворюваності та смертності, головним чином серед маленьких дітей, осіб похилого віку та осіб із вадами імунітету [2].

Найпоширенішими респіраторними вірусами є респіраторний синцитіальний ортопневмовірус людини (hRSV), вірус грипу (IV), коронавірус (CoV) та метапневмовірус людини [3]. Передача даних вірусів відбувається переважно контактним або повітряно-крапельним шляхом [4]. Усі ці віруси мають спільну здатність викликати ураження бронхів і легень. Крім інфекцій дихальних шляхів, дані інфекції пов'язані з неврологічними клінічними проявами в пацієнтів із тяжким перебігом респіраторного захворювання ЦНС [2].

На сьогодні описаний зв'язок між респіраторними вірусними інфекціями та неврологічними симптомами. Найбільш частими клінічними проявами в даних пацієнтів є фебрильні або афебрильні напади, епілептичний статус, енцефалопатії та енцефаліт. Усі дані віруси були знайдені в лікворі (цереброспінальна рідина), що свідчить про те, що дані збудники, потрапляючи в легені, можуть поширюватися по всьому тілу і з часом потрапляти до НС.

Шляхи інвазії нервової системи нейротропними вірусами

Процес інвазії до ЦНС та подальша патологія були вивчені при інфекції, спричиненій вірусом японського енцефаліту (JEV), зостер-вірусом вітряної віспи (VZV), вірусом кору та ВІЛ. Неврологічні відхилення, виявлені в пацієнтів із тяжкими респіраторними захворюваннями, мають широкий спектр клінічних ознак, до яких належать судомні напади, епілептичний статус, енцефалопатії та енцефаліт [1, 2].

Важливу роль у захисті мозку від вільного проходження небажаних молекул і патогенів відіграють гематоенцефалічний (ГЕБ) і гематоцереброспинальний бар'єри. ГЕБ — це перша лінія захисту, що складається з мозкового мікросудинного ендотелію, астроцитів, перицитів та позаклітинного матриксу [5]. Бар'єрну проникність ГЕБ контролюють щільні стики між мікросудинними клітинами головного мозку [1, 6]. Вірусними патогенами можуть бути використані кілька шляхів інвазії до ЦНС, серед них зараження ендотелію гематогенним шляхом (механізм «троянського коня»), а також через периферичні нерви або нюхові сенсорні нейрони [5, 7].

Процес проникнення в кров і до ЦНС нейротропних вірусів називається віремією. Із крові віруси можуть проходити через ГЕБ за допомогою трансцитозу через мікросудинні клітини та перицити, шляхом зараження ендотеліальних клітин, а також через парацелюлярну трансміграцію. Дана подія є наслідком системної інфекції, що вивільняє медіатори запалення, такі як цитокіни та хемокіни, разом із матричною металопротеїназою. Врешті-решт механізм «троянського коня» полягає в зараженні лейкоцитів крові, переважно моноцитів/макрофагів, які можуть трансмігрувати в ЦНС парацелюлярним шляхом через ГЕБ. Деякі віруси можуть мігрувати через нервові закінчення (сенсорні або рухові), використовуючи рухові білки динеїн та кінезини, які відповідають за ретроградний та антероградний нейрональний транспорт [5]. Альтернативним шляхом нейроінвазії є транспорт через нюхові нейрони. Даний шлях є механізмом доступу до ЦНС для вірусів, які потрапляють в організм інтраназально, оскільки нюховий нерв з'єднує носовий епітелій із нюховою цибулиною — шляхом до ЦНС. Саме цей шлях зазвичай використовують респіраторні віруси, зокрема коронавіруси, які інфікують ЦНС [1, 5, 8].

Установлено, що віруси, що інфікують клітини ЦНС людини, можуть викликати різні типи енцефалопатій, включаючи енцефаліт, та довгострокові неврологічні захворювання. Як і інші нейроінвазивні віруси людини, респіраторні віруси можуть пошкодити ЦНС у результаті неправильно спрямованих імунних реакцій хазяїна, які можуть бути пов'язані з аутоімунітетом у сприйнятливих осіб (індукована вірусом нейроімуннопатологія) та/або вірусна реплікація, що безпосередньо спричинює пошкодження до клітин ЦНС (індукована вірусом нейропатологія). Етіологічний агент кількох неврологічних розладів залишається невстановленим.

Нейротропні ефекти коронавірусів та потенційні довгострокові неврологічні наслідки вірусної нейроінвазії

CoV — це група вірусів, які належать до родини *Coronaviridae* та порядку *Nidovirales*. Їх назва походить від характерної короноподібної форми і відповідає за широкий спектр респіраторних та кишкових захворювань у різних хазяїв, таких як гризуни, коти, свині та люди. Існує декілька CoV людини (HCoV), які описані як патогенні для людини, серед яких HCoV-OC43,

HCoV-229E, респіраторний синдром Близького Сходу CoV (MERS-CoV) та тяжкий гострий респіраторний синдром CoV (SARS-CoV). Нейротропні та нейроінвазивні властивості даних патогенів призводили в людей до таких симптомів, як розсіяний склероз (РС) та енцефаломієліт [9, 10].

CoV — це віруси з оболонкою з позитивним несегментованим одноланцюговим геном РНК довжиною близько 30 Kb, одним із найбільших серед РНК-вірусів. Вони кодують чотири структурні білки і кілька неструктурних білків [9]. Респіраторні віруси CoV виявляють нейротропну здатність, що не тільки дозволяє їм досягти латентності та уникнути імунної відповіді хазяїна, але також має неврологічні наслідки, які можуть ускладнити захворювання, пов'язане з зараженням.

HCoV є нейротропним та потенційно нейровірулентним патогеном, про що свідчать повідомлення про випадки енцефаліту, гострого або в'ялого паралічу та інших неврологічних симптомів, включаючи можливі ускладнення HCoV-інфекції, такі як синдром Гієна — Барре або ADEM.

Моделі на тваринах показали, що SARS-CoV може вторгнутись у ЦНС переважно за допомогою нюхового шляху або після внутрішньочеревної інфекції та викликати загибель нейрональних клітин. Незважаючи на те, що інтерпретувати дані, отримані в гризунів, слід з обережністю, цілком ймовірно, що описані механізми в мишей (сприйнятливих до енцефаліту та транзиторного м'явого паралічу) матимуть відношення до ситуації в людей. У мишей HCoV-OC43 проявляв селективний тропізм щодо нейронів, в яких він здатний використовувати аксональний транспорт як спосіб поширення вздовж аксона від нейронів до нейронів та досягати ЦНС [2].

У ЦНС мишей після зараження HCoV-OC43 спостерігали інфільтрацію імунних клітин та продукцію цитокінів. Дана імунна відповідь значно зросла після зараження вірусними варіантами, які містять мутації вірусного глікопротеїну (S). Ці варіанти також індукували ексайтотоксичність глутамату, таким чином

збільшуючи пошкодження нейронів та/або порушуючи гомеостаз глутамату і, отже, сприяючи дегенерації нейронів та демієлінізації. Дегенерація нейронів може в кінцевому підсумку призвести до загибелі даних важливих клітин шляхом безпосередньої генерації цитотоксичності, пов'язаної з реплікацією вірусу та/або індукцією різних шляхів регульованої загибелі клітин [11].

Виявлення РНК HCoV у ЦНС людини засвідчує природні нейроінвазивні властивості даних респіраторних вірусних агентів. Це також означає, що вони зберігаються в ЦНС людини, як це відбувається в ЦНС мишей, які перенесли гострий енцефаліт. У даних мишей після зараження проявлялись тривалі наслідки, пов'язані зі зменшенням гіпокампа та втратою нейронів у шарах CA1 та CA3, та значна втрата синапсів у межах CA3, аналогічно тому, що спостерігалось після зараження вірусом грипу А, RSV WNV [12, 13].

Точна етіологія поствірусних тривалих неврологічних патологій все ще не розкрита. РС є одним із таких неврологічних захворювань, при якому збудник інфекції або збудники можуть відігравати ініціюючу роль, причому віруси є найімовірнішим винуватцем у генетично схильних осіб. Існує припущення, що кілька нейротропних вірусів, зокрема коронавірусів, можуть бути залучені до патогенезу РС за допомогою подібних прямих та/або непрямих механізмів [13].

Віруси HCoV-OC43 та HCoV-229E були виявлені в мозках деяких пацієнтів із різними неврологічними захворюваннями. Поширеність HCoV-OC43 була значно вищою в мозку хворих на РС. Більше того, автореактивні Т-клітини змогли розпізнати вірусні та мієлінові антигени в пацієнтів із РС, але не в контролі під час зараження HCoV-OC43 та HCoV-229E. Це свідчить, що імунна відповідь може брати участь в індукції або загостренні тривалих нейропатологій, таких як РС, у генетично сприйнятливих осіб. Крім того, було показано, що в мишей із нокаутом гена активності рекомбінації (RAG) енцефаліт, індукований HCoV-OC43, частково опосередкований реакцією

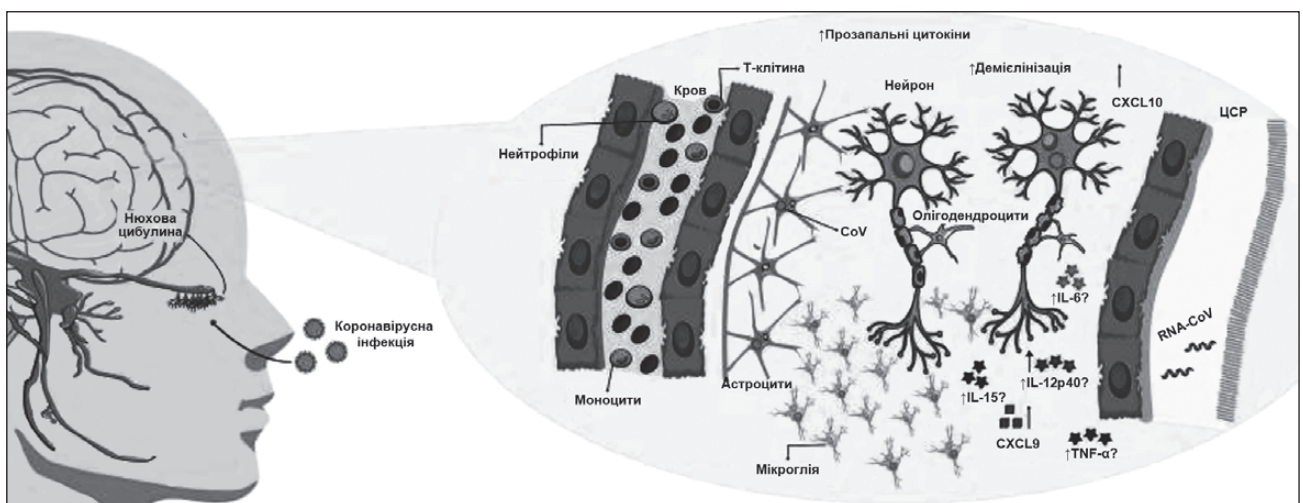


Рисунок 1. Проникнення коронавірусу до ЦНС через нюхову цибулину викликає запалення та демієлінізацію. При вірусному зараженні гліальні клітини виділяють IL-6, IL-12p40, IL-15, TNF- α , CXCL9 та CXCL10 [2]

T-клітин на інфекцію. Це дозволяє припустити можливість того, що тривала інфекція ЦНС НСoV може брати участь в індукції демієлінізуючих РС-подібних уражень. Отже, наявність та стійкість НСoV у мозку людини здатні спричинити довгострокові наслідки, пов'язані з розвитком або загостренням хронічних неврологічних захворювань [9].

Нейропсихологічні та когнітивні наслідки COVID-19 та способи їх об'єктивної нейропсихологічної оцінки

Усе частіше повідомляється про довгострокові симптоми після коронавірусної хвороби, включаючи психіатричні симптоми та когнітивні проблеми, які, найімовірніше, є головною причиною захворюваності та інвалідності [14–16]. Хоча етіологія досі в основному невідома, когнітивні дефіцити можуть виникнути внаслідок інсульту, менінгіту, гіпоксії та запальних травм або внаслідок інвазивних втручань, необхідних для лікування тяжкої форми COVID-19 [17, 18]. Психічні захворювання можуть виникати внаслідок поєднання біологічних, психосоціальних та екологічних факторів. Ранні висновки щодо COVID-19 узгоджуються з наявною літературою про пацієнтів із тяжкими та несподіваними захворюваннями, які відчувають психіатричні симптоми, пов'язані з деякими хворобами, функціональною інвалідністю та психосоціальними стресовими факторами [17, 19, 20].

Аномальні когнітивні показники були задокументовані приблизно в 15–40 % учасників, обстежених через 10–105 днів після виписки з лікарні. Порівняння когнітивних функцій у хворих на COVID-19 із відповідними контролями виявило значні відмінності щодо показників постійної уваги [21], виконавчої функції та візуально-просторової обробки [22], уваги, пам'яті та мовлення [23]. Примітно, що більшість досліджень спиралися на засоби когнітивного скринінгу (наприклад, Монреальська когнітивна оцінка, мініспит психічного стану, телефонне інтерв'ю для оцінки когнітивного статусу).

Виконавча дисфункція частіше виявлялась у пацієнтів, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, а киснева терапія була пов'язана з більш низькими показниками щодо пам'яті, уваги, робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, виконавчої функції та загального пізнання [24]. Специфічні симптоми, пов'язані з COVID-19, відносились до різних моделей пізнавальної діяльності. Неврологічні симптоми були пов'язані зі зниженням показників робочої пам'яті, головним болем, зниженням показників кодування пам'яті, уваги, складної робочої пам'яті, швидкості обробки, виконавчих функцій та глобального пізнання, а також із нижчими показниками затримки зорової пам'яті, робочої пам'яті та складної робочої пам'яті [24]. В одному дослідженні погана пізнавальна здатність була пов'язана зі збільшенням маркерів запалення [21]. Магнітно-резонансна томографія головного мозку в іншому дослідженні не свідчила про тяжкі неврологічні травми в пацієнтів через 2–3 місяці піс-

ля одужання порівняно зі здоровими особами, однак пацієнти, які одужали, продемонстрували посилення двостороннього сигналу таламуса T2 та збільшення середньої дифузійності в задньому таламічному секторі та сагітальному стріатумі, що свідчить про можливе збільшення небезпеки мікросудинних подій. Зокрема, дані результати були пов'язані з маркерами запалення, але не з когнітивними показниками [22].

Через 4–15 тижнів після виписки з лікарні або одужання від COVID-19 були зареєстровані скарги на пам'ять у 19,5–34,0 % учасників, проблеми з увагою — у 24,4–28,0 % [25]. Супутні захворювання були пов'язані з частішими повідомленнями про проблеми з концентрацією уваги та втрату пам'яті [26, 27]. Спостереження за пацієнтами показало загальне поліпшення когнітивного статусу через 1 місяць після виписки з лікарні [28, 29].

Психіатричні наслідки COVID-19

Крім загальних проблем із психічним здоров'ям, серед пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігається підвищений рівень депресії, тривоги, посттравматичного стресу (ПТС), а також втома та порушення сну.

Депресія. У різних дослідженнях, що оцінювали депресію, частота симптомів коливалася від 10,0 до 68,5%. Пацієнти після госпіталізації відчували високий рівень депресії як невдовзі після виписки з лікарні, так і в подальшому періоді. Протягом місяця після госпіталізації в багатьох пацієнтів відзначені субклінічні рівні депресії [23, 24, 30], а 10,0–19,0 % пацієнтів повідомили про помірну або тяжку депресію [31, 32]. Через 2–3 місяці після виписки показники середньої та тяжкої депресії коливалися від 10,0 до 42,0 % [15, 22, 33].

Поширеність депресії в групі негоспіталізованих осіб, які пережили COVID-19, коливалася від 15,0 до 68,5 % [34, 35]. Широкий діапазон поширеності відображає відмінності в методах оцінки (наприклад, опитувальники, клінічні інтерв'ю, опитування в Інтернеті, що подаються самостійно), які використовуються для фіксації симптомів депресії, відмінностей у термінах спостереження та різноманіття вибірок. Факторами ризику депресії в пацієнтів із легким перебігом захворювання були жіноча стать, старший вік та зниження нюху [33].

Тривога. Оцінки клінічної тривожності, наведені у 25 дослідженнях, серед пацієнтів із COVID-19 широко коливалися (від 5,0 до 55,2 %). Серед тих, хто вижив у лікарні, рівень тривожності після виписки коливався від 5,0 до 47,8 %, тоді як деякі повідомляли лише про субклінічні симптоми тривоги [30]. Найближчим часом (< 2 місяців) після виписки з лікарні рівень занепокоєння був дещо нижчим, ніж у хворих, які вижили після лікарні. У вибірці з 402 осіб, які пережили COVID-19 в Італії, 32,3 % раніше госпіталізованих пацієнтів відмітили тривожність від помірного до тяжкого ступеня, тоді як 44,2 % пацієнтів, які ніколи не були госпіталізовані, мали подібні рівні через місяць після звернення до відділення невідкладної допомоги [33]. Інші автори підтверджують більший рівень тривожності серед ні-

коли не госпіталізованих пацієнтів найближчим часом після зараження [36].

Найдовше дослідження на сьогодні (6 місяців після виписки) показало, що 23,0 % пацієнтів, які раніше перебували в лікарні, відчували тривогу або депресію [37]. 14,0–55,2 % пацієнтів, які ніколи не були госпіталізовані, відчували тривожність (від помірного до тяжкого ступеня) протягом чотирьох місяців від початку симптомів [34, 35]. До факторів ризику тривоги належали тяжкість захворювання, супутні захворювання, зниження якості життя та стійка задишка, молодший вік, наявність близьких родичів із COVID-19, попередній психіатричний анамнез та зниження нюху [22, 24, 37–39].

Гострий і посттравматичний стрес. Одинадцять досліджень повідомили про гостру стресову реакцію або симптоми ПТС. Показано, що серед дорослих, які перебували в карантинних установах у Китаї, поширеність гострих симптомів стресу становила 31,0 %. Поширеність ПТС серед пацієнтів, які не перебували в карантинній установі, коливалася від 7,0 до 36,4 % [25, 31, 32, 35, 38]. У середньому 10,0–28,0 % пацієнтів, хто вижив, проявлялися симптоми, що відповідають гострій стресовій реакції. Факторами ризику більш серйозної реакції на стрес були історія психічних розладів, жіноча стать та зараження COVID-19 членом близької родини, тоді як пенсійний статус та старший вік були пов'язані з меншим психологічним стресом [31–33, 36].

Серед досліджень, що оцінювали посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), його поширеність через 6–8 тижнів після виписки коливалася від 10,0 до 36,4 % [41, 42]. Через 3–4 місяці після госпіталізації 25,6 % хворих, які вижили, мали симптоми, що відповідають легкій формі ПТСР, 11,3 % — помірні симптоми, 5,9 % — тяжкі симптоми [43]. Серед ніколи не госпіталізованих пацієнтів із легким перебігом захворювання 7,0 % відповідали критеріям клінічно значущого ПТСР, тоді як 10,0 % мали симптоми гострого стресу [25].

Втома. Показники втоми в різних роботах вимірюються як за офіційною оцінкою (тобто за шкалою оцінки втоми [23]), так і за шкалою втоми Чейлдера чи CFQ-11 [44], за шкалою тяжкості втоми [22], за підшкалою енергії/втоми SF-36 [25]] та шкалою оцінки Борга для крайнього виснаження [30]. Повідомляють про частоту ПТСР від 12,7 до 88,6 % у 11 дослідженнях. У дослідженнях, проведених через 10–35 днів після госпіталізації, 88,6 % пацієнтів відмітили втому [24], однак два інші дослідження повідомляють про значно нижчі показники (12,7–16,7 %) через 1 місяць після виписки [23, 31]. Через шість тижнів після припинення симптомів або після виписки з лікарні 52,3 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, відчували втому, а 31,0 % даних пацієнтів не повернулися на роботу, незважаючи на те, що вони були вільні від хвороби, спричиненої COVID-19 [44].

Через два-три місяці після виписки з лікарні 40,0–69,0 % осіб, які хворіли на COVID-19, страждали від постійної втоми, що перешкоджала повсякденному життю та знижувала якість життя [15, 22, 26, 30]. 63 %

осіб, які перенесли COVID-19, мали постійну втому або м'язову слабкість через шість місяців [37]. Фактори ризику постійної втоми включали жіночу стать та попередню історію депресії чи тривоги [45]. Загалом не було виявлено зв'язку між втомою та маркерами запалення або тяжкістю захворювання на COVID-19 [44, 45], проте в одному дослідженні повідомлялося, що пацієнти з помірною або тяжкою формою хвороби відчували сильнішу втому, ніж пацієнти з легкою формою захворювання [25].

Порушення сну. Оцінки частоти порушень сну у п'яти дослідженнях коливалися від 26,0 до 52,2 % [26, 27, 37, 45–47]. Ті особи, у яких спостерігалось багато медичних супутніх захворювань, за чотири тижні після виписки з лікарні частіше відчували порушення сну (41,3 %), ніж ті, хто їх не мав (32,0 %) [27]. Порушення сну було частіше в жінок і збільшувало ризик депресії [45]. Крім того, порушення сну зберігалось у 26,0 % осіб, які вижили, через 6 місяців після виписки [37].

Висновки

У пацієнтів, які одужали від COVID-19, зафіксована висока частота нейропсихологічних та психіатричних наслідків у вигляді депресії, тривоги, втоми та порушення сну, а також досить значні показники ПТС, як показано, наприклад, у систематичному огляді 33 досліджень. Якщо підвищені показники депресії та тривоги виявлені серед пацієнтів, які не були госпіталізовані (можливо, через молодший віковий діапазон даних когорт), то показники ПТС були вищими серед госпіталізованих пацієнтів. Втома є найпоширенішим симптомом протягом тривалого періоду спостереження і може сприяти утрудненню повернення до нормальної роботи. Дослідження в різні періоди після зараження свідчать про те, що психіатричні симптоми можуть бути достатньо стійкими. До факторів ризику психіатричних симптомів належать історія психічних розладів та жіноча стать. Додатковими факторами ризику є зараження члена сім'ї, ізоляція та супутня хронічна хвороба. Висновки щодо віку як чинника ризику суперечливі.

Загалом небагато досліджень оцінювали нейропсихологічні наслідки COVID-19, а значна неоднорідність застосованих підходів та методів перешкоджає всебічній характеристиці когнітивних функцій у конкретних сферах, оскільки дослідження часто виключали осіб із попередніми когнітивними порушеннями. Незважаючи на це, більшість досліджень свідчать про певний ступінь когнітивних порушень у пацієнтів, які перохворіли на COVID-19. Незважаючи на те, що показники різняться, значна частина хворих, які вижили, демонструє погану пізнавальну діяльність у сфері уваги, виконавчих функцій та пам'яті. Такі результати мають кілька важливих наслідків для подальших досліджень, клінічного ведення та лікування тих хворих, які перенесли COVID-19.

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

Список літератури

1. Koyuncu O.O., I.B. Hogue, L.W. Enquist. *Virus Infections in the Nervous System*. *Cell Host Microbe*. 2013. 13(4). 379-393. doi: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
2. Bohmwald K., Gálvez N., Ríos M., Kalergis A. *Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections*. *Front. Cell. Neurosci*. 2018. 12. 386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
3. Nichols W.G., Peck Campbell A.J., Boeckh M. *Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008 Apr. 21(2). 274-290. doi: 10.1128/CMR.00045-07.
4. Kutter J.S., Spronken M.I., Fraaij P.L., Fouchier R.A., Herfst S. *Transmission routes of respiratory viruses among humans*. *Curr. Opin. Virol.* 2018 Feb. 28. 142-151. doi: 10.1016/j.coviro.2018.01.001.
5. Swanson P.A., McGavern D.B. *Viral diseases of the central nervous system*. *Curr. Opin. Virol.* 2015. 11(4). 44-54. doi: 10.1016/j.coviro.2014.12.009.
6. Miner J.J., Diamond M.S. *Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier*. *Curr. Opin. Immunol.* 2016 Feb. 38. 18-23. doi: 10.1016/j.coi.2015.10.008.
7. Dahm T., Rudolph H., Schwerk C., Schrotten H., Tenenbaum T. *Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections*. *Mediators Inflamm.* 2016. 2016. 8562805. <https://doi.org/10.1155/2016/8562805>.
8. Wing Y.K., Leung C.M. *Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study Hong Kong Med. J.* 2012 Aug. 18, Suppl. 3. 24-27. doi: 10.1016/j.jad.2010.04.029.
9. Desforges M., Coupanec A., Dubeau P. et al. *Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?* *Viruses*. 2019. 12(14). 1-28. doi: 10.3390/v12010014.
10. Ye M., Ren Y., Lv T. *Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19*. *Brain Behav. Immun.* 2020. 88. 945-946. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
11. Favreau D., Meessen-Pinard M., Desforges M., Talbot P. *Human coronavirus-induced neuronal programmed cell death is cyclophilin d dependent and potentially caspase dispensable*. *J. Virol.* 2012. 86. 81-93. doi: 10.1128/JVI.06062-11.
12. Vasek M., Garber C., Dorsey D. et al. *A complement-microglial axis drives synapse loss during virus-induced memory impairment*. *Nature*. 2016. 534. 538-543. doi: 10.1038/nature18283.
13. Agner S., Klein R. *Viruses have multiple paths to central nervous system pathology*. *Curr. Opin. Neurol.* 2018. 31. 313-317. doi: 10.1097/WCO.0000000000000556.
14. Wang T., Du Z., Zhu F. et al. *Comorbidities and multiorgan injuries in the treatment of COVID-19*. *Lancet*. 2020. 395. e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
15. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. *'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19*. *Thorax*. 2020. 76. 396-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
16. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M. et al. *Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in nonhospitalized patients*. *J. Neurovirol.* 2021. 27. 191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4.
17. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C. et al. *Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement*. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2020. 65. 47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008.
18. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. *Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry*. *Neurology*. 2020. 95. 1060-1070. doi: 10.1212/WNL.00000000000009937.
19. Hatch R., Young D., Barber V. et al. *Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study*. *Crit. Care*. 2018. 22. 310. doi: 10.1186/s13054-018-2223-6.
20. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses*. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
21. Zhou H., Lu S., Chen J. et al. *The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients*. *J. Psychiatr. Res.* 2020. 129. 98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
22. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. *Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, posthospital discharge*. *EClinicalMedicine*. 2021. 31. 100683.
23. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J. et al. *Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19*. *Brain Commun.* 2020. 2. fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205.
24. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J. et al. *Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment*. *Brain Behav. Immun.* 2020. 9. 100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163.
25. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. *Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19*. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 21: ciaa1750. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
26. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. *Postdischarge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19*. *J. Infect.* 2020. 81. 4-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
27. Mannan A., Mehedi H.M.H., Chy N. et al. *A multicentre, cross-sectional study on coronavirus disease 2019 in Bangladesh: clinical epidemiology and short-term outcomes in recovered individuals*. *New Microbes New Infect.* 2021. 40.100838. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
28. Bowles K.H., McDonald M., Barr n Y. et al. *Surviving COVID-19 after hospital discharge: symptom, functional, and adverse outcomes of home health recipients*. *Ann. Intern. Med.* 2020. 174. 316-325. doi: 10.7326/M20-5206.
29. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P. et al. *Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study*. *Lancet Respir. Med.* 2018. 6. 213-222. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
30. Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. *Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae*. *Respir. Med.* 2020. 174. 106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197.
31. Liu D., Baumeister R.F., Veilleux J.C. et al. *Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China*. *Psychiatry Res.* 2020. 292. 113297. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113297.
32. Park H.Y., Jung J., Lee S.H. et al. *Psychological consequences of survivors of COVID-19 Pneumonia 1 month after discharge*. *J. Korean Med. Sci.* 2020. 35. e409. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e409.
33. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. *Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical*

predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020. 89. 594–600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.

34. Speth M.M., Singer-Cornelius T., Oberle M. et al. Mood, anxiety and olfactory dysfunction in COVID-19: evidence of central nervous system involvement? *Laryngoscope.* 2020. 130. 2520–2525. <https://doi.org/10.1002/lary>.

35. Zarghami A., Farjam M., Fakhraei B. et al. A report of the telepsychiatric evaluation of SARS-CoV-2 patients. *Telemed J. E-Health.* 2020. 26. 1461–1465. doi: 10.1089/tmj.2020.0125.

36. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2020. 15. e0239570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>.

37. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021. 397. 220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

38. Cai X., Hu X., Ekumi I.O. et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020. 28. 1030–1039. doi: 10.1016/j.jagp.2020.07.003.

39. Wang P.R., Oyem P.C., Viguera A.C. Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2020. 69. 131–132. doi: 10.1016/j.genhosp-psych.2020.12.013.

40. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2020. 15. e0239570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>.

41. de Graaf M.A., Antoni M.L., Ter Kuile M.M. et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: a multidisciplinary

approach. *EClinicalMedicine.* 2021. 32. 100731. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100731.

42. Bonazza F., Borghi L., di San Marco E.C. et al. Psychological outcomes after hospitalization for COVID-19: data from a multidisciplinary follow-up screening program for recovered patients. *Res. Psychother.* 2020. 23. 491. doi: 10.4081/ripppo.2020.491.

43. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open.* 2021. 4. e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.

44. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020. 15. e0240784. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.

45. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung.* 2021. 199. 1–7. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.

46. Islam M.S., Ferdous M.Z., Islam U.S. et al. Treatment, persistent symptoms, and depression in people infected with COVID-19 in Bangladesh. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18. 1453. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041453>.

47. Di Pietro D.A., Comini L., Gazzi L., Alberto L., Vitacca M. Neuropsychological Pattern in a Series of Post-Acute COVID-19 Patients in a Rehabilitation Unit: Retrospective Analysis and Correlation with Functional Outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18. 5917. doi: 10.3390/ijerph18115917.

Отримано/Received 26.08.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about author

Shuprovych Angela, PhD, Senior Research Fellow, 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: angelaanat7070@gmail.com

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.

A.A. Shuprovich

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

Neurotropic effects of respiratory viral infections: mental and neuropsychological aspects

Abstract. The review is devoted to the problem of neurological complications that result from respiratory viral infections due to viral invasion to the central and peripheral nervous systems. Psychoneurological consequences after the disease of COVID-19 are considered separately. Viral pathogens can enter the central nervous system (CNS) in various ways, including through hematogenous infection of the endothelium (the "Trojan horse" mechanism) as well as through peripheral nerves or olfactory sensory neurons. The latter route is mostly used by respiratory viruses, such as coronaviruses (CoV), which enter the body intranasally because the olfactory nerve connects the nasal epithelium with the olfactory bulb — the way to the CNS. CoV in the human brain can cause long-term effects associated with the development or exacerbation of chronic neurological diseases, such as multiple sclerosis. Coronavirus COVID-19, which causes coronavirus disease, can provoke long-term outcomes after recovery, such as psychiatric symptoms and cognitive impairment, which are detected by cognitive screening. In the post-COVID period,

patients demonstrated poor cognitive performance in the areas of attention, performance, and memory as well as increased levels of depression, anxiety, post-traumatic stress, fatigue, and sleep disturbances. These effects should be considered as possible post-viral disorders that require special diagnosis and appropriate treatment. Significant heterogeneity of applied approaches and methods hinders the comprehensive characterization of cognitive functions in specific areas since the studies often excluded people with previous cognitive impairment. Nevertheless, most studies indicate some degree of cognitive impairment in patients with COVID-19. Although the rates vary, a significant proportion of survivors show poor cognitive performance in the areas of attention, performance, and memory. These results have several important implications for further research, clinical management, and treatment of those who have experienced COVID-19.

Keywords: respiratory viral infections; neurotropic activity of coronaviruses; long-term neuropsychiatric effects in the post-COVID period; cognitive impairment; screening methods

УДК 616.45:616-039.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243216>Рыбаков С.И.
г. Вашингтон, США

Субклинический синдром Кушинга: много вопросов — мало ответов

Резюме. В обзоре литературы приводится определение сущности субклинического синдрома Кушинга. Субклинический синдром Кушинга (субклинический гиперкортизолизм) — это патологическое состояние организма, которое характеризуется автономной избыточной секрецией глюкокортикоидов, чаще всего аденомой коры надпочечника; подавлением адrenокортикотропной функции гипофиза и функционального состояния противоположного надпочечника. Подобное состояние может быть клинически бессимптомным или сопровождаться некоторыми неспецифическими признаками гиперкортицизма (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, остеопороз). Обращает на себя внимание большая вариабельность частоты его обнаружения, что, возможно, связано с использованием различных критериев для отнесения отдельных случаев к этой категории. В качестве базового скринингового теста для выявления субклинического гиперкортизолизма большинство исследователей считают наиболее приемлемой и эффективной ночную супрессивную пробу с 1,0 мг дексаметазона. Современные тактико-технические подходы к лечению субклинического синдрома Кушинга довольно разнообразны и чаще строятся на прагматических принципах, чем на достоверно обоснованных. Автор поднимает вопрос: не может ли субклинический синдром Кушинга быть плодом гиперфункции нормальных или диффузно увеличенных (гиперплазированных) надпочечников в результате каких-то нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой иерархии? И наконец, являются ли сопутствующие субклиническому синдрому Кушинга нарушения следствием гиперпродукции кортизола, хотя нередко и незначительной, или они могут быть причиной возникновения субклинического гиперкортизолизма? Для лечения субклинического гиперкортизолизма в настоящее время предлагается адrenaлэктомия, имеющая целью снизить поступление в организм больного избыточного количества глюкокортикоидов, приводящего к развитию названных нарушений. Известны медикаментозные способы подавления функции коры надпочечников — используя препараты хлоридан, митотан, кетоконазол.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга; частота; диагностика; лечение; обзор

В литературе последних нескольких десятилетий появляется все большее количество публикаций, посвященных субклиническому синдрому Кушинга. В них обсуждаются вопросы номенклатуры этого понятия, эпидемиология, клинические характеристики и, что особенно существенно, диагностика и лечение. Следует признать, что ни по одному из указанных вопросов согласие не достигнуто. Первые сведения об этой патологии появились в 70-е годы прошлого столетия, когда W. Beirwaltes et al. [1] сообщили о двух больных, у которых при скинтиграфии с ^{131}I -19-йодохолестеролом была обнаружена гиперфункционирующая аденома надпочечника со сниженным

накоплением изотопа контралатеральной железой. Клинические признаки гиперкортицизма у больных отсутствовали. Эти факты явились основанием для зарождения представлений о субклиническом синдроме Кушинга. Некоторые исследователи отдают приоритет в описании этой патологии В. Charbonell et al. [2]. У больного с аналогичной скинтиграфической картиной они обнаружили нормальные уровни кортизола, 17-ОКС, нарушение суточного ритма кортизола и адrenокортикотропного гормона (АКТГ), отрицательный тест с дексаметазоном и нарушенный ответ АКТГ на нагрузку инсулином и метирапоном. Через 8 месяцев после удаления аденомы указанные

нарушения ликвидировались. Подобное наблюдение объяснили следующим образом: инсиденталом надпочечника с автономной нерегулируемой продукцией глюкокортикоидов, но без признаков, присущих клинически явному синдрому Кушинга.

В 1990-е годы появились данные о существовании достаточно многочисленных адренокортикальных аденом (инсиденталом), обнаруживаемых новыми методами топической диагностики (ультразвукового исследования — УЗИ, компьютерной томографии — КТ, магнитно-резонансной томографии — МРТ), с умеренно повышенной глюкокортикоидной функцией и без клинических признаков гиперкортицизма. У части больных эти нарушения носили временный, интермиттирующий характер. Была установлена также зависимость их от размеров обнаруженной опухоли [3–5]. Такая ситуация начала привлекать пристальное внимание клиницистов к этому явлению, что в конечном итоге привело к формированию концепции субклинического синдрома Кушинга. К этой категории сочли возможным относить не только случаи с отсутствием симптоматики гиперкортицизма, но и больных с наличием отдельных признаков синдрома Кушинга (считали неспецифическими) или их сочетаний, выраженных в различной степени (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, остеопороз).

Данное состояние классифицировали как пре-Кушинг, т.е. его рассматривали как раннюю стадию болезни Иценко — Кушинга. Подтверждением являлся тот факт, что у некоторых больных эти признаки ликвидировались или течение их смягчалось после адреналэктомии. Однако у большинства больных наблюдаемые расстройства не прогрессировали и статус их в плане развития симптомного гиперкортицизма оставался неизменным. Поначалу таких больных было достаточно много, до 15–20 % среди носителей обнаруживаемых инсиденталом [6–9]. На смену определению «пре-Кушинг» пришло понятие «субклинический синдром Кушинга», без четкого указания на возможность его превращения в болезнь Иценко — Кушинга. Решением конференции Национального института здоровья (США) было рекомендовано обозначать это состояние как синдром субклинической автономной глюкокортикоидной секреции [10]; как вариант используется более краткая формулировка: «субклинический гиперкортицизм» или «субклинический синдром Кушинга».

К настоящему моменту можно попытаться дать определение сущности субклинического синдрома Кушинга в следующей форме. Субклинический синдром Кушинга (субклинический гиперкортицизм) — это патологическое состояние организма, которое характеризуется автономной избыточной секрецией глюкокортикоидов, чаще всего аденомой коры надпочечника, подавлением адренокортикотропной функции гипофиза и функционального состояния противоположного надпочечника. Подобное состояние может быть клинически бессимптомным или сопровождаться некоторыми неспецифическими признаками ги-

перкортицизма (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, остеопороз).

Субклинический синдром Кушинга наблюдается среди 0,2–2,0 % взрослого населения и в основном встречается среди лиц с инсиденталомой надпочечника [3, 11, 12]. По суммарным данным 22 исследователей [13], среди 2622 больных с инсиденталомой надпочечника в 236 (9,0 %) случаях был выявлен субклинический синдром Кушинга при колебаниях этого показателя в пределах 1,1–47,3 % в отдельных сериях. Обращает на себя внимание большая вариабельность частоты его обнаружения, что, возможно, связано с использованием различных критериев для отнесения отдельных случаев к этой категории. Однако при более дифференцированной оценке в 10 сериях наблюдений встречаемость субклинического синдрома Кушинга среди носителей инсиденталом составила менее 10 % и в 10 сериях — от 10,5 до 20,0 %. Лишь в двух группах эта величина достигала 29,1 и 47,3 %. Приведенные данные позволяют ориентировочно считать, что примерно каждая десятая случайно обнаруженная аденома надпочечника обладает субклинической кортизолпродуцирующей активностью. Заслуживает внимания еще один серьезный факт: в однородных группах больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и с инсиденталомой надпочечника частота субклинического синдрома Кушинга была гораздо выше, чем среди больных без этих форм патологии.

Таким образом, при наличии представления о таком патологическом состоянии, как субклинический синдром Кушинга, возникает вопрос: **среди каких категорий лиц его следует подозревать и искать?** В первую очередь его следует искать среди больных с диагностированной аденомой надпочечника — инсиденталомой или обнаруженной планово, независимо от клинических проявлений [8, 10, 13–15]. Как указано выше, частота субклинического синдрома Кушинга в этих контингентах гораздо выше, чем в общей популяции. Подлежат обследованию больные с аденомой гипофиза при наличии у них возможных признаков гиперкортицизма. Тотальный скрининг на предмет поиска субклинического синдрома Кушинга среди больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением вряд ли может быть оправдан из-за распространенности этих форм патологии, организационных сложностей массового проведения и экономических соображений. Некоторые исключения для этих групп больных могут иметь место. Наличие этих заболеваний у пациентов молодого возраста (до 50 лет), особенно в случаях их прогрессирующего течения, появления осложнений и отсутствия эффекта от проводимой целенаправленной квалифицированной терапии, должно являться стимулом для поиска субклинического синдрома Кушинга. Комбинации указанных заболеваний, опять же в случаях прогрессирующего течения и наличия осложнений, могут послужить основанием для поиска субклинического синдрома Кушинга [16–19].

Определившись с контингентами лиц, среди которых целесообразно проводить поиск субклинического синдрома Кушинга, следует решить, **какие тесты могут**

быть наиболее объективными для его диагностики. Существует достаточно большое количество различных лабораторных тестов, применяемых для диагностики гиперкортизолизма, в том числе субклинического. Каждый из них обладает определенной специфичностью и чувствительностью и может быть рекомендован при различных клинических ситуациях. Учитывая, что при субклиническом синдроме Кушинга возрастание абсолютных показателей секреции глюкокортикоидов чаще всего не достигает значительных величин, что затрудняет дифференцирование их от нормальных, предпочтение следует отдать некоторым функциональным пробам и методикам, учитывающим суммарную продукцию гормонов в течение определенного промежутка времени. Конкретно для диагностики субклинического синдрома Кушинга рекомендуются: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, определение кортизола в слюне в ночное время, свободного кортизола в суточной моче, кортизола в крови в вечернее время, в качестве дополнительных — исследование АКТГ и дегидроэпиандростерона-С (ДГЭА-С), суточных ритмов секреции кортизола и АКТГ [5–10, 14, 15, 20, 21].

В качестве базового скринингового теста для выявления субклинического гиперкортизолизма большинство исследователей считают наиболее приемлемой и эффективной ночную супрессивную пробу с 1,0 мг дексаметазона, принимаемого в 23 часа, и определение содержания кортизола в плазме в 8 часов утра. Чувствительность теста достигает 98,1 % и специфичность — 80,5–98,9 %. Снижение определяемого в 8 часов утра содержания кортизола в плазме менее референтной величины свидетельствует о сохранении нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Более высокие показатели могут указывать на наличие субклинического синдрома Кушинга. Нормальным результатом у здоровых лиц считается снижение уровня кортизола в крови менее 50 нмоль/л. Показатель выше 138 нмоль/л считается подтверждающим для субклинического синдрома Кушинга. Интервал от 50,0 до 138,0 нмоль/л (зона серой шкалы) предполагает возможность наличия автономного субклинического гиперкортизолизма, и для его подтверждения или исключения требуются дополнительные исследования. К сожалению, существуют расхождения между рекомендуемыми оптимальными дозами принимаемого дексаметазона (1, 3, 5, 8 мг) и соответствующими показателями пограничного результата пробы (50, 69, 83, 138 нмоль/л). Показатели выше пограничных результатов пробы в каждом из приведенных вариантов свидетельствуют в пользу субклинического синдрома Кушинга. J. Shen et al. [22] подвергли анализу пять национальных руководств, в которых содержатся рекомендации по проведению дексаметазоновой пробы и других тестов для диагностики субклинического синдрома Кушинга. Они установили наличие ряда расхождений, указанных выше, при оценке результатов, что свидетельствует об отсутствии теста (-ов) золотого стандарта для диагностики субклинического кортизолизма. Тем

не менее большинство клиницистов предпочитают проводить пробу с 1 мг дексаметазона и критической величиной, выше которой верифицируется субклинический синдром Кушинга, считают уровень кортизола выше 138 нмоль/л. Наиболее полные на сегодняшний день рекомендации по лабораторной диагностике субклинического гиперкортизолизма содержатся в обзоре M. Scherlock et al. [21].

В упоминаемой выше сборной статистике работ 22 авторов [13] в 13 сериях больных проба с 1 мг дексаметазона использовалась как исходная для диагностики субклинического синдрома Кушинга, а в остальных применялась проба с 2 и 8 мг. В семи сериях проводили дополнительные исследования АКТГ, в пяти — содержания свободного кортизола в суточной моче, в четырех — суточного ритма секреции кортизола. Согласительная комиссия по инсиденталомам надпочечников при Национальном институте здоровья (США) [10] рекомендует проведение теста с 1 мг дексаметазона всем больным с инсиденталомой надпочечника в качестве первого этапа обследования. Аналогичное предложение содержится в рекомендациях Американского общества клиницистов эндокринологов [23].

К дополнительным лабораторным методам диагностики приходится прибегать, когда имеются неубедительные данные дексаметазонового теста, например величины кортизола в пределах серой шкалы. Наличие неспецифической симптоматики — артериальной гипертензии, сахарного диабета ожирения — является дополнительным стимулом для выяснения природы возможного гиперкортицизма. Уровень свободного кортизола в суточной моче отражает величину суммарной продукции глюкокортикоидов, которая при субклиническом синдроме Кушинга возрастает, хотя в большинстве случаев незначительно. Проведение теста предусматривает соблюдение строгих правил сбора мочи, отказ от приема некоторых препаратов, ограничение потребления жидкости (не более 4–5 л/сут). Почечная недостаточность может стать причиной искажения результатов теста. Чувствительность теста сравнительно невысокая.

Определение кортизола в слюне, собранной в вечернее время, — методически более простая процедура, не требующая соблюдения строгих режимов сбора образцов, госпитализации. Повышенные показатели имеют ценность при гиперкортицизме любой этиологии, но считается, что при болезни Иценко — Кушинга — более высокую, чем при субклиническом гиперкортицизме. Чувствительность теста колеблется в пределах 22–77 %, что также ограничивает его достоверность. Диагностическую значимость имеет определение содержания кортизола в плазме в вечерние часы. При гиперкортицизме нарушается суточный ритм секреции глюкокортикоидов, и на вечерние часы приходится более высокие показатели по сравнению с утренними, когда они бывают в норме максимальными. Этот же факт отмечается при исследовании суточного ритма секреции кортизола или АКТГ. Последний тест более громоздкий, проводится в госпитальных условиях, требует больших затрат времени. Поэтому, оче-

видно, достаточно информативным будет исследование кортизола в вечерние часы. Данные исследования АКТГ не предоставляют дополнительной информации для диагностики субклинического синдрома Кушинга, так как фиксируемые изменения отражают факт нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции, имеющий место при гиперкортицизме вообще. Имеются сообщения о том, что низкий уровень ДГЭА-С может служить показателем автономной секреции кортизола. Еще одним диагностическим приемом является сканирование надпочечников с ^{131}I -19-йодохолестеролом. Обнаружение повышенного накопления радиоизотопа в одной железе (чаще всего это аденома) и снижение или отсутствие его в контралатеральной может свидетельствовать о наличии гиперкортицизма.

Определяемые изменения показателей функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в различной степени и сочетаниях являются в принципе характерными для гиперкортицизма, т.е. как для болезни Иценко — Кушинга, глюкостеромы, так и для субклинического гиперкортицизма. Различия могут касаться абсолютных величин отдельных показателей и их сочетаний, но они не могут считаться объективными, так как зависят от ряда факторов (состояние больного, наличие сопутствующей патологии, длительность заболевания, методики исследований и пр.). Они свидетельствуют о том, присутствует ли гиперкортицизм вообще или его нет. Показатели теста с 1 мг дексаметазона позволяют исключить субклинический гиперкортицизм, когда они составляют $< 50,0$ нмоль/л, или подтвердить его при уровнях $> 138,0$ нмоль/л при отсутствии клинических признаков болезни Иценко — Кушинга. Все остальные промежуточные величины попадают в зону серой шкалы, когда для подтверждения или исключения диагноза требуются дополнительные исследования.

Ряд исследователей [15–17, 21, 24, 25] рекомендуют проведение дополнительных повторных исследований из числа названных выше, на основании суммарной оценки которых может быть верифицирован субклинический синдром Кушинга. При показателях в пределах серой шкалы диагноз может быть подтвержден при не менее чем двукратном супрессивном тесте с показателем кортизола, равным или выше 82,8 нмоль/л, АКТГ < 10 пг/мл, и повышенным содержанием кортизола в суточной моче. Диагноз субклинического синдрома Кушинга может быть отвергнут при результатах двукратного теста с 1 мг дексаметазона выше 82,8 нмоль/л кортизола, уровне АКТГ < 10 пг/мл и повышенном содержании кортизола в суточной моче.

На сегодняшний день субклинический синдром Кушинга известен в двух формах — бессимптомной и сопровождающейся неспецифическими для гиперкортицизма признаками, которые перечислялись выше. Здесь, пожалуй, стоило бы кратко вспомнить о специфических и неспецифических симптомах и синдромах гиперкортицизма. В большинстве литературных источников специфическими для синдрома Кушинга считают характерное

диспластическое ожирение, матронизм, кожно-трофические изменения. Такие симптомокомплексы, как синдромы артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, остеопоротический, расстройств репродуктивной функции, которые присутствуют практически во всех случаях заболевания, считаются неспецифическими. Можно согласиться, что подобные нарушения бывают характерны для многих других форм патологии. Однако при их отсутствии диагноз глюкокортикоидного гиперкортицизма был бы неправомерен. Очевидно, речь должна была идти о специфичности сочетаний этих расстройств, без которых не бывает болезни Иценко — Кушинга и определенной части субклинического синдрома Кушинга. Параллельно следует отметить, что такие специфические признаки, как ожирение, матронизм, кожные стрии, встречаются при других заболеваниях и состояниях, например при питуитарном базофилизме, экзогенном синдроме Кушинга. Поэтому следует быть осторожными с трактовкой специфических и неспецифических признаков гиперкортицизма применительно к субклиническому синдрому Кушинга.

Другим аспектом проблемы, заслуживающим внимания, является вопрос о материальном субстрате субклинического синдрома Кушинга. Снова обращаясь к литературе, можно убедиться, что он «привязывается» практически всегда только к случайно обнаруженным аденомам надпочечников, инсиденталомам. Однако определенная часть подобных больных может быть обнаружена при целенаправленных поисках адреналовой патологии, когда грамотный врач, зная о возможной причинной связи артериальной гипертензии с патологией надпочечников, назначает больному КТ или УЗИ надпочечников и обнаруживает аденому. Подобную аденому уже нельзя назвать инсиденталомой, и количество таких больных может быть значимым, если они будут попадать в руки грамотных специалистов. Здесь возникает еще один вопрос: встречается ли субклинический синдром Кушинга среди лиц с нормальными или гиперплазированными надпочечниками и если да, то как часто? К сожалению, подобные данные в литературе обнаружить не удалось, хотя такая ситуация возможна и наблюдается при патологии других эндокринных желез, например, субклинический гипертиреоз при диффузно увеличенной или нормальной щитовидной железе, субклинический гиперпаратиреоз при диффузной гиперплазии паращитовидных желез.

Вопрос о частоте и выраженности расстройств, сопровождающих субклинический синдром Кушинга, является одним из ключевых, так как он в конечном итоге определяет отношение к этой форме патологии: выбор методов лечения или режимов наблюдения. Наиболее частыми спутниками субклинического гиперкортицизма являются артериальная гипертензия и связанные с нею сердечно-сосудистые расстройства, сахарный диабет 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе, остеопороз с признаками уменьшения плотности костной ткани и склонностью к переломам, ожирение, гиперлипидемия. Оценка частоты и выраженности этих расстройств возможна при рассмотре-

нии достаточно больших статистических результатов, обобщающих данные с характеристиками указанных осложнений. Следует отметить, что объективно и достоверно связать эти нарушения с субклиническим гиперкортизолизмом не всегда представляется возможным и в литературе очень часто их называют «сопутствующими». В качестве возможных причин подобной неопределенности указывают отсутствие достаточно репрезентативных групп обследованных, ретроспективный характер исследований, интермиттирующее течение гиперкортизолизма у части больных. Существенным моментом является то, что описываемые клинические расстройства наблюдаются чаще у больных преклонного возраста, когда они достаточно часты и без гиперкортизолизма.

По сводным данным [26] обследования 18 групп больных с субклиническим синдромом Кушинга, частота артериальной гипертензии колебалась в пределах 45–100 % в отдельных сериях наблюдений. В среднем этот показатель равнялся 73,2 %. Отражением возможной неупорядоченности полученных результатов является большой диапазон частоты артериальной гипертензии. Более конкретные величины возможно получить в группах с меньшим разбросом показателей. Частота синдрома в пределах 40–60 % отмечена в четырех сериях наблюдений, > 60–80 % — в восьми и > 80 — в шести. В ряде исследований подчеркивается наличие риска кардиоваскулярных заболеваний у этих категорий больных. Субклинический гиперкортизолизм может быть независимым фактором риска патологии коронарных сосудов и связанной с ней повышенной летальности [14, 21, 27]. При субклиническом синдроме Кушинга отмечена более высокая частота кардиомиопатии, инфаркта миокарда, заболеваний коронарных, мозговых сосудов по сравнению с лицами с нефункционирующими аденомами, а также зависимость их от степени выраженности гиперкортизолизма и длительности наблюдения [21, 28–30].

Известно, что избыток кортизола подавляет секрецию инсулина, усвоение глюкозы, синтез гликогена, снижает чувствительность тканей к инсулину и стимулирует глюконеогенез. В определенных условиях (достаточная длительность и интенсивность воздействия) это может приводить к расстройствам углеводного обмена — от нарушенной толерантности к глюкозе до сахарного диабета. Этот механизм в полной мере реализуется при субклиническом гиперкортизолизме. В указанной серии исследований [26] сахарный диабет 2-го типа/нарушенная толерантность к глюкозе наблюдались у 15,9–68,8 % больных в отдельных сериях; в среднем у 39,1 %. Частота этих расстройств до 30 % наблюдалась в пяти сериях, > 30–50 % — в 10 и > 50 % — в 3.

Ожирение при субклиническом синдроме Кушинга не достигает таких степеней, как при болезни Иценко — Кушинга, и не носит столь диспластический характер, но все же развивается нередко, преимущественно за счет висцерального перераспределения жировой ткани, повышения индекса массы тела [16, 31–33]. Частота ожирения в 11 группах больных [26]

достигала 19–77,5 %, в среднем 46,2 %. В семи группах она колебалась в пределах 20–50 %, в трех — 67–77 % и в одной равнялась 19 %.

Синдром костных нарушений в виде различной степени остеопороза, вплоть до переломов, является неотъемлемой составной частью клиники болезни Иценко — Кушинга. Процесс распространяется в основном в трабекулярных костях и чаще всего демонстрируется компрессионными переломами позвонков и ребер. Исследования последних лет свидетельствуют, что аналогичные процессы наблюдаются при субклиническом гиперкортизолизме [34–37]. По данным восьми исследований, симптомы остеопороза регистрировались в 24–87,5 %, в среднем — 44 % случаев субклинического синдрома Кушинга. Сюда включались в основном случаи остеопороза различной степени и компрессии позвонков, чаще нижних грудных и поясничных.

Заслуживает внимания еще одна сборная статистика G. Dalmazi et al. [27]. В ней представлены сведения о 4324 инсиденталомас надпочечников, собранные 27 авторами. В этой когорте был выявлен 1191 (27,5 %) больной с субклиническим синдромом Кушинга. Частота артериальной гипертензии в отдельных сериях наблюдений колебалась в пределах 35–92 % и в среднем равнялась 66,5 %. В 16 группах больных с нефункционирующими аденомами частота артериальной гипертензии находилась в пределах 53–73 % и в среднем составляла 58,8 %, т.е. разница оказывалась несущественной. Частота сахарного диабета 2-го типа и нарушений толерантности к глюкозе в отдельных группах больных с субклиническим синдромом Кушинга колебалась в пределах 8–69 % и в среднем равнялась 30,4 %. Для нефункционирующих аденом эти показатели равнялись 9–32 % и 19,6 % соответственно (16 групп).

При обнаружении у больного субклинического синдрома Кушинга врач должен оценить степень тяжести его проявлений и по возможности **прогнозировать дальнейшее течение**. Первый вопрос, возникающий при подобных обстоятельствах: следует ли ожидать прогрессирования процесса и развития более тяжелого, клинически манифестного глюкокортикоидного гиперкортицизма? Так как большинство случаев субклинического синдрома Кушинга обнаруживаются у больных с аденомой надпочечника, выявленной случайно или планомерно, необходимо решить еще одну существенную задачу: определить вероятность ее злокачественности. Последнее бывает возможным при оценке размеров образования и некоторых его характеристик, обнаруживаемых при топической диагностике.

Достаточно большое количество публикаций свидетельствуют, что субклинический гиперкортизолизм очень редко приводит к развитию манифестного синдрома Кушинга. В качестве примера можно привести сборные материалы 13 статистических обзоров [13], обобщающих данные долгосрочного наблюдения 1394 больных с субклиническим гиперкортизолизмом в течение 24–72 месяцев (в среднем 37,5). В этой когорте было отмечено 11 (0,78 %) случаев превращения суб-

клинического в клинически явный синдром Кушинга. В отдельных сериях этот показатель колебался в пределах 0–5,8 %. Из 637 больных (6 групп), наблюдавшихся до 24 месяцев, синдром Кушинга возник в 2 (0,3 %) случаях. Из 757 (7 групп) больных, которые находились под наблюдением свыше 24 и до 72 месяцев, синдром Кушинга наблюдался у 9 (1,2 %). Таким образом, реальность подобного события крайне незначительна. Некоторое увеличение частоты трансформации субклинического гиперкортизолизма с течением времени является основанием для проведения тщательного долгосрочного наблюдения за подобными больными.

Приведенные данные свидетельствуют, что в настоящее время сформировались представления о такой форме патологии, как субклинический синдром Кушинга, но одновременно сохраняется ряд противоречий. Считают, что его происхождение связано с развитием автономной нерегулируемой гиперпродукции глюкокортикоидов, чаще всего обнаруживаемой в функционирующих аденомах надпочечников. Незначительно повышенная секреция кортизола и других стероидов в течение определенного промежутка времени может приводить к развитию ряда симптомов и признаков, характерных для клинически явных проявлений гиперкортизолизма, наблюдаемых при болезни Иценко — Кушинга и гормонально-активных опухолях коры надпочечников (глюкостерома). Обычно они проявляются не в полном объеме и не имеют столь ярких и выраженных характеристик, как при названных заболеваниях. К их числу относятся артериальная гипертензия с сопутствующими ей расстройствами, нарушения углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета, преимущественно 2-го типа, ожирение, остеопороз. Определенная часть случаев субклинического синдрома Кушинга протекает клинически бессимптомно и обнаруживается лишь при обследовании лиц со случайно выявленными аденомами надпочечников, инсиденталомы. Они характеризуются определяемыми лабораторно нарушениями функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в виде автономной гиперсекреции глюкокортикоидов обнаруженной аденомой, подавления АКТГ-функции гипофиза, нарушений суточных ритмов секреции гормонов, снижения гормон-продуцирующей функции контралатерального надпочечника.

Если для бессимптомного варианта субклинического синдрома Кушинга не возникает сомнений в плане целесообразности проведения наблюдения с периодическими контрольными обследованиями больных, то относительно субклинического гиперкортизолизма, который сопровождается указанными кардиоваскулярными и метаболическими нарушениями в течение ряда лет, не ослабевают споры сторонников **активного хирургического лечения и выжидательной наблюдательной тактики** с симптоматическим лечением сопутствующей патологии. Предлагаемый вариант хирургического лечения предусматривает выполнение адrenaлэктомии с опухолью (аденомой). В значительном числе публикаций доказывается, что адrenaлэктомия имеет

ряд преимуществ по сравнению с медикаментозным лечением. Они особенно наглядны при оценке динамики артериального давления и в меньшей степени — при учете сдвигов метаболических нарушений [38–41]. Так, Y. Erbit et al. [42] показали, что в плане коррекции артериального давления адrenaлэктомия оказывается более эффективной, чем при манифестном гиперкортизолизме. M. Tsuki et al. [43] отмечали улучшение показателей артериального давления и гликемии после операции по сравнению с неоперированными больными, у которых они частично ухудшались. I. Chiodoni et al. [44] отмечали, что после операции улучшались показатели артериального давления и уровня глюкозы в крови не только у больных с субклиническим синдромом Кушинга, но и у пациентов с нефункционирующими аденомами. Данные этих и многих других подобных исследований все же не являются полностью убедительными по причинам некоторых методических отклонений, недостаточного количества больных, ретроспективного характера исследований. Возможно, более демонстративные и четкие показатели могут быть получены при анализе достаточного большого количества наблюдений. При рассмотрении результатов адrenaлэктомии, выполненной в 13 группах больных с субклиническим синдромом Кушинга [26], было установлено снижение артериального давления в среднем во всех группах на 68,7 %, при колебаниях в отдельных сериях в пределах 50–100 %. Улучшение показателей углеводного обмена суммарно имело место у 41,7 % (22,2–100 %) больных. Почти с одинаковой частотой отмечено снижение массы тела в 11 группах больных; в среднем у 48,3 % (0–100 %). По данным обследования двух групп пациентов изменения показателей остеопороза не отмечалось.

Современные тактико-технические подходы к лечению субклинического синдрома Кушинга довольно разнообразны и чаще строятся на прагматических принципах, чем на достоверно обоснованных. В руководстве, опубликованном Национальным институтом здоровья (США) [10], указывается, что адrenaлэктомия или тщательное наблюдение с симптоматической терапией по показаниям в равной степени правомерны при субклиническом синдроме Кушинга. В руководстве Американской ассоциации эндокринологов и эндокринных хирургов [45] хирургическое лечение рекомендуется при безуспешности консервативной терапии и ухудшении показателей артериального давления и метаболизма. В рекомендациях Итальянского общества эндокринологов [14] предлагается хирургическое лечение резервировать для больных с коротким анамнезом и/или ухудшающимся состоянием. Синтезируя приведенные данные, можно рекомендовать адrenaлэктомию для лиц более молодого возраста, в основном моложе 50 лет, если прослеживается связь выявляемых расстройств с субклиническим гиперкортизолизмом или при неуспехе консервативного лечения. Для пожилых больных при исключении злокачественного характера аденомы рекомендуется консервативное лечение. Оно также показано для больных любого возраста при наличии у них серьезных

нарушений гомеостаза (осложненное течение артериальной гипертензии, нестабильное течение сахарного диабета, почечно-печеночная недостаточность, выраженный атеросклероз и пр.).

Хирургическое лечение — адrenaлэктомия с опухолью — проводится по общепринятым принципам открытым или лапароскопическим методом. При операции у подобных больных следует иметь в виду опасность развития послеоперационной адренкортикальной недостаточности в связи с частым подавлением функции контралатерального надпочечника в процессе заболевания. Подобным больным рекомендуется в послеоперационном периоде проведение заместительной терапии глюкокортикоидами с последующей коррекцией в процессе наблюдения.

Важными являются вопросы **наблюдения и ведения больных** с субклиническим синдромом Кушинга. В указанных выше клинических руководствах, а также в большом количестве частных публикаций содержатся основные рекомендации по режимам сопровождения лиц с субклиническим гиперкортизолизмом. Они предусматривают проведение клинико-гормонального обследования больных, выполнение пробы с 1 мг дексаметазона, использование визуализирующих методик (КТ, МРТ) через определенные временные интервалы. Все эти процедуры рекомендуется повторять в течение 2–5 лет, после чего при отсутствии отрицательной динамики больной может быть снят с учета. По истечении этих сроков вероятность прогрессирования гиперкортизолизма считают маловероятной [10, 14, 21, 45–47].

Даже поверхностное знакомство с такой сравнительно новой формой патологии, как субклинический синдром Кушинга, порождает много вопросов, задать которые, а тем более ответить на них в рамках журнальной публикации не представляется возможным. В литературе, почти повсеместно, синдром субклинического гиперкортизолизма рассматривается лишь при инциденталомх надпочечников и не сообщается, как часто он обнаруживается при планово диагностированных аденомах и других формах адреналовой и висцеральной патологии. Известно много работ об исследовании функции надпочечников при гипертонической болезни, сахарном диабете, ожирении, в которых описывается повышение их функциональной активности и улучшение ее показателей при успешном лечении этих заболеваний. Но параллелизма с субклиническим гиперкортизолизмом в них не усматривается. Повсеместно указывается, что названные формы патологии являются сопровождающими, но нигде не сказано, что они являются следствием нарушений функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При клинически манифестном синдроме Кушинга эти синдромы и ряд других встречаются практически всегда, совместно, с различной степенью выраженности. Не встречается болезнь Иценко — Кушинга, которая проявляется только артериальной гипертензией или сахарным диабетом. Странным и непонятным является нередко многолетнее существование субклинического гиперкортизолизма без признаков прогрессирования, тогда как болезнь Иценко — Кушинга или глюкосте-

рома, возникнув, нередко бурно прогрессируют и приводят к неблагоприятному исходу за сравнительно короткий промежуток времени.

Кора надпочечников продуцирует около 40 стероидов. Достаточно широко известен и изучается субклинический гиперкортизолизм, но почему-то мало, вернее, почти ничего не известно о субклиническом гиперальдостеронизме, субклинической продукции надпочечниковых андрогенов, хотя секреция альдостерона тоже частично регулируется АКТГ. В связи с этим возникает вопрос, не может ли субклинический синдром Кушинга быть плодом гиперфункции нормальных или диффузно увеличенных (гиперплазированных) надпочечников в результате каких-то нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой иерархии. И наконец, являются ли сопутствующие субклиническому синдрому Кушинга нарушения следствием гиперпродукции кортизола, хотя нередко и незначительной, или они могут быть причиной возникновения субклинического гиперкортизолизма, т.е. что было первичным — курица или яйцо? Ведь и артериальная гипертензия, и сахарный диабет, и ожирение являются стрессорными факторами длительного действия, предъявляющими повышенные требования к системам организма для обеспечения их нормального функционирования. В подобной ситуации можно ожидать повышения кортизолпродуцирующей функции надпочечников. Этот процесс, протекающий длительно, может вызвать подавление АКТГ-функции гипофиза и возникновение признаков автономии секреторной деятельности коры надпочечников.

Для лечения субклинического гиперкортизолизма в настоящее время предлагается адrenaлэктомия, имеющая целью снизить поступление в организм больного избыточных количеств глюкокортикоидов, приводящих к развитию названных нарушений. Известны медикаментозные способы подавления функции коры надпочечников — используя препараты хлоритан, митотан, кетоканазол, но они почему-то не нашли применения. Следует учесть, что клинический гиперкортизолизм чаще наблюдается у лиц пожилого возраста, с расстройствами и осложнениями, связанными с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, и адrenaлэктомия, наркоз сами по себе несут для них высокие риски осложнений и неблагоприятного исхода. Отсутствует ясность в отношении бессимптомных форм субклинического синдрома Кушинга, диагностируемых только лабораторными методами: следует ли их лечить или ограничиться наблюдением?

Возможно, на эти и еще ряд других невысказанных вопросов ответы будут получены по мере углубления и совершенствования знаний о такой форме патологии, как субклинический гиперкортизолизм. Автор пытался описать их в меру своих представлений, которые могут не совпадать с общепринятыми, но это уже, как говорили братья Стругацкие, совсем другая история.

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

Список литературы

1. Beirwaltes W., Sturman M., Ryo U. et al. Imaging functional nodules of the adrenal glands with ¹³¹I-19-iodocholesterol. *J. Clin. Med.* 1974. 15. 246-251.
2. Charbonel B., Chatal J., Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with pre-Cushing's syndrome exist? *J. Nucl. Med.* 1981. 22. 1059-1061.
3. Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D., Campbell K.K., Carney J.A., Godley P.A., Harris E.L. et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). *Ann. Intern. Med.* 2003, Mar. 4. 138(5). 424-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013. PMID: 12614096.
4. Vassilatou E., Vryonidou A., Michalopoulou S., Manolis J., Caratzas J., Phenekos C., Tzavara I. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009, May. 70(5). 674-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x. PMID: 19067718.
5. Morelli V., Reimondo G., Giordano R., Della Casa S., Policola C., Palmieri S., Salcuni A.S. et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, Mar. 99(3). 827-34. doi: 10.1210/jc.2013-3527.
6. Ross N.S. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1994, Sep. 23(3). 539-46. PMID: 7805652.
7. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2000, Mar. 29(1). 43-56. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8. PMID: 10732263.
8. Nieman L. Approach to the patients with adrenal incidentaloma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95. 4106-4113. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab512>.
9. Terzolo M., Pia A., Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2012. 76. 12-18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x
10. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). *NIH Consens State Sci Statements*. 2002, Feb. 4-6. 19(2). 1-25. PMID: 14768652.
11. Terzollo M., Pia A., Alia S. et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87. 998-10003. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8277
12. De Leo M., Cozzolino A., Colao A., Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, Aug. 26(4). 497-505. doi: 10.1016/j.beem.2012.02.001.
13. Barzon L., Sonio N., Fallo P. et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2003. 149. 273-285. DOI: 10.1530/eje.0.1490273
14. Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I., Loli P., Furlani L., Arnaldi G., Reimondo G. et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011, Jun. 164(6). 851-70. doi: 10.1530/EJE-10-1147.
15. Fassnacht M., Dekkers O.M., Else T., Baudin E., Berruti A., de Krijger R., Haak H.R., Mihai R., Assie G., Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2018, Oct. 1. 179(4). G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.
16. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A., Di Martino M., Battista C., Del Viscovo L., Nuzzo V., Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, Apr. 85(4). 1440-8. doi: 10.1210/jcem.85.4.6515.
17. Chiodini I., Mascia M.L., Muscarella S., Battista C., Minisola S., Arosio M., Santini S.A. et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann. Intern. Med.* 2007, Oct. 16. 147(8). 541-8. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00006. PMID: 17938392.
18. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, May. 96(5). 1223-36. doi: 10.1210/jc.2010-2722.
19. Gungunes A., Sahin M., Demirci T., Ucan B., Cakir E., Arslan M.S., Unsal I.O. et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. *Endocrine*. 2014, Dec. 47(3). 895-900. doi: 10.1007/s12020-014-0260-8.
20. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G., Osella G., Masini A.M., Ali A., Giovagnetti M., Opocher G., Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, Feb. 85(2). 637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372. PMID: 10690869.
21. Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A., Fraser S., Limumpornpetch P., Dineen R., Stewart P.M. Adrenal Incidentaloma, *Endocrine Reviews*. 2020. 41(6): 775-820. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa008>.
22. Shen J., Sun M., Zhou B., Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? *Eur. J. Endocrinol.* 2014, Oct. 171(4). 421-31. doi: 10.1530/EJE-14-0345.
23. Meman L., Biller J., Findling J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008. 93. 1526-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>.
24. Raff H., Findling J.W. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2003, Jun. 17. 138(12). 980-91. doi: 10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00010. PMID: 12809455.
25. Morelli V., Masserini B., Salcuni A.S., Eller-Vainicher C., Savoca C., Viti R., Coletti F. et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010, Aug. 73(2). 161-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03794.x.
26. Zografos G.N., Perysinakis I., Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. *Hormones (Athens)*. 2014, Jul-Sep. 13(3). 323-37. doi: 10.14310/horm.2002.1506. PMID: 25079456.
27. Di Dalmazi G., Pasquali R., Beuschlein F., Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur. J. Endocrinol.* 2015, Oct. 173(4). M61-71. doi: 10.1530/EJE-15-0272. Epub. 2015, Aug. 17. PMID: 26282599.
28. Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B., Pulcrano M., Nuzzo V., Palmieri E.A., Fazio S., Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, Nov. 87(11). 4872-8. doi: 10.1210/jc.2001-011766.
29. Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E., Morselli-Labate A.M., Giampalma E., Mosconi C., Pagotto U., Pasquali R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.* 2012, Apr. 166(4). 669-77. doi: 10.1530/EJE-11-1039.
30. Di Dalmazi G., Vicennati V., Garelli S., Casadio E., Rinaldi E., Giampalma E., Mosconi C. et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or sublini-

- cal Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, May. 2(5). 396-405. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70211-0.
31. Caetano M.S., Silva Rdo C., Kater C.E. Increased diagnostic probability of subclinical Cushing's syndrome in a population sample of overweight adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007, Oct. 51(7). 1118-27. doi: 10.1590/s0004-27302007000700015. PMID: 18157388.
32. Androulakis I.I., Kaltsas G., Padiotis G., Grossman A.B. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011, May. 41(5). 552-60. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02436.x.
33. Giordano R., Guaraldi F., Berardelli R., Karamouzis I., D'Angelo V., Marinazzo E., Picu A. et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2012, Jun. 41(3). 415-23. doi: 10.1007/s12020-012-9628-9.
34. Osella G., Reimondo G., Peretti P., Ali A., Paccotti P., Angeli A., Terzolo M. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, Feb. 86(2). 604-7. doi: 10.1210/jcem.86.2.7178. PMID: 11158016.
35. Chiodoni I., Torlontano M., Carnevale V. et al. Bone loss rate in adrenal incidentaloma: a longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86. 5337-5341. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8022>.
36. Chiodini I., Morelli V., Masserini B., Salcuni A.S., Eller-Vainicher C., Viti R., Coletti F. et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(9). 3207-14. doi: 10.1210/jc.2009-0468.
37. Morelli V., Eller-Vainicher C., Salcuni A.S., Coletti F., Iorio L., Muscogiuri G., Della Casa S. et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J. Bone Miner. Res.* 2011, Aug. 26(8). 1816-21. doi: 10.1002/jbmr.398. PMID: 21472775.
38. Midorikawa S., Sanada H., Hashimoto S., Suzuki T., Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001, Jun. 54(6). 797-804. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01274.x. PMID: 11422115.
39. Emral R., Uysal A.R., Asik M., Gullu S., Corapcioglu D., Tonyukuk V., Erdogan G. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr. J.* 2003, Aug. 50(4). 399-408. doi: 10.1507/endocrj.50.399. PMID: 14599113.
40. Mitchel I., Auchus R., Juneja K. et al. «Subclinical Cushing's syndrome» is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery.* 2007. 142. 900-905. DOI: 10.1016/j.surg.2007.10.001
41. Miyazato M., Ishidoya S., Satoh F., Morimoto R., Kaiho Y., Yamada S., Ito A. et al. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience. *Int. Urol. Nephrol.* 2011, Dec. 43(4). 975-81. doi: 10.1007/s11255-011-9950-9.
42. Erbil Y., Ademoğlu E., Özbey N., Barbaros U., Yanik B.T., Salmaslıoğlu A., Bozboru A., Özarmağan S. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J. Surg.* 2006, Sep. 30(9). 1665-71. doi: 10.1007/s00268-005-0681-x.
43. Tsuiki M., Tanabe A., Takagi S., Naruse M., Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2008, Aug. 55(4). 737-45. doi: 10.1507/endocrj.k07e-177.
44. Chiodini I., Morelli V., Salcuni A.S., Eller-Vainicher C., Torlontano M., Coletti F., Iorio L. et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, Jun. 95(6). 2736-45. doi: 10.1210/jc.2009.
45. Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y., Hamrahian A.H., Angelos P., Elaraj D., Fishman E., Kharlip J., American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr. Pract.* 2009, Jul-Aug. 15(5). 450-3. doi: 10.4158/EP.15.5.450. PMID: 19632968.
46. Young W.F. Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N. Engl. J. Med.* 2007, Feb. 8. 356(6). 601-10. doi: 10.1056/NEJMcpr065470.
47. Berland L.L., Silverman S.G., Gore R.M., Mayo-Smith W.W., Megibow A.J., Yee J., Brink J.A. et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J. Am. Coll. Radiol.* 2010, Oct. 7(10). 754-73. doi: 10.1016/j.jacr.2010.06.013. PMID: 20889105.

Получено/Received 05.08.2021

Рецензировано/Revised 02.09.2021

Принято в печать/Accepted 15.09.2021 ■

Information about author

Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and his own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of his manuscript.S.I. Rybakov
Washington, USA**Subclinical Cushing's syndrome: lots of questions — little answers**

Abstract. The literature review provides a definition of the essence of subclinical Cushing's syndrome. Subclinical Cushing's syndrome (subclinical hypercortisolism) is a pathological condition of the body characterized by an autonomous, excessive secretion of glucocorticoids, most often an adrenal cortex adenoma, suppression of the adrenocorticotrophic function of the pituitary gland and the functional

state of the opposite adrenal gland. Such a condition may be clinically asymptomatic or be accompanied by some nonspecific signs of hypercortisolism (arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, osteoporosis). Noteworthy is the large variability in the frequency of its detection, which is possibly due to the use of various criteria for assigning individual cases to this category. As a basic screening test

for the detection of subclinical hypercortisolism, most researchers consider the most acceptable and effective night suppressive test with 1.0 mg of dexamethasone. Modern tactical and technical approaches to the treatment of subclinical Cushing's syndrome are quite diverse and are more often based on pragmatic principles than on reliably substantiated ones. The author raises the question: could subclinical Cushing's syndrome be the result of hyperfunction of normal or diffusely enlarged (hyperplastic) adrenal glands as a result of some disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal hierarchy. And, finally, are the disorders "accompanying" subclinical Cushing's syn-

drome a consequence of the overproduction of cortisol, although often insignificant, or can they be the cause of the onset of subclinical hypercortisolism? For the treatment of subclinical hypercortisolism, adrenalectomy is currently proposed, with the aim of reducing the intake of excessive amounts of glucocorticoids into the patient's body, leading to the development of these disorders. Known drug methods of suppressing the function of the adrenal cortex — drugs chloditan, mitotane, ketoconazole.

Keywords: subclinical Cushing's syndrome; frequency; diagnosis; treatment; review

Рибаків С.І.

М. Вашингтон, США

Субклінічний синдром Кушинга: багато питань — мало відповідей

Резюме. В огляді літератури наводиться визначення сутності субклінічного синдрому Кушинга. Субклінічний синдром Кушинга (субклінічний гіперкортизолізм) — це патологічний стан організму, що характеризується автономною надмірною секрецією глюкокортикоїдів, найчастіше аденомою кори наднирника; пригніченням адренкортикотропної функції гіпофіза і функціонального стану протилежної надниркової залози. Подібний стан може бути клінічно безсимптомним або супроводжуватися деякими неспецифічними ознаками гіперкортицизму (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, остеопороз). Звертає на себе увагу велика варіабельність частоти його виявлення, що, можливо, пов'язано з використанням різних критеріїв для віднесення окремих випадків до цієї категорії. Як базовий скринінговий тест для виявлення субклінічного гіперкортизолізму більшість дослідників вважають найбільш прийнятною і ефективною нічну супресивну пробу з 1,0 мг дексаметазону. Сучасні тактико-технічні підходи до лікування субклінічного синдрому

Кушинга досить різноманітні й частіше будуються на прагматичних засадах, ніж на вірогідно обґрунтованих. Автор ставить питання: чи не може субклінічний синдром Кушинга бути плодом гіперфункції нормальних або дифузно збільшених (гіперплазованих) наднирників у результаті якихось порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій ієрархії? І нарешті, чи є супутні субклінічному синдрому Кушинга порушення наслідком гіперпродукції кортизолу, хоча нерідко і незначної, або вони можуть бути причиною виникнення субклінічного гіперкортизолізму? Для лікування субклінічного гіперкортизолізму на сьогодні пропонується адrenaлектомія, що має на меті знизити надходження в організм хворого надлишкової кількості глюкокортикоїдів, що приводить до розвитку названих порушень. Відомі медикаментозні способи пригнічення функції кори надниркових залоз — використовуючи препарати хлодитан, мітотан, кетоконазол.

Ключові слова: субклінічний синдром Кушинга; частота; діагностика; лікування; огляд

Лучицький Є.В., Лучицький В.Є.

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

Еректильна дисфункція у чоловіків, хворих на цукровий діабет (огляд літератури). Частина 2

Резюме. У другій частині оглядової статті висвітлено сучасні погляди на діагностику, лікування еректильної дисфункції (ЕД) у чоловіків, хворих на цукровий діабет (ЦД). Для пошуку літературних джерел використовувалися бази даних Google Scholar та PubMed. Показано роль коморбідних захворювань в розвитку ЕД у чоловіків із цукровим діабетом. Наведено узагальнені дані щодо основних клінічних проявів еректильної дисфункції, методів її діагностики та лікування. В низці епідеміологічних досліджень, проведених протягом останніх 20 років, встановлено, що еректильна дисфункція у чоловіків із ЦД може бути раннім маркером серцево-судинних ускладнень. Отже, в алгоритмі діагностики ЕД у пацієнтів із ЦД необхідним є проведення ретельного обстеження серцево-судинної системи. У статті описано сучасні терапевтичні та хірургічні методи лікування еректильної дисфункції. Численні літературні джерела вказують на вагому роль корекції андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, з метою посилення ефективності застосування препаратів інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5). В огляді літератури висвітлюються дані про появу нових препаратів ІФДЕ-5, що мають вищу селективність порівняно із наявними, що забезпечує кращий терапевтичний ефект і зменшує частоту та вираженість побічних ефектів. Сучасний алгоритм терапії ЕД у чоловіків передбачає послідовну етапність застосування різних методів лікування. Останньою ланкою терапії, за умови неефективності попередніх, є фаллопротезування. Імплантація трикомпонентних фаллопротезів є ефективним методом лікування еректильної дисфункції. Перспективним вважається застосування цього методу у пацієнтів з тяжкими формами ЕД на фоні ЦД, у разі неефективності ІФДЕ-5 та інтракавернозних ін'єкцій вазоактивних препаратів.

Ключові слова: цукровий діабет; чоловік; еректильна дисфункція; тестостерон; інгібітори фосфодіестерази 5-го типу.

Діагностика еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет

Діагностика еректильної дисфункції (ЕД) у чоловіків включає три категорії: анамнез та дослідження фізичного стану, лабораторне та додаткове тестування [1]. Анамнез дозволяє оцінити потенціал і роль медичних станів у розвитку ЕД, визначити органічні та психологічні причини ЕД, що є важливим для вибору методів лікування. Детальний статевий анамнез необхідний для визначення тяжкості, початку та тривалості еректильної дисфункції.

Психосоціальна оцінка також є важливою з урахуванням того, що ЕД та її лікування пов'язані із загаль-

ною якістю життя та якістю стосунків, впевненістю, самооцінкою й депресією.

Клінічні показники еректильної функції ґрунтуються на опитувальниках. Інтернаціональний індекс еректильної функції (ІЕФ) — це багатовимірне опитування, що використовується для оцінки еректильної функції, має високу чутливість і специфічність для виявлення ефектів лікування та прийняте як золотий стандарт для діагностичної оцінки тяжкості ЕД й оцінки ефективності лікування. ІЕФ включає 15 питань, сумарна оцінка 21 бал або менше вказує на наявність еректильної дисфункції. Більш широко використовується опитувальник ІЕФ з п'ятьма доменами 5, 15, 4, 2 та 7 із повномасштабної ІЕФ-15, сумарна оцінка 21

або менше вказує на наявність еректильної дисфункції. Опитувальник SHIM, що застосовується для скринінгу, діагностики та тяжкості ЕД у клінічній практиці, складається з п'ятьох питань на основі 5-бальної шкали Лайкерта SHIM і спеціально призначений як інструмент скринінгу для еректильної дисфункції. В оцінці SHIM нижчі показники передбачають більш тяжку ЕД з класифікацією за п'ятьма ступенями тяжкості: відсутність ЕД (оцінка SHIM — 22–25), легкий (17–21), легкий до помірного (12–16), середній (8–11) і тяжкий (1–7).

Після отримання результатів дослідження з використанням ПЕФ виявляють медичний, сексуальний анамнез, прийом ліків. Діагностика ЕД включає оцінку таких факторів: встановлення медичного та сексуального анамнезу; ретельний загальний огляд з акцентом на сечостатеву систему; проведення гормональних та рутинних біохімічних тестів.

Необхідно зважати на те, що ЕД асоційована зі слабкою психологічною адаптацією до хронічних захворювань, низькою якістю життя та підвищеним рівнем страждань від цукрового діабету (ЦД) та коморбідних захворювань. Проблеми з ерекцією пов'язані також зі збільшенням поширеності тяжких симптомів депресії при вищевказаних захворюваннях, слабкою психологічною адаптацією до хронічних захворювань, низькою якістю життя, підвищеним рівнем страждань від здоров'я, характерних для цукрового діабету.

Фізичний огляд пацієнтів включає: оцінку грудної клітки (з огляду на серцевий ритм, дихання та ознаки гінекомастії), статевих органів на предмет уражень, рубців, бляшок, а також оцінку розмірів і консистенції яєчок, статевого члена, передміхурової залози, розвитку вторинних статевих ознак. Маленькі яєчка та/або невеликий об'єм передміхурової залози, відповідно до віку пацієнта, можуть означати наявність гіпогонадізму. Оцінка статевого члена у млявому стані може показати наявність хвороби Пейроні (наявність фіброзних бляшок), фімозу (врожене звуження отвору крайньої плоті) або занадто короткої вуздечки, яка обмежує рух крайньої плоті, що можуть сприяти розвитку еректильної дисфункції. Також оцінюють периферичний пульс, масу живота, окружність талії та стегон, індекс маси тіла, окружність талії, що може бути інформативним щодо наявності вісцерального ожиріння.

Лабораторне тестування у чоловіків з ЕД включає тести для оцінки стану гіпоталамо-гіпофізарно-статевої осі, визначення рівнів глюкози в крові натще та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), ліпідної панелі та гормонів. Рівні загального холестерину, тригліцеридів, глюкози натще і HbA1c є важливими детермінантами метаболічного ризику й захворювань серцево-судинної системи. Для виключення гіпогонадізму необхідне визначення концентрації загального та вільного тестостерону, естрадіолу і секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну. В деяких випадках необхідно виявляти концентрацію пролактину та гормонів щитоподібної залози [2].

Анамнез, фізичне обстеження та дані лабораторних досліджень є достатніми для діагностики більшос-

ті фізичних причин ЕД, однак у складних за станом здоров'я пацієнтів слід провести додаткові діагностичні дослідження, що можуть виявити специфічну етіологію ЕД та вибір лікування. Дуплексна ультрасонографія статевого члена є найпоширенішим та інформативним методом оцінки як артеріальної недостатності, так і венооклюзивної дисфункції. Чоловіки з артеріогенною ЕД демонструють пікову систолічну швидкість (PSV) < 25 мл/с, що має 100% чутливість та 95% специфічність у чоловіків з аномальною артеріограмою. Венооклюзивна дисфункція, навпаки, демонструє PSV 25 мл/с або більше, але зі стійкою кінцевою діастолічною швидкістю > 5 мл/с, з чутливістю 90% і специфічністю 56% при встановленні венозного витоку на кавернозометрії пеніса.

Артеріографія може допомогти визначити артеріальну оклюзію, хоча це краще підходить для оцінки анатомії, ніж функції, і є найбільш корисним у молодих чоловіків після травматичного порушення артерій або пошкодження промежини для планування хірургічної реконструкції.

Скринінговим дослідженням для діагностики тестостеронової недостатності у чоловіків старших вікових груп є опитувальник ADAM (анкета дефіциту андрогенів чоловіків), що складається з десяти запитань «так/ні» (чутливість — 84–88 %, специфічність — 37–60 %).

Окрім органічних факторів, у чоловіків із симптомами ЕД необхідно оцінювати психогенну сферу та сферу взаємовідносин. Еректильна дисфункція, пов'язана з ЦД, є стресовою та може призвести до психологічних розладів. Тривожність є поширеною проблемою у чоловіків з ЕД, що часто сприяє депресії. З урахуванням впливу ЕД на психосоціальні сфери життя в алгоритм діагностики ЕД необхідно включати тести для оцінки симптомів депресії та психосоціального статусу.

Виявлення патогенетичних факторів, що беруть участь в ЕД, є наріжним каменем точного діагнозу та успішного лікування. Відомо, що фактори способу життя у чоловіків з ЦД істотно впливають на стан еректильної функції. Встановлено, що алкоголь та куріння впливають на еректильну функцію, причому має місце позитивна залежність доза/реакція між кількістю та тривалістю куріння й ризиком ЕД, а також зловживанням алкоголю.

Лікування еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет

Лікування ЕД включає психосексуальну терапію, модифікацію способу життя, медикаментозну терапію та хірургічне лікування [3]. Початкове лікування ЕД базується на модифікації способу життя з подальшим лікуванням препаратами першої лінії з використанням інгібіторів фосфодієстерази 5 (ІФДЕ-5) та вакуумних ерекційних апаратів. Терапія ЕД другого ряду включає інтрауретральні супозиторії простагландину E₁ (альпростадил) та інтракавернозні ін'єкції з вазоактивними речовинами. Терапія третього ряду включає хірургічне втручання як остаточний варіант у разі неефективності консервативних заходів.

Модифікація способу життя може відігравати важливу роль у лікуванні ЕД, особливо в пацієнтів молодшого віку. Лікар повинен визначити і по можливості усунути фактори ризику, які сприяють розвитку ЕД у пацієнта, що включають низькі фізичні навантаження, підвищену масу тіла, ліки, неправильне харчування, куріння, алкоголь та тривожність. Європейська асоціація урологів заявляє, що зміни способу життя та модифікація фактора ризику повинні передувати будь-якому лікуванню ЕД або супроводжувати його [4]. Фізична активність сприятливо впливає на профілактику ЕД і покращення еректильної функції. Помірні та високі фізичні навантаження асоціюються з меншим ризиком ЕД [5].

Втрата маси тіла в огрядних чоловіків, а також перехід від західної дієти до дієти середземноморської та фізичні вправи поліпшують еректильну функцію [6]. Дієтичні схеми з високим вмістом цільнозернових продуктів і бобових, овочів і фруктів, а також з обмеженням червоного м'яса, жирних молочних продуктів та продуктів харчування і напоїв з високим вмістом цукру призводять до зниження ризику розвитку ЕД [7].

Відмова від паління значно покращує як фізіологічні показники, так і показники сексуального здоров'я серед тих, хто довго курить, незалежно від вихідних порушень ерекції [8]. Відмова від хронічного вживання або зловживання алкоголем може призводити до покращення еректильної функції, оскільки зловживання сприяє зниженню рівнів тестостерону та підвищенню рівнів естрадіолу, що може викликати розвиток ЕД [8].

Суворий глікемічний контроль є наріжним каменем у лікуванні ЦД та профілактиці таких ускладнень, як еректильна дисфункція. Поганий контроль збільшує ризик розвитку ЕД у 2–5 разів порівняно з добрим контролем. Кращий глікемічний контроль, імовірно, зменшує поширеність ЕД та її тяжкість серед молодих чоловіків із цукровим діабетом. Третя Принстонська консенсусна конференція (2010) рекомендувала коригувати спосіб життя чоловіків з ЕД, щоб не тільки зменшити ризик патології серцево-судинної системи, але і покращити симптоми ЕД [9].

Фармакотерапія є основним методом лікування ЕД, включаючи ІФДЕ-5, андрогенну терапію та вазоактивні речовини [10]. Інгібітори фосфодіестерази-5 — це пероральні препарати першої лінії, рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я для лікування ЕД, які також широко застосовуються при лікуванні ЕД у чоловіків із цукровим діабетом [11].

Інгібітори фосфодіестерази-5 включають як препарати першого покоління: силденафіл, варденафіл

і тадалафіл, так і препарати наступного покоління, включаючи аванафіл, міроденафіл, лоденафіл та уденафіл. Уденафіл, лоденафіл та міроденафіл були затверджені в низці країн, але донедавна не були схвалені для використання в США. Всі ІФДЕ-5 знайдені у високих концентраціях у кавернозних тілах, вони блокували розщеплення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у кавернозних тілах і сприяли ерекції. Варто зазначити, що ФДЕ-5 працює лише із сексуальною стимуляцією, яка призводить до збільшення продукції цГМФ. У табл. 1 наведено характеристики вищевказаних ІФДЕ-5.

Силденафіл, тадалафіл та варденафіл — найпопулярніші препарати для лікування ЕД, які зараз використовуються. Силденафіл був першим препаратом, затвердженим для лікування ЕД у 1998 році. Час початку його дії становив 30 хвилин, із 8-годинною тривалістю клінічної ефективності, фармакокінетика майже ідентична варденафілу. І силденафіл, і варденафіл мають уповільнений початок дії після жирної їжі. На відміну від цього у тадалафілу триваліший час настання дії (дві години) з тривалістю ефективності 36 годин та відсутністю взаємодії з їжею.

Нові ІФДЕ-5 мають на меті подолати обмеження діючих препаратів за допомогою поліпшеної селективності щодо ФДЕ-5, вищої ефективності *in vivo*, посиленої пероральної біодоступності та тривалої дії. Аванафіл є високоселективним ІФДЕ-5, має дуже швидкий початок дії через 15 хв з тривалістю дії менше 6 годин [12] та вищу специфічність для ФДЕ-5 порівняно з іншими підтипами фосфодіестерази. У дозі 100 і 200 мг асоціюється зі значним покращенням оцінки доменів IEFF-EF, балів SEP-2 та SEP-3, тоді як лоденафіл та міроденафіл — препарати ІФДЕ-5 короткої дії з періодом напіввиведення 2,5 години [13], а уденафіл є ІФДЕ-5 тривалої дії з періодом напіввиведення 11–13 годин [14]. Побічні ефекти, що спостерігалися при застосуванні аванафілу, були подібними до тих, що виявлені при застосуванні інших ІФДЕ-5. Підтверджено, що ці препарати можна приймати регулярно у низьких дозах протягом трьох місяців, і такий режим застосування препарату FDA (США) затвердила у 2008 році [15].

Необхідно брати до уваги, що при застосуванні ІФДЕ-5 можуть розвиватися побічні ефекти, найпоширенішими з яких є головний біль, диспепсія та припливи крові, біль у спині та судоми в м'язах, печія, гіперемія обличчя, закладеність носа та порушення зору. Застосування ІФДЕ-5 з ліками, що містять нітрати (наприклад, тими, що застосовуються для лікування

Таблиця 1. Властивості доступних інгібіторів фосфодіестерази 5

Назва препарату	Пік поглинання після прийому (години)	Період напіввиведення в сироватці (години)	Приймати натщесерце?
Силденафіл	1–2	3–5	Так
Варденафіл	1–2	3–5	Так
Тадалафіл	2–4	18	Ні
Аванафіл	0,5	6	Ні

стенокардії), може призвести до небезпечно низького артеріального тиску. Пріапізм (тривала ерекція понад чотири години) рідко спостерігається при терапії ІФДЕ-5 (приблизно < 0,1 % пацієнтів). Деякі захворювання, пов'язані із зором, є причиною посилення заходів обережності, включаючи дегенерацію жовтої плями, пігментний ретиніт та неартеріїтичну передню ішемічну зорову нейропатію.

Показники ефективності лікування локальним від'ємним тиском (ЛВТ) наближаються до показників ефективності ІФДЕ-5 та інтракавернозних ін'єкцій, але ЛВТ має низький загальний рівень сприйняття та високі показники довгострокового припинення лікування через неприродне відчуття ерекції та механічну процедуру, необхідну для цього. Застосування ЛВТ призводить до задовільної ерекції у понад 70 % чоловіків, хворих на цукровий діабет. Побічні явища включають: біль із звужуючого кільця, відсутність спонтанності, зниження якості оргазму та еякуляційний дискомфорт, петехії (капілярна кровотеча) та гематоми. Частота припинення лікування становить близько 30 % через появу синців на члені, холод та/або оніміння члена, біль, пов'язаний із смугою звуження та/або зниження здатності до досягнення оргазму внаслідок неадекватної ригідності, болю в статевому члені та відмову від еякуляції. Значне покращення еректильної функції спостерігається при комбінованому застосуванні силденафілу та ЛВТ у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які не реагували на прийом лише 100 мг силденафілу протягом трьох місяців [16].

Трансуретральний альпростадил показав обмежену ефективність із частотою відповіді 27–53 % порівняно з 66–96 % при інтракавернозному введенні альпростадилу. Крім того, при його застосуванні виникає біль у статевому члені у 25–43 % пацієнтів. Дані стосовно ефективності лікування інтрауретральними свічками з альпростадилем неоднозначні: в одному дослідженні 65 % пацієнтів мали змогу здійснити статевий акт, включаючи хворих на ЦД, в іншому лише 46 % пацієнтів із ЦД здійснили статевий акт. Пацієнтів необхідно повідомити, що при застосуванні цього препарату може виникати біль або печіння, тому близько 39 % пацієнтів припинили вживання свічок [17]. Для подолання обмежень сучасних методів лікування ЕД хворим на цукровий діабет призначається крем з альпростадилем, що містить препарат альпростадилу в поєднанні з новим підсилювачем проникнення, який самостійно вводять у кінчик статевого члена. Доступні дві концентрації дозування: 200 та 300 мкг у 100 мг крему. Максимальна частота використання — один раз на 24 години та не більше двох-трьох разів на тиждень. Крем починає діяти через 5–30 хвилин з коротким періодом напіввиведення, що призводить до ерекції статевого члена, що триває приблизно 1–2 години. Встановлено, що крем з альпростадилем покращує показники домену ПЕФ (оргазмична функція, задоволеність статевим актом та загальне задоволення). Побічні ефекти головним чином пов'язані з еритемою на місці нанесення, свербіжем та печінням і пов'язаним з цим м'язовим або головним болем, але вони, як правило, легко переносились.

Інтракавернозна терапія є другою лінією лікування ЕД і часто застосовується, коли пероральна терапія не дає результатів. Рівень ефективності становить приблизно 70 %, із зареєстрованою сексуальною активністю у 94 %, а рівень задоволеності високий [18]. Альпростадил постачається у самоін'єкційному ручковому пристрої, простому у використанні. Однак відзначається високий рівень відмови пацієнтів (41–68 %), причому більшість відсівів відбувається протягом перших двох-трьох місяців. Ускладненнями внутрішньокавернозного введення альпростадилу є біль у статевому члені, тривала ерекція, пріапізм та фіброз. Сьогодні для інтракавернозного введення використовуються різні комбінації препаратів, такі як альпростадил плюс папаверин, неспецифічний ІФДЕ, що призводить до підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату та/або цГМФ, і альпростадил плюс фентоламін, конкурентний антагоніст адренорецепторів альфа-1 та альфа-2. Ці комбінації можуть збільшити ефективність лікування до 90 %. Крім того, загальний рівень задоволеності терапією з використанням простагландину E1 (PGE1) становив 78,3 % у дослідженні, що оцінювало задоволеність у 596 пацієнтів, причому 86 % пацієнтів рекомендують інтракавернозні ін'єкції своїм друзям [19]. Діапазон доз для PGE1 коливається від 5 мкг до 40 мкг і залежить від тяжкості та етіології еректильної дисфункції. Комбінація папаверину 30 мг, фентоламіну 1 мг та PGE1 40 мкг (тримікс) забезпечує ерекцію довше, ніж PGE1, але при цьому збільшується ризик пріапізму. Однак тримікс показував більшу ефективність порівняно з монотерапією PGE1 при венооклюзійній формі ЕД та рідше призводив до появи болю у статевому члені. На сьогодні, однак, жодної комерційно доступної версії триміксу не має, що вимагає виготовлення препарату в аптеках.

Тестостеронова терапія є важливим та ефективним методом терапії ЕД, особливо у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу. Зниження рівнів тестостерону в крові у чоловіків зменшує статевий потяг і призводить до ЕД та сексуальної дисфункції. Тестостерон збільшує експресію синтази оксиду азоту та ФДЕ-5, обох ключових ферментів, що беруть участь в еректильній фізіології, і дефіцит цього гормону пов'язаний зі зниженням еректильної функції. Значна частина чоловіків, які не реагують на ІФДЕ-5, мають дефіцит тестостерону, тому для успішного відновлення еректильної функції за допомогою цих засобів необхідна мінімальна концентрація тестостерону в плазмі крові. В експериментальних дослідженнях встановлено, що андрогени мають важливе значення для регулювання оксид-синтази азоту, активності ФДЕ-5 та клітини м'язів статевого члена. Встановлено, що ефективність ІФДЕ-5 підвищується після корекції гіпогонадизму [20].

Замісна терапія тестостероном може бути ефективною у більше ніж половини цих чоловіків. Зараз рекомендується оцінювати рівень тестостерону в усіх пацієнтів з еректильною дисфункцією. Третя Принстонська консенсусна конференція рекомендує замісну терапію тестостероном (ЗТТ) у гіпогонадних чоловіків з ЕД [21], оскільки вона може покращити не

тільки симптоми ЕД, але й знижує серцево-судинний ризик. Рівень тестостерону в сироватці крові корелює з початком статевих симптомів, зниженням лібідо при ~ 430 нг/дл та ЕД при 230–300 нг/дл, з реакцією на ЗТТ очевидні лише через 4–12 тижнів після початку терапії [22]. Отже, ЗТТ слід починати до лікування ЕД-специфічними препаратами, оскільки приблизно 30 % чоловіків з ЕД, які отримували ФДЕ-5, не реагують на лікування, що пов'язане з низькими рівнями тестостерону у них в крові [23].

Однак вважають, що ЗТТ протипоказана пацієнтам із тяжкою серцевою патологією [24, 25]. Рекомендації Ендокринного товариства не містять рекомендацій щодо того, чи слід проходити скринінг пацієнтів із серцевими захворюваннями на наявність гіпогонадізму, і не рекомендують додавати тестостерон пацієнтам із серцевими захворюваннями для покращення виживання [26]. Водночас метааналіз усіх плацебо-контрольованих досліджень щодо впливу ЗТТ на проблеми, пов'язані з серцево-судинною системою, не підтверджували причинно-наслідкову роль між ЗТТ і несприятливими серцево-судинними подіями [27]. До того на конференційній конференції щодо тестостеронової дефіциту та його лікування експертами були визначені ключові висновки терапії тестостероновими препаратами [28]. Є вагомі докази протягом більше ніж двох декад, які показують, що низькі рівні тестостерону асоційовані з підвищеним серцево-судинним ризиком, а вищі рівні тестостерону є кардіопротективними. Обсерваційними дослідженнями встановлено підвищену смертність, розвиток атеросклерозу, захворювань коронарних артерій, потовщення інтими каротидних артерій, які були асоційовані з низьким рівнем тестостерону [29]. Натомість терапія тестостероном у чоловіків з андрогенним дефіцитом була асоційована з приблизно 50% редукцією смертності у цій групі [30]. Замісна терапія тестостероном також може сприяти покращенню низки основних ризиків розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи зменшення жирової маси та покращення глікемічного контролю [31, 32].

Обсерваційні дослідження знайшли інверсивні кореляції між тестостероном і атеросклерозом, показниками захворювань коронарних артерій і смертністю [25]. До того ж шестирічне ретроспективне дослідження у тестостерон-дефіцитних чоловіків з ЦД 2-го типу виявило, що в осіб, лікованих тестостероном, спостерігалось 2-кратне покращення виживання порівняно з нелікованими [28]. Понад 100 досліджень виявили покращення чинників серцево-судинного ризику у чоловіків після терапії тестостероном або у чоловіків із вищими ендогенними рівнями тестостерону [33].

Обмеження сучасних методів лікування еректильної дисфункції

Сучасні ліцензовані методи лікування революціонізували лікування ЕД при ЦД, але вони можуть спричинити побічні ефекти. Наприклад, ІФДЕ-5, такі як силденафіл, тадалафіл і варденафіл, вво-

дять перорально, з показниками успіху близько 50–80 %, але у частини пацієнтів можливий розвиток побічних ефектів, що включають: головний біль (7–30 %), гіперемію обличчя (25 %), диспепсію (до 15 %), закладеність носа (до 10 %) та порушення зору (до 10 %). Крім того, більшість чоловіків із ЦД, які страждають від ЕД, також мають основні серцево-судинні захворювання, а нещодавно перенесений інфаркт міокарда або інсульт, нестабільна стенокардія, гіпотонія, поєднане призначення нітратів або тяжка серцева недостатність є протипоказаннями до застосування інгібіторів фосфодієстерази 5. Ці препарати також протипоказані пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки або пігментним ретинітом, а також тим, хто отримує лікування кетоконазолом або інгібіторами протеази. Корисність ІФДЕ-5 додатково обмежується необхідністю застосовувати їх з обережністю або у зменшеній дозі для пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з артеріальною гіпертензією, хворобами серця, хворобою Пейроні, нирковою або печінковою недостатністю, активною виразковою хворобою шлунка та гематологічними станами, пов'язаними з пріапізмом, такими як лейкемія, множинна мієлома та серпоподібно-клітинна хвороба. Інші ліцензовані методи лікування ЕД при ЦД не позбавлені проблем. Наприклад, інтракавернозна ін'єкція судинорозширювальних препаратів (альпростадил, аналог простагландину або папаверин) є ефективною приблизно у 60 %, але обмежується небажанням інвазивного методу лікування, що може посилити психогенну складову ЕД, появою місцевого болю, пріапізму та фіброзу в місці ін'єкції приблизно у 5 % пацієнтів. Препарат альпростадилу, призначений для інтрауретрального застосування, може бути більш простим для введення, але асоціюється з болем у статевому члені приблизно в кожного третього пацієнта, печінням уретри приблизно в кожного восьмого та незначними уретральними кровотечами приблизно в кожного двадцятого пацієнта у США. Ці методи лікування також протипоказані у пацієнтів із пріапізмом. Цінність вакуумних апаратів обмежена болем, утворенням гематоми та неестетичним способом уведення. Подібним чином протези статевого члена мають ризик зараження та механічних відмов.

Схеми лікування, засновані на застосуванні ІФДЕ-5, інтракавернозних ін'єкцій та терапії вакуумними апаратами, пов'язані з високою швидкістю припинення лікування. Це разом із шкідливими наслідками, які ЕД накладає на психосоціальне благополуччя, спричинило необхідність розроблення нових, безпечних методів лікування ЕД, що будуть добре переноситися.

Хірургічні втручання при еректильній дисфункції

Хоча терапія ерекції варіантами лікування першої та другої лінії для більшості чоловіків з ЕД є досить ефективною, хірургічні втручання залишаються важливим методом у певних ситуаціях та є третьою лінією

лікування еректильної дисфункції. Хірургічне втручання може бути запропоновано пацієнтам, які мають протипоказання стосовно вищевказаних терапевтичних методів лікування, відчувають несприятливі наслідки або не підтримують медикаментозну терапію; ЕД поєднується з фіброзом статевого члена, є вторинною до хвороби Пейроні, зумовлена структурними та/або судинними дефектами статевого члена внаслідок травм статевих органів та таза. Хірургічні варіанти включають фалопротезування, корекційну хірургію при хворобі Пейроні та судинну хірургію.

Фалопротезування розглядається як терапія третього ряду, застосовується у разі неефективності попередніх методів лікування або після відмови пацієнтів від консервативної терапії. Пенільні протези бувають однокомпонентними (жорсткі та напівжорсткі) та трикомпонентними (гідролічні системи, що дозволяють повністю імітувати процес ерекції) [33]. Рівень задоволеності партнера після імплантації протеза статевого члена високий — від 70 до 90 %; на поліпшення статевого життя вказують 80 % пацієнтів, а 97 % готові рекомендувати протез знайомим [28]. Найпоширенішим ускладненням після імплантації є інфекція, яка трапляється у 3–10 % випадків. Імпланти статевого члена забезпечують передбачувану та надійну ерекцію і мають високий рівень задоволеності як серед пацієнтів, так і серед їхніх партнерів [34].

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

Список літератури

1. Pastuszak A.W. Current diagnosis and management of erectile dysfunction. *Curr. Sex Health Rep.* 2014 Sep. 6(3). 164-76. doi: 10.1007/s11930-014-0023-9.
2. Rew K.T., Heidelbaugh J.J. Erectile dysfunction. *Am. Fam. Physician.* 2016 Nov 15. 94(10). 820-7.
3. Perelman M.A. The history of sexual medicine. In: Diamond L, Tolman D, editors. *APA handbook of sexuality and psychology.* American Psychological Association; Washington, D.C. 2014.
4. Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Montorsi F., Vardi Y. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur. Urol.* 2010 May. 57(5). 804-14. doi: 10.1016/j.euro.2010.02.020.
5. Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I., Giovannucci E., Glasser D.B., Rimm E.B. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J. Urol.* 2006 Jul. 176(1). 217-21. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00589-1.
6. Esposito K., Giugliano F., De Sio M., Carleo D., Di Palo C., D'Armiento M., Giugliano D. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2006 Jul-Aug. 18(4). 370-4. doi: 10.1038/sj.ijir.3901438.
7. Wang F., Dai S., Wang M., Morrison H. Erectile dysfunction and fruit/vegetable consumption among diabetic Canadian men. *Urology.* 2013 Dec. 82(6). 1330-5. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.061.
8. Harte C.B., Meston C.M. Association between smoking cessation and sexual health in men. *BJU Int.* 2012 Mar. 109(6). 888-96. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10503.x.
9. Martin S.A., Atlantis E., Lange K., Taylor A.W., O'Loughlin P., Wittert G.A. Florey Adelaide Male Ageing Study. Predictors of sexual dysfunction incidence and remission in men. *J. Sex Med.* 2014 May. 11(5). 1136-47. doi: 10.1111/jsm.12483.
10. Nehra A., Jackson G., Miner M., Billups K.L., Burnett A.L., Buvat J. et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin. Proc.* 2012 Aug. 87(8). 766-78. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015.
11. He J., Li X., Dai H.H., Wang J.S., Li H.S., Zhang X.J. et al. The safety and efficacy of PDE5-inhibitors- vardenafil on treating diabetes mellitus erectile dysfunction: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec. 98(51). e18361. doi: 10.1097/MD.00000000000018361.
12. Goldstein I., McCullough A.R., Jones L.A., Hellstrom W.J., Bowden C.H., Didonato K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J. Sex Med.* 2012 Apr. 9(4). 1122-33. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02629.x.
13. Glina S., Fonseca G.N., Bertero E.B., Damião R., Rocha L.C., Jardim C.R., et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J. Sex Med.* 2010 May. 7(5). 1928-36. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01711.x.
14. Kim B.H., Lim H.S., Chung J.Y., Kim J.R., Lim K.S., Sohn D.R. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Jun. 65(6). 848-54. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03107.x.
15. Porst H., Rajfer J., Casabé A., Feldman R., Ralph D., Vieiralves L.F. et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J. Sex Med.* 2008 Sep. 5(9). 2160-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00935.x.
16. Sun L., Peng F.L., Yu Z.L., Liu C.L., Chen J. Combined sildenafil with vacuum erection device therapy in the management of diabetic men with erectile dysfunction after failure of first-line sildenafil monotherapy. *Int. J. Urol.* 2014 Dec. 21(12). 1263-7. doi: 10.1111/iju.12564.
17. McCullough A.R., Hellstrom W.G., Wang R., Lepor H., Wagner K.R., Engel J.D. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J. Urol.* 2010 Jun. 183(6). 2451-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.062.
18. Moore C.R., Wang R. Pathophysiology and treatment of diabetic erectile dysfunction. *Asian J. Androl.* 2006 Nov. 8(6). 675-84. doi: 10.1111/j.1745-7262.2006.00223.x.
19. Alexandre B., Lemaire A., Desvaux P., Amar E. Intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction: patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. *J. Sex Med.* 2007 Mar. 4(2). 426-31. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00260.x.
20. Shabsigh R., Rajfer J., Aversa A., Traish A.M., Yassin A., Kalinchenko S.Y., Buvat J. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int. J. Clin. Pract.* 2006 Sep. 60(9). 1087-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01101.x.
21. Porst H., Burnett A., Brock G., Ghanem H., Giuliano F., Glina S. et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J. Sex Med.* 2013 Jan. 10(1). 130-71. doi: 10.1111/jsm.12023.
22. Tsertsvadze A., Fink H.A., Yazdi F., MacDonald R., Bella A.J., Ansari M.T. et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and

hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2009 Nov 3. 151(9). 650-61. doi: 10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00150.

23. Khera M., Adaikan G., Buvat J., Carrier S., El-Meliegy A., Hatzimouratidis K. et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J. Sex Med.* 2016 Dec. 13(12). 1787-804. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.10.009.

24. Corona G., Maseroli E., Rastrelli G., Isidori A.M., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014 Oct. 13(10). 1327-51. doi: 10.1517/14740338.2014.950653.

25. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Jun. 95(6). 2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Erratum in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Jun 16. 106(7). e2848.

26. Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M., Fox A.W., Jones T.H., Maggi M. et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin. Proc.* 2016 Jul. 91(7). 881-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007.

27. Morgentaler A., Miner M.M., Caliber M., Guay A.T., Khera M., Traish A.M. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin. Proc.* 2015 Feb. 90(2). 224-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.011.

28. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with

type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2013 Oct 21. 169(6). 725-33. doi: 10.1530/EJE-13-0321.

29. Dhindsa S., Ghanim H., Batra M., Kuhadiya N.D., Abuayshah S., Sandhu S. et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016 Jan. 39(1). 82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.

30. Traish A.M. Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD): part II. Steroids. 2014 Oct. 88. 117-26. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.004.

31. Bettocchi C., Palumbo F., Spilotros M., Lucarelli G., Palazzo S., Battaglia M. et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J. Sex Med.* 2010 Jan. 7(1 Pt 1). 304-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01499.x.

32. Trost L.W., McCaslin R., Linder B., Hellstrom W.J. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev. Med. Devices.* 2013 May. 10(3). 353-66. doi: 10.1586/erd.12.92.

33. Phé V., Rouprêt M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab.* 2012 Feb. 38(1). 1-13. doi: 10.1016/j.diabet.2011.09.003.

34. Luchytskiy V., Tronko M., Luchytskiy E. Aspects of Testosterone Replacement Therapy in Men With Type 2 Diabetes Mellitus and Testosterone Deficiency. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019. 15(2). 99-105. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166099.

Отримано/Received 06.07.2021

Рецензовано/Revised 23.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

Evgen Luchytskiy, MD, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of Reproductive Endocrinology department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110ID>, e-mail: evgenluchytskiy@gmail.com

Vitalii Luchytskiy, MD, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>, e-mail: vitaliyluchytskiy@gmail.com

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

E.V. Luchytskiy, V.E. Luchytskiy

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

Erectile dysfunction in men with diabetes (literature review). Part 2

Abstract. The second part of review article highlights modern views on the diagnosis and treatment of erectile dysfunction (ED) in men with diabetes mellitus (DM). Google Scholar and PubMed databases were used to search for literature sources. The role of comorbid diseases in the development of ED in men with diabetes mellitus has been shown. The generalized data on the main clinical manifestations of erectile dysfunction, methods of its diagnosis and treatment are given. A number of epidemiological studies over the past 20 years have found that erectile dysfunction in men with diabetes may be an early marker of cardiovascular complications. Thus, in the algorithm for the diagnosis of ED in patients with diabetes it is necessary to conduct a thorough examination of the cardiovascular system. The article describes modern therapeutic and surgical methods of ED treatment. Numerous literature sources indicate an important role of the correction of androgen defi-

ciency in men with type 2 diabetes to enhance the effectiveness of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. The literature review shows the data on the emergence of new PDE5 inhibitors, which have a higher selectivity compared to existing ones that provides a better therapeutic effect and reduces the frequency and severity of side effects. The modern algorithm for the treatment of ED in men involves the sequential stages of using different treatments. The last link of therapy, in case of inefficiency of the previous ones, is penile prosthesis. Implantation of three-piece penile prosthesis is an effective method of ED treatment. The use of this method in patients with severe forms of ED on the background of diabetes, in case of ineffectiveness of PDE5 inhibitors and intracavernous injections of vasoactive drugs, is considered promising.

Keywords: diabetes mellitus; man; erectile dysfunction; testosterone; phosphodiesterase type 5 inhibitors

Pelin Uymaz¹, Sinem Ozpınar²¹Alanya Alaaddin Keykubat University, Turkey²U.U. Internal Medicine Nursing Program, Alaaddin Keykubat University, Turkey

Occupational Accidents and Near-Miss Events in the Internal Medicine Services: Turkey Sample in University Hospital

Abstract. Background. Health institutions are considered occupational areas with high risk due to the need for human resources, including numerous specialists with distinct characteristics, use of intensive technology, and complex occupational processes. The importance of occupational health and safety, which aims to eliminate or minimize all these negativities, is increasing rapidly. The purpose of this study is to examine the frequency of exposure to occupational accidents and near-miss events of the nurses and physicians working in the internal medicine units of a university hospital, and their reporting status and factors affecting these characteristics. **Materials and methods.** This research is a descriptive study, and the data of the recent year have been evaluated. The research was carried out in internal medicine units of a university hospital in Istanbul. The data in this study were collected by using the "Evaluation Form for Occupational Accidents and Near-Miss Events" which was created by the researchers. **Results.** A total of 117 individuals, 83 women (70.94 %), and 34 men (29.06 %) participated in this study. Of the participants, 59 were nurses (50.43 %), and 58 were physicians (49.57 %). There was a significant moderate positive correlation ($r = 0.305$) between age and the number of occupational accidents ($p = 0.039$). The average number of occupational accidents experienced by nurses (1.31 ± 0.74) was found to be lower than physicians (2.80 ± 2.53) ($p = 0.006$). The number of near-miss incidents experienced by physicians (2.79 ± 4.30) was higher than the nurses (1.29 ± 83.00) ($p = 0.032$). **Conclusions.** Every workplace accident or near-miss event experienced by healthcare professionals should be reported and analyzed carefully to prevent future workplace accidents. Training of health professionals on health risks they may encounter and protective measures against occupational accidents have vital importance.

Keywords: occupational accident; near-miss event; nurse; hospital

Introduction

The Importance of occupational health and safety

With the industrial revolution, the working population began to increase. Employees have faced dangerous and risky situations with job diversity, mechanization and changing working environment conditions based on industrialization and technological developments. These situations lead to the formation of physical and mental problems and an increase in occupational accidents, thus reducing productivity and economic loss. Today, the importance of occupational health and safety, which aims to eliminate or minimize all these negativities, is increasing rapidly. Activities carried out within the scope of occu-

pational health and safety (OHS), employees. It includes protecting and increasing their health, safety, productivity and making the workplace suitable for healthy and safe working. The fact that the cost of the expenditures made to eliminate the damages caused by occupational accidents and occupational diseases is quite high is an element that shows how important OHS is [1].

Concepts of occupational accidents and missing event

An accident is an event that occurs unexpectedly and causes material and moral damage. The causes of most accidents are complex and result from a combination of multiple causes. Occupational accident, which is an unplanned and unexpected event that occurs in the workplace, results

in physical or material damage to the person and the workplace [2].

Occupational accident is an event that causes physical or mental damage to the insured person, suddenly and with an external factor, due to the job or the necessity of the job while working with the employer [3].

For an incident to be called a work accident, the physical and/or mental integrity of the employee must be damaged [4].

Occupational accident is defined by WHO as an unplanned event that mostly leads to injuries, damage to machinery, tools and equipment, and stoppage of production for a while. The ILO has defined an occupational accident as an unplanned and unexpected event that causes certain damage or injury. In Article 3 of the Occupational Health and Safety Law, an occupational accident is defined as an event that occurs at the workplace or due to work, resulting in death or disrupting bodily integrity, causing mental or physical disability. In the Occupational Health and Safety Law No. 6331, the word "employee" is used for the person who has had a work accident in order to cover a wider employee base instead of the insured.

The conditions required for an incident to be qualified as an occupational accident are specified in the laws. In the Social Insurance and General Health Insurance Law No. 5510, the conditions required for the incident to be considered an occupational accident, the compensations to be paid after the accident in the Code of Obligations, and the penal responsibilities after the accident are specified in the Turkish Penal Code.

Social Insurance and General Health Insurance Law No. 5510 states that the following conditions must be met in order for an event to be considered as a work accident:

1. Insurance of the accident victim.
2. Being in the workplace or in one of the places specified in the law.
3. Immediate or subsequent bodily or mental harm to the person.
4. Finding a causal link between the accident and the result.

In the Occupational Health and Safety Risk Assessment Regulation; occurring in the workplace; it is defined as an event that does not cause harm even though it has the potential to cause damage to the employee, workplace or work equipment. According to statistics, 29 injury accidents occur in every 300 near-misses, and 1 fatal or severe injury accident occurs in every 29 injury accidents. In this respect, keeping near-miss records is of vital importance in order to prevent occupational accidents in the workplace. Near-miss studies on healthcare workers have not been found in our country, however, in one of the master's thesis, the case of having a near-miss accident in a hospital was examined on nurses and 79.3 % of the nurses survived 1–2 times with a sharp object injury. Exposure to blood and body fluids was experienced by 64.8 % 1–2 times, 35.2 % 3 times or more. 70.2 % of the nurses survived the splash of blood and body fluid to the mucous membrane 1–2 times. On the other hand, 81.1 % of the nurses survived the slip and fall 1–2 times. 71.2 % of the nurses who narrowly survived the violence were exposed 1–2 times. The rate of those who survived a traffic accident 1–2 times on their way to and from work was found to be 80.6 % [5–7].

Importance of the subject in health institutions

Health institutions are considered occupational areas with high risk due to their need for human resources, including numerous specialists with distinct characteristics, use of intensive technology, and complex occupational processes. Besides, the health sector is mentioned as one of the riskiest occupational areas according to both our national legislation and previous literature on this subject, due to the risks and dangers faced by the employees while providing healthcare and, the nature of the service they provide [8]. The healthcare providers' well-being, in terms of physical, psychological, and social aspects and a safe working environment, provide adequate health services, which are vital for health institutions. Healthcare professionals in high-risk hospitals must first ensure their safety and then focus on the safety of their patients, where they have to adopt and implement safety practices as a legal imperative and cultural change [9, 10]. Before occupational accidents occur, it is important to control the hazard at its source, design working systems ergonomically to minimize the risks, use personal protective equipment, and most importantly, emphasize the internalization of the subject by both management and employees [11, 12].

8.8 out of every 100 healthcare professionals working full-time in hospitals suffer from occupational accidents/occupational diseases or are removed from work. In comparison, this rate is 4 for every 100 employees in the mining sector, 7.9 in the construction industry, and 8.1 in the production sector [13]. According to a study conducted in Germany in 2009, it is stated that healthcare professionals are exposed to physical and verbal violence throughout their professional life, with a lifetime risk of 70.7 % and 89.4 %, respectively [14, 15]. According to a study conducted by Turkish Health-Syndicate at the beginning of 2012 on 1864 healthcare professionals; 78 % of doctors and 69 % of nurses and midwives reported that they were exposed to violence [16, 17].

Health services are a risky sector in terms of occupational accidents. It is reported that the annual number of non-lethal occupational accidents are 262,700 in the USA; 16,548 in the UK and 35,491 in Canada. According to a study on accident types and occupations, which executed in the UK; large-scale injuries in nurses, assistant nurses, and caregivers were reported as slipping or snagging and assault or violence in 2002/2003. In a study conducted by the Ontario Occupational Health and Safety Insurance Department, it was found that 36,103 employees applied for work-related casualties, and 11 of them died between 1996 and 2000. According to a study examining the applications of the healthcare workers' insurance compensation in the USA, the most common reasons for application included sprains and muscle strains, crushing, bruises, cuts, and fractures [18–20].

The purpose of this study is to examine the frequency of exposure to occupational accidents and near-miss events of the nurses and physicians working in the internal medicine units of a university hospital, and their reporting status and factors affecting these characteristics.

Materials and methods

Type and objective of the research

This research, which aims to examine the frequency of exposure to occupational accidents and near-miss events, notification status and affecting factors of nurses and physicians working in the internal units of a university hospital, is descriptive and the data of the last 1 year were evaluated.

The aim of this study is to examine the frequency of exposure to occupational accidents and near-misses, notification status and the affecting factors of nurses and physicians working in the internal units of a university hospital.

Research Questions. What is the exposure to occupational accidents and near-misses in the last year according to the descriptive characteristics of health workers? Does exposure to work accident and near-miss incident have an effect with work history characteristics? Is there anyone who was exposed to work accidents and near-misses and did not report them? What are the reasons for not reporting?

Place and time of the research

The research was carried out in the internal units of a university hospital in Istanbul between 14.03.2018 and 07.05.2018. The hospital has 640 beds and consists of a total of 1484 employees, including 680 nurses and 355 physicians. In the internal units of this hospital, 111 nurses and 152 physicians provide treatment services.

The universe and sample of the research

Purposive sampling method, which is a non-probabilistic sampling type, was used in our research. The sampling criteria in the study are as follows.

Inclusion criteria:

— Working as a permanent or contracted physician, nurse in the Internal Units of the Hospital (internal intensive care, internal services) in January 01 — December 31, 2017.

— Volunteering to participate in the study.

Exclusion criteria:

— Being on annual leave.

— Temporary assignment to another unit.

Data collection tools

In the research, data were collected by using the “Occupational Accident and Near Miss Exposure Evaluation Form”. This form was created by the researchers. The form is structured in 4 sections and consists of questions prepared to describe the introductory work story characteristics, work accident and features of the employees, and near-miss event features. The form was created by the researcher considering the variables stated in the literature and thought to be effective regarding work accidents and near-misses in hospitals. In terms of the scope of the form and the clarity of the questions, it was presented to academicians who are experts in the field of occupational health and safety, internal medicine nursing and nursing research, and the form was finalized in line with the feedback.

Variables of the study

Dependent variables. Total accident rate and near-miss rate in the last 1 year.

Independent variables. Gender and age of physicians and nurses, Educational status, Duration of occupation, Unit and duration of work, Weekly working time, Status and number of work on duty, Occupational accidents and training on protection methods.

Research ethics

Prior to the research, institutional permission from Health Sciences University Göztepe Training and Research Hospital, Ethics Committee Approval from Üsküdar University Non-Invasive Research Ethics Committee was obtained. Also The Internal medicine service Clinic Chief and Supervisor Nurse were informed. The patients provided voluntary informed consent form in written.

Data collection

The data were collected by using face-to-face interview method during working hours, taking into account the service shift list, with the knowledge of the doctors and nurses in charge of the service, between 14.03.2018 and 07.05.2018, after obtaining the institutional permission and ethical permission. It took approximately 5 minutes for each participant to complete the data collection tools. The data form was prepared by the researcher by scanning the relevant literature. The data were collected with the “Assessment of Exposure to Work Accident and Near-Miss Incident” questionnaire consisting of 15 questions.

Data analysis and evaluation

The data were collected after receiving the institutional and ethical permissions by using the face-to-face interview method within the working hours by considering the service shift list and within the knowledge of the supervisor doctors and nurses. Hospital managers and participants were informed by explaining the purpose and methodology of the research, and their consents were obtained. It took about 5 minutes for each participant to complete the data collection tools. Data were evaluated by using SPSS 23.0 software in the computer environment. A p-value of < 0.05 was considered as statistically significant for this study. Chi-Square, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, and Spearman Correlation Tests were used for data analysis.

Results

A total of 117 individuals, 83 women (70.94 %), and 34 men (29.06 %) participated in the study. Of the participants, 59 were nurses (50.43 %), and 58 were physicians (49.57 %). When the participants were examined according to their educational level, 53 (43.50 %) of the participants were a university, and 46 (39.32 %) were grad school graduates. Of the participants, 103 (88.03 %) were working with shifts, and 74.36 % were trained on occupational accidents in the last year. When the distribution of the workers according to their knowledge on the near-miss incidents was examined, 108 (92.31 %) knew what the near-miss incident is, and 95 of them (88.00 %) think that the near-miss incident reports are effective in reducing occupational accidents. Of the parti-

participants, 46 (39.32 %) experienced occupational accident. Of these events, 29 (63.04 %) happened in 08:00–16:00 shift, 13 (28.26 %) happened in 16:00–08:00 shift and 4 (8.70 %) happened in 08:00–08:00 shift. Of those who had a occupational accident, 34 (73.90 %) stated that they were wearing personal protective equipment when they were exposed to a occupational accident. Of the participants exposed to occupational accidents, 16 (34.78 %) reported the accident to the institution. When the participants were asked on the reasons for not reporting the accident to the institution, 15 participants (50.00 %) stated that they were very busy, 9 participants (30.00 %) considered that the accident was not risky for HIV-HBV-HCV infections, 8 participants (26.67 %) considered that it was not important to report, 5 participants (16.67 %) reported that the tool causing injury was not used in any patient and 3 participants (10.00 %) did not know that they should report the accident. Of those who

had a occupational accident, 17 (36.96 %) reported that they exposed to occupational accident because of haste, fatigue ($n = 17$; 36.96 %), sleeplessness ($n = 11$; 23.91 %), patients movement ($n = 8$; 17.39 %), carelessness ($n = 7$; 15.22 %), and absent-mindedness ($n = 6$; 13.04 %). Of occupational accidents, 26 (56.52 %) were cutting-edge injuries, 20 (43.48 %) were exposed to violence, 13 (28.26 %) were exposed to blood and body fluids, 5 (10.87 %) were radiation exposure, and 3 (6.52 %) were fall-slip-injury (tables 1, 2).

Of 33 (28.21 %) participants who experienced the near-miss incident, 26 reported that they used personal protective equipment during the near-miss incident. Of the participants with near-miss event history, 19 (57.58 %) were in 08:00–16:00, 8 (24.24 %) were in 16:00–08:00 and 6 (18.18 %) were in 08:00–08:00 shifts. Of the 33 (12.50 %) participants experienced near-miss,

Table 1. Occupational accident characteristics of participants

	Answer	n	%
Did you experience a occupational accident?	Yes	46	39.32
	No	71	60.68
In which shift did you experience the occupational accident?	08–16	29	63.04
	16–08	13	28.26
	08–08	4	8.70
Did you wear any protective equipment during the occupational accident?	Yes	34	73.90
	No	12	26.10
Reporting status	Yes	16	34.78
	No	No	65.22
Reason to not reporting the accident			
I was very busy		15	50.00
I thought that the patient was not risky for HIV-HBV-HCV		9	30.00
I thought that reporting was not important		8	26.67
The tool I was injured was not used in any patient		5	16.67
I did not know that I have to report the accident		3	10.00
Other (I did not want to give white code)		3	10.00
In your opinion, what was the reason for the accident?			
Haste		17	36.96
Fatigue		17	36.96
Sleeplessness		11	23.91
Patient's movement		8	17.39
Carelessness		7	15.22
Absent-mindedness		6	13.04
Other		13	28.26
Type of occupational accident			
Cut-puncture wounds		26	56.52
Exposure to violence		20	43.48
Exposure to blood or body fluids		13	28.26
Exposure to radiation		5	10.87
Fall, slip, strain injuries		3	6.52

only 4 reported the incident to the institution. When the participants were asked on the reasons for not reporting the incident, 12 (42.86 %) stated that they were very busy, 11 participants (39.29 %) did not know they should report the incident, 8 participants (28.57 %) stated that the tool they used during near-miss event was not used

in any patient, 8 participants (28.57 %) thought that the patient was not risky regarding HIV-HBV-HCV infections, 6 participants (21.43 %) considered that it was not important to report, and 2 (7.14 %) could not report the near-miss incident due to lack of responsive unit for near-miss events within the hospital. The participants

Table 2. Near-miss incident characteristics of participants

	Answer	n	%
Do you know the meaning of the near-miss incident?	Yes	108	92.31
	No	9	7.69
Do you think that notifications of near-miss incidents are effective in decreasing of occupational accidents?	Yes	95	81.19
	No	22	18.81
Did you experience any near-miss incident?	Yes	33	28.21
	No	84	71.79
In which shift did you experience the near-miss incident?	08–16	19	57.58
	16–08	8	24.24
	08–08	6	18.18
Did you wear any protective equipment during the near-miss incident?	Yes	26	78.79
	No	7	21.21
Reporting status	Yes	4	12.50
	No	28	87.50
Reason to not reporting the accident			
I was very busy		12	42.86
I did not know that I have to report the incident		11	39.29
The tool was not used in any patient		8	28.57
I thought that the patient was not risky for HIV-HBV-HCV		8	28.57
I thought that reporting was not important		6	21.43
There was no unit that I can report a near-miss event in hospital		2	7.14
Other (I did not want to give white code)		1	3.57
In your opinion, what was the reason for the near-miss incident?			
Fatigue		14	43.75
Haste		13	40.63
Sleeplessness		12	37.50
Absent-mindedness		7	21.88
Carelessness		5	15.63
Malfunctions on medical device		4	12.50
Patient's movement		4	12.50
Lack of removal of contaminated tools		1	3.13
Other		5	15.63
Type of near-miss incident			
Cut-puncture wounds		18	54.55
Exposure to blood or body fluids		14	42.42
Exposure to violence		9	27.27
Fall, slip, strain injuries		3	9.09
Electrical medical device		2	6.06
Exposure to radiation		2	6.06

experienced near-miss events reported fatigue ($n = 14$; 43.75 %), haste ($n = 13$; 40.63 %), sleeplessness ($n = 12$; 37.50 %), absentmindedness ($n = 7$; 21.88 %), carelessness ($n = 5$; 15.63 %), medical device disruptions ($n = 4$; 12.50 %), patient movement ($n = 4$; 12.50 %), and lack of removal of contaminated instruments ($n = 1$; 3.13 %), as the causes of the events (tables 1, 2).

Of the near-miss events, 18 (54.55 %) were penetrating and piercing injuries, 14 (42.42 %) were exposed to blood and body fluids, 9 (27.27 %) were exposed to violence, 3 (9.09 %) were fall-sliding injury, 2 (6.06 %) were electrical medical device accident, and 2 (6.06 %) were radiation exposure. When occupational accident histories and characteristics of the participants were analyzed, it was observed that there was no significant relationship between occupational accident and participant characteristics (for all $p > 0.05$). There was no statistically significant relationship between having a occupational accident and the age and professional working duration of the participants (for all $p > 0.05$). It was observed that women had a higher incidence of near-miss events (33.73 %) compared to men (14.71 %) ($p = 0.038$). There was no statistically significant relationship between participant characteristics and near-miss events ($p > 0.05$). There was no statistically significant association between experiencing a near-miss event and the age and professional working duration of the participants (for all $p > 0.05$) (tables 3, 4).

There was a significant moderate positive correlation ($r = 0.305$) between age and the number of occupational accidents ($p = 0.039$). The number of occupational accidents increases with the increasing age of the participants. The average number of occupational accidents experienced by nurses (1.31 ± 0.74) was found to be lower than physicians (2.80 ± 2.53) ($p = 0.006$). It was also observed that there was a statistically significant relationship between educational status and the number of occupational accidents. The post hoc analysis showed that this significance was due to the difference between university and grad school graduates. The average number of occupational accidents of those with a postgraduate degree (3.36 ± 2.82) is higher than those with a university degree (1.26 ± 0.54) ($p = 0.007$). The average number of near-miss incidents experienced by men (6.60 ± 7.64) was found higher compared to women (1.36 ± 0.62) ($p = 0.008$). The number of near-miss incidents experienced by physicians (2.79 ± 4.30) was higher than the nurses (1.29 ± 0.83) ($p = 0.032$) (tables 5, 6).

Discussion

In this study, we aim to study the frequency of exposure to occupational accidents and near-miss events of the nurses and physicians working in the internal medicine units of a university hospital, and their reporting status and factors affecting these characteristics. We found in our study that in-

Table 3. Comparisons of participants according to occupational accident status

Parameter		Occupational accident				P-value
		Yes		No		
		n	%	n	%	
Gender	Female	36	43.37	47	56.63	0.160
	Male	10	29.41	24	70.59	
Occupation	Nurse	26	44.07	33	55.93	0.289
	Physician	20	34.48	38	65.52	
Educational status	High school/ Associate degree	9	50.00	9	50.00	0.253
	License	23	43.40	30	56.60	
	Graduate school	14	30.43	32	69.57	
Shift work	Yes	41	39.81	62	60.19	0.769
	No	5	35.71	9	64.29	
Training on workplace accidents in the last year	Received	33	37.93	54	62.07	0.601
	Not received	13	43.33	17	56.67	
Parameter		Occupational accident				P-value
		Yes		No		
		Mean \pm SD	Median	Mean \pm SD	Median	
Age		30.20 \pm 6.78	28.00	33.27 \pm 8.46	30.00	0.060
Work duration		7.46 \pm 7.85	4.00	9.82 \pm 8.76	6.00	0.133
Work in internal medicine units		5.20 \pm 6.42	3.00	6.42 \pm 7.47	3.00	0.385
Monthly working hours		187.32 \pm 45.50	172.00	185.09 \pm 59.20	168.00	0.767
Total work hours		60.49 \pm 27.19	56.00	61.42 \pm 34.82	56.00	0.740

creasing age of healthcare professionals in internal medicine units increase the occupational accidents. A previous study, Costa G. et al., showed that increasing age is associated with decreasing work ability index [15]. The shift work also worsens the health of aging personnel and may lead to sick shift worker effect [16]. Therefore, older personnel should be assigned to low-risk units for the prevention of occupational accidents.

According to our results, the number of occupational accidents and near-miss events experienced by physicians was higher than the nurses. In contrast, Pines et al. reported

that physicians had the lowest frequency of occupational accidents, compared to workers in hospital housekeeping and maintenance departments. However, the severity of accidents experienced by physicians was higher compared to other workers [10]. Hence, we argue that specialized training in occupational accidents should be given to physicians. This intervention may include both physicians and nurses to increase their impact on both occupational accidents and near-miss events.

Our study demonstrated that women had a higher frequency to experience near-miss events; however, the

Table 4. Comparisons of participants according to near-miss incident status

Parameter		Near-miss incident				P-value
		Yes		No		
		n	%	n	%	
Gender	Female	28	33.73	55	66.27	0.038
	Male	5	14.71	29	85.29	
Occupation	Nurse	14	23.73	45	76.27	0.278
	Physician	19	32.76	39	67.24	
Educational status	High school/ Associate degree	4	22.22	14	77.78	0.437
	License	13	24.53	40	75.47	
	Graduate school	16	34.78	30	65.22	
Shift work	Yes	29	28.16	74	71.84	0.974
	No	4	28.57	10	71.43	
Parameter		Occupational accident				P-value
		Yes		No		
		Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	
Age		31.79 ± 8.27	30.00	32.17 ± 7.88	29.00	0.899
Work duration		8.45 ± 8.44	4.00	9.06 ± 8.51	5.00	0.901
Work in internal medicine units		6.24 ± 7.32	3.00	5.82 ± 7.01	3.00	0.811
Monthly working hours		193.33 ± 53.75	160.00	183.06 ± 54.06	168.00	0.823
Total work hours		59.86 ± 29.29	56.00	61.51 ± 33.00	56.00	0.880

Table 5. Statistics on occupational accident numbers

Parameter		Number of accidents		P-value
		Mean ± SD	Median	
Gender	Female	1.58 ± 1.11	1.00	0.173
	Male	3.30 ± 3.23	2.00	
Occupation	Nurse	1.31 ± 0.74	1.00	0.006
	Physician	2.80 ± 2.53	2.00	
Educational status	High school/Associate degree	1.56 ± 1.13	1.00	0.007
	License	1.26 ± 0.54	1.00	
	Graduate school	3.36 ± 2.82	2.50	
Shift work	Yes	1.93 ± 1.93	1.00	0.408
	No	2.20 ± 1.64	2.00	
Training on workplace accidents in the last year	Received	1.88 ± 1.78	1.00	0.943
	Not received	2.15 ± 2.19	1.00	

Table 6. Statistics on near-miss incident numbers

Parameter		Number of accidents		P-value
		Mean \pm SD	Median	
Gender	Female	1.36 \pm 0.62	1.00	0.008
	Male	6.60 \pm 7.64	4.00	
Occupation	Nurse	1.29 \pm 0.83	1.00	0.032
	Physician	2.79 \pm 4.30	2.00	
Educational status	High school/Associate degree	1.75 \pm 1.50	1.00	0.284 ²
	License	1.31 \pm 0.63	1.00	
	Graduate school	2.94 \pm 4.86	1.50	
Shift work	Yes	1.59 \pm 1.05	1.00	0.184
	No	6.25 \pm 9.18	2.00	

number of near-miss events experienced by male participants were significantly higher. Further studies are required to conclude the effect of gender on near-miss events.

We found that the vast majority of healthcare professionals who experienced occupational accident did not use any protective equipment. According to a qualitative study executed by Neves et al. demonstrated, that the barriers against adherence to protective equipment are problems on communication, overwork, availability of protective equipment, and organizational issues [11]. Any educational intervention to prevent occupational accidents should include subjects focused on the use of protective equipment.

Our results showed that only a small fraction of participants reported their occupational accidents. This notification ratio falls to 12.50 % for reporting of near-miss events. Notification of occupational accidents and near-miss events are vital tools of epidemiology to analyze the health condition of workers, risk of occupational practices, and enable them to create strategies for health promotion. Secco et al. reported that guidance on healthcare professionals, according to the current legislation, is needed to enhance the notification flow [12]. Thus, we recommend that healthcare professionals should be informed on the importance of the notification of occupational accidents and near-miss events. Individual training and counseling should be provided to new physicians and nurses about reporting of occupational accidents and near-miss incidents.

Surprisingly, we found that most of the occupational accidents occur in the 08.00–16.00 shift. However, this result can be explained with a higher number of working personnel in day shifts. Previous studies showed that 8-hour shifts are safer compared to 10- or 12-hour shifts. Occupational injuries in afternoon shifts are relatively lower compared to morning shifts [21]. We recommend that the shifts should be organized as 8 hours shifts with appropriate rotations in shift periods. The shifts of aging or inexperienced personnel may be arranged as short afternoon shifts in order to minimize the occupational accident risk.

Our results demonstrated that the most common causes of occupational accidents were fatigue/tiredness, haste, sleepiness, and absent-mindedness. A study executed on nurses working in private and university hospitals showed that the hospitals have problems in planning time schedules

for nurses [22, 23]. Another study demonstrated that cognitive failures are linked to minor injuries and workplace accidents [15]. In addition to measures on ergonomic improvements, appropriate time schedules, and support on mindful nursing practices in a safe psychological environment may decrease workload and workplace accident frequency.

As our findings indicate, an important fraction of workplace accidents and near-miss events occur due to cuts and puncture wounds, which have a high risk of blood-borne infections. According to a previous study on healthcare professionals working in Nigeria, blood-related occupational accidents are associated with the inadequacy of protective measures and equipment, haste, and procedure types [16]. An adequate supply of protective equipment, ease of access to protective equipment, proper time management, and organization measures on prevention of cuts and puncture wounds may decrease the frequency of workplace accidents and near-miss incidents dramatically.

Conclusions

— As age increases, the number of occupational accidents also increases. Elderly personnel should be assigned to low-risk units in terms of preventing occupational accidents. The number of occupational accidents experienced by physicians and the number of near-misses were found to be higher than that of nurses. Physicians should be given special training on occupational accidents.

— Programs covering multi-faceted initiatives to prevent work accidents and near-misses should be organized and implemented in hospitals. Further research should be conducted to establish and demonstrate the effectiveness of programs aimed at preventing occupational accident risks of employees.

— The units that carry out the necessary work to notify the occupational accidents and near-misses and to take preventive measures should be introduced. Physicians and nurses should be included in training programs to report work accidents and near-misses to the relevant unit.

— Individual training and counseling should be provided to newly recruited physicians and nurses on occupational accidents and near-misses. Attention should be paid to the use of protective equipment. A healthy working environment should be created and adequate protective materials

should be provided. Attention should be paid to each accident and it is necessary to question the accidents in detail and take precautions, considering that they give an idea about possible future accidents.

— Training of health professionals on health risks they may encounter and protective measures against occupational accidents have vital importance. However, further research should be carried out to create and improve training programs to prevent the risks of occupational accidents.

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

References

1. Sabbath E.L., Hurtado D.A., Okechukwu C.A., Tamers S.L., Nelson C., Kim S.S., Wagner G., Sorenson G. Occupational injury among hospital patient-care workers: what is the association with workplace verbal abuse? *Am. J. Ind. Med.* 2014 Feb. 57(2). 222-232. doi: 10.1002/ajim.22271.
2. Nunes C., Santos J., da Silva M.V., Lourenço I., Carvalhais C. Comparison of different methods for work accidents investigation in hospitals: A Portuguese case study. *Work*. 2015. 51(3). 601-609. doi: 10.3233/WOR-152007.
3. Boden L.I., Sembajwe G., Tveito T.H., Hashimoto D., Hopcia K., Kenwood C., Stoddard A.M., Sorensen G. Occupational injuries among nurses and aides in a hospital setting. *Am. J. Ind. Med.* 2012 Feb. 55(2). 117-126. doi: 10.1002/ajim.21018.
4. Vieira K.M.R., Vieira F.U. Jr, Bittencourt ZZLC. Occupational accidents with biological material in a school hospital. *Rev. Bras. Enferm.* 2019, Jun 27. 72(3). 737-743. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0630. PMID: 31269140.
5. Garus-Pakowska A., Ulrichs M., Gaszyńska E. Circumstances and Structure of Occupational Sharp Injuries among Healthcare Workers of a Selected Hospital in Central Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018, Aug 10. 15(8). 1722. doi: 10.3390/ijerph15081722.
6. Aljabri D., Vaughn A., Austin M., White L., Li Z., Naessens J., Spaulding A. An Investigation of Healthcare Worker Perception of Their Workplace Safety and Incidence of Injury. *Workplace Health Saf.* 2020 May. 68(5). 214-225. doi: 10.1177/2165079919883293.
7. Ceylan C., Beşer A. Investigation Of The Work Accidents Based On The Statement Of The Nurses At The Hospital In Turkey. *Healthmed*. 2011. 5(6). 2015-2023.
8. Waehrer G., Leigh J.P., Miller T.R. Costs of occupational injury and illness within the health services sector. *Int. J. Health Serv.* 2005. 35(2). 343-359. doi: 10.2190/RNQ3-0C13-U09M-TENP. PMID: 15934169.
9. Pompeii L.A., Schoenfisch A., Lipscomb H.J., Dement J.M., Smith C.D., Conway S.H. Hospital workers bypass traditional occupational injury reporting systems when reporting patient and visitor perpetrated (type II) violence. *Am. J. Ind. Med.* 2016 Oct. 59(10). 853-865. doi: 10.1002/ajim.22629.
10. Boariu D.I., Armean P. Role of Risk Assessment in Prevention of Work-Related Accidents and Diseases in Hospital Staff. *J. Med. Life*. 2020 Jul-Sep. 13(3). 410-417. doi: 10.25122/jml-2020-0048.
11. Hassani S., Rahnema N., Seyedmehdi S.M., Yazdanparast T., Roozbahani R., Attarchi M., Adimi Naghan P., Jamaati H. Association between Occupational Accidents and Sleep Apnea in Hospital Staff. *Tanaffos*. 2015. 14(3). 201-207. PMID: 26858766; PMCID: PMC4745189.
12. Appiagyei H., Nakua E.K., Donkor P., Mock C. Occupational injuries among health care workers at a public hospital in Ghana. *Pan. Afr. Med. J.* 2021, Jun 3. 39. 103. doi: 10.11604/pamj.2021.39.103.23542.
13. Adanaqué-Gómez M., Loro-Gómez A., Purizaca-Rosillo N. Underreporting of health personnel accidents caused by sharp objects in a hospital of Piura, Peru. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica*. 2014. 31(1). 169-180. (in Spanish). PMID: 24718548.
14. Yeşildal N. Sağlık hizmetlerinde iş kazaları ve şiddetin değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2005. 4(5). 280-302.
15. Costa G., Sartori S. Ageing, working hours and work ability. *Ergonomics*. 2007 Nov. 50(11). 1914-1930. doi: 10.1080/00140130701676054. PMID: 17972209.
16. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Saf Health Work*. 2010 Dec. 1(2). 112-123. doi: 10.5491/SHAW.2010.1.2.112.
17. Pines A., de Rohmose D.C.C., Pollak E. Occupational accidents in a hospital setting: An epidemiological analysis. *Journal of Occupational Accidents*. 1985. 7(3). 195-215. [https://doi.org/10.1016/0376-6349\(85\)90005-7](https://doi.org/10.1016/0376-6349(85)90005-7).
18. Neves H.C., Souza A.C., Medeiros M., Munari D.B., Ribeiro L.C., Tipple A.F. Safety of nursing staff and determinants of adherence to personal protective equipment. *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. 2011 Mar-Apr. 19(2). 354-361. doi: 10.1590/s0104-11692011000200018. PMID: 21584383.
19. Sêcco I., Gutierrez P., Matsuo T., Robazzi M. The nursing team of a public teaching hospital and the work accidents with biological material. *Semina Ciências Biológicas e da Saúde*. 2009. 24(1). DOI: 10.5433/1679-0367.2003v24n1p21.
20. Salminen S. Long Working Hours and Shift Work as Risk Factors for Occupational Injury The *Ergonomics Open Journal*. 2016. 9. 15-26. DOI: 10.2174/1875934301609010015.
21. Bahcecik N., Ozturk H. The occupational safety and health in hospitals from the point of nurses. *Coll. Antropol.* 2009 Dec. 33(4). 1205-1214. PMID: 20102070.
22. Simpson S.A., Wadsworth E.J., Moss S.C., Smith A.P. Minor injuries, cognitive failures and accidents at work: incidence and associated features. *Occup. Med. (Lond.)*. 2005 Mar. 55(2). 99-108. doi: 10.1093/ocmed/kqi035. PMID: 15757983.
23. Ofili A.N., Asuzu M.C., Okojie O.H. Hospital workers' opinions on the predisposing factors to blood-related work accidents in Central Hospital, Benin City, Edo State, Nigeria. *Public Health*. 2003 Sep. 117(5). 333-338. doi: 10.1016/S0033-3506(03)00074-X. PMID: 12909423.

Received 10.08.2021

Revised 27.08.2021

Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

Pelin Uymaz, PhD, Ass. Prof., T.C. Usküdar University, Institute of Health Sciences, Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey; Alanya Alaaddin Keykubat University, Turkey; e-mail: pelin.uymaz@alanya.edu.tr; <https://orcid.org/0000-0002-3535-6141>.

Sinem Ozpinar, U.U. Internal Medicine Nursing Program, Alaaddin Keykubat University, Turkey

Pelin Uymaz¹, Sinem Ozpinar²

¹Alanya Alaaddin Keykubat University, Turkey

²U.U. Internal Medicine Nursing Program, Alaaddin Keykubat University, Turkey

Нещасні випадки в клініці внутрішньої медицини на прикладі турецької університетської лікарні

Резюме. Актуальність. Заклади охорони здоров'я вважаються професійними сферами з високим ризиком внаслідок потреби в людських ресурсах, включаючи численних спеціалістів із чіткими характеристиками, використання інтенсивних технологій та складних професійних процесів. Важливість охорони праці та безпеки, спрямованої на усунення або мінімізацію всіх даних негативних явищ, стрімко зростає.

Метою даного дослідження є вивчення частоти нещасних випадків на виробництві та інших подій серед медичних сестер та лікарів, які працюють у відділеннях внутрішньої медицини університетської лікарні, та різних чинників, що впливають на ці характеристики. **Матеріали та методи.** Описове дослідження з оцінкою даних впродовж року проводилося у відділеннях внутрішньої медицини університетської лікарні в Стамбулі. Дані були зібрані за допомогою розробленої авторами «Форми оцінки нещасних випадків на виробництві».

Результати. Загалом у проведеному дослідженні брали участь 117 осіб, серед яких 83 жінки (70,94 %) та 34 чоловіки (29,06 %). Із числа учасників медичні сестри становили 59 осіб (50,43 %) і лікарі — 58 (49,57 %). Установлено вірогідно позитивну кореляцію ($r = 0,305$) між віком та кількістю нещасних випадків на виробництві ($p = 0,039$). Середня кількість нещасних випадків на виробництві, яких зазнали медичні сестри ($1,31 \pm 0,74$), виявилася нижчою, ніж серед лікарів ($2,80 \pm 2,53$) ($p = 0,006$). **Висновки.** Про будь-які нещасні випадки на робочому місці слід повідомляти та ретельно їх аналізувати, щоб запобігти майбутнім нещасним випадкам на виробництві. Підготовка медичних працівників щодо ризиків для здоров'я, з якими вони можуть зіткнутися, та заходи захисту від нещасних випадків на виробництві мають життєво важливе значення.

Ключові слова: нещасний випадок на виробництві; медичні сестри; лікарі; лікувальні заклади

Світлій пам'яті професора Владислава Володимировича Поворознюка (1954–2021)



12 червня 2021 року пішов із життя професор **Владислав Володимирович Поворознюк** — президент Української асоціації остеопорозу та Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, керівник Українського підрозділу EVIDAS, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Ін-

ститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», головний редактор журналу «Біль. Суглоби. Хребет», заслужений діяч науки і техніки України.

Професор В.В. Поворознюк народився і виріс в селі Сидори Великополовецького (зараз — Білоцерківського) району Київської області 22 жовтня 1954 року. Науковий шлях Владислав Володимирович почав в Інституті геронтології, у 1988 році захистив кандидатську, а в 1999 році — доктор-

ську дисертацію «Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика і лікування», яка стала проривом у вітчизняній науці.

У 1992 році В.В. Поворознюк очолив відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» і керував ним до останніх днів.

Наукові дослідження професора В.В. Поворознюка охоплювали широке коло теоретичної і клінічної медицини. Під керівництвом В.В. Поворознюка вперше в Україні були розпочаті та проводяться до сьогодні епідеміологічні дослідження щодо остеопорозу та його ускладнень, дефіциту та недостатності вітаміну D, саркопенії. Створені референтні показники стану кістково-м'язової системи для населення України, розроблені інструменти оцінки ризику остеопорозу та переломів, запропоновані та впроваджені рекомендації щодо ведення пацієнтів із патологією опорно-рухового апарату на різних рівнях надання медичної допомоги.

З ініціативи В.В. Поворознюка в 1996 році створено Українську асоціацію остеопорозу, президентом якої він став. Того ж року розпочав роботу Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, що надає консультативно-діагностичну допомогу пацієнтам із різних регіонів України.

Професор В.В. Поворознюк є автором і співавтором понад 800 наукових робіт, 20 монографій, понад 50 авторських свідоцтв

і методичних рекомендацій. Під його керівництвом захищені 30 кандидатських і 15 докторських дисертацій.

Професор В.В. Поворознюк був провідним ученим із питань остеопорозу в Україні і визнаним науковцем за її межами. Наукові досягнення В.В. Поворознюка були відзначені багатьма вітчизняними та іноземними нагородами, зокрема: медаллю Комітету національних товариств (Committee of National Societies (CNS)) Міжнародної асоціації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation (IOF)) у 2014 році, нагородою наукового товариства Європейської асоціації з вивчення вітаміну D (European Vitamin D Association Scientific society (EVIDAS)) також у 2014 році, нагородою Міжнародної асоціації з клінічної денситометрії (International Society for Clinical Densitometry (ISCD)) імені Дж.П. Білезікіяна (John P. Bilezikian ISCD Global Leadership Award) у 2016 році.

Професор В.В. Поворознюк прожив яскраве життя, завжди мав активну позицію, відрізнявся високим професіоналізмом, глибокою людяністю, справжньою інтелігентністю, життєлюбством і оптимізмом. На жаль, медична спільнота втратила видатного вченого з великим досвідом практичного лікування, яскравого педагога та щирого наставника. Безумовно, це велика втрата для української та світової науки. Пам'ять про нього назавжди залишиться в серцях рідних, друзів, учнів, колег. ■

Редакція «Міжнародного ендокринологічного журналу» висловлює співчуття родині, друзям та колегам Владислава Володимировича. Біль втрати не вщухає. Ми тісно співпрацювали з Владиславом Володимировичем понад 10 років. Для нас було честю працювати з ним, друкувати його наукові роботи, відвідувати та висвітлювати численні наукові медичні заходи, де Владислав Володимирович та його учні блискуче подавали результати своїх наукових робіт, які завжди отримували високу оцінку міжнародної медичної спільноти. Вічна Вам пам'ять, шановний Владиславе Володимировичу!

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** на чертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «і» українською літерою «ї», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути конт-растними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою**

(ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському варіанті: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального об-

сягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносков і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристайного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні

роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транс-літерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора (Паньків Володимир Іванович): endoctr@i.ua

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://http://iej.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ		
301068	Акромегалия и гигантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскина. — 152 с.	162,00
301100	Акромегалия и гигантизм: монография / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк и др. — 132 с.	100,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г.	160,00
301105	Арифметика диабетика или арифметика здоровья / С.А.Чумак. — 48 с.	50,00
301144	Аутоиммунная тиреоидная патология / Гончарова О.А. — 212 с.	120,00
301081	Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.	251,00
301143	Больовой попереково-кривозий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.	120,00
301097	Гирсутизм / Соболева Е.Л. — 52 с.	60,00
301030	Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.	105,00
301093	Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. — 440 с.	230,00
301003	Ендокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.	100,00
301094	Ендокринологія. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.	219,00
301070	Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.	439,00
301130	Заболевания щитовидной железы / Мкртумян А. — 128 с.	187,00
301019	Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — 496 с.	236,00
301124	Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2012. — 80 с.	70,00
301139	Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра / Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. — 192 с.	80,00
301058	Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
301059	Конспект эндокринолога. Часть 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
301066	Конспект эндокринолога. Часть 3: Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301077	Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301136	Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І.Нікберг. — 208 с.	66,00
301051	Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.	50,00
301111	Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом / Никберг И.И. — 544 с.	150,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

301020	Нарушение половой функции у мужчин при сахарном диабете / М.И. Коган. — 224 с.	103,00
301071	Нейроэндокринология: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 472 с.	743,00
301118	Непальпируемые узловые образования щитовидной железы / Шулутко А.М. — 144 с.	151,00
301099	Ожирение и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / Мишарина Е.В. — 68 с.	78,00
301116	Ожирение: профилактика и лечение (2-е изд.) / З.А. Калмыков. — 108 с.	50,00
301062	Ожирение: профилактика и лечение / З.А. Калмыков. — 108 с.	50,00
301096	Очерки клинической эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова и др. — 594 с.	200,00
301076	Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — 224 с.	110,00
301121	Превентивная диабетология. Руководство для врачей / Г.Ф.Генделека. — 608 с.	350,00
301073	Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство / Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. и др. — 160 с.	90,00
301115	Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1024 с.	1156,00
301063	Сахара и сахарозаменители / В.В. Корпачев. — 320 с.	50,00
301107	Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Аметов А.С. — 1032 с.	1028,00
301060	Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Монография / Н.А. Кравчун и др. — 256 с.	60,00
301022	Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей / И.И. Дедов. — 344 с.	203,00
301109	Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 448 с.	737,00
301123	Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / В.В. Потин. — 40 с.	60,00
301126	Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. / Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. — 272 с.	303,00
301040	Сахарный диабет. Беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова. — 272 с.	86,00
301038	Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. — 796 с.	448,00
301007	Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. — 260 с.	100,00
301010	Сахарный диабет: практика и контроль (5-е изд., перераб.) / Мавродий В.М. — 82 с.	50,00
301074	Сахарный диабет: физиотерапевтические и комплементарные методы лечения: научно-методическое пособие / С.Т. Зубкова, А.Д. Гавловский и др. — 232 с.	50,00
301110	Система орексинсодержащих нейронов. Структура и функции / Перекрест С.В. — 80 с.	89,00
301006	Словарь-справочник эндокринолога / А.В. Казаков, Н.А. Кравчун, И.М. Ильина, М.И. Зубко, О.А. Гончарова, И.В. Чернявская. — 382 с.	100,00
301013	Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей / Ю.И.Седлецкий. — 416 с.	80,00
301001	Сучасна інтенсивна інсулінотерапія / Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова, О.В. Козаков, О.А. Сакало. — 68 с.	50,00
301101	Цукровий діабет та вагітність: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти / Караченцев Ю.І. та ін. — 146 с.	80,00
301036	Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Токмакова, Д.Е. Колода, Н.В. Лаврищева. — 128 с.	161,00
301140	Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение / Древаль А.В. — 415 с.	552,00
301137	Эндокринология. Руководство для врачей / В.В.Потемкин. — 776 с.	809,00
301084	Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1072 с.	1114,00
301089	Эндокринотерапия раннего рака молочной железы / Семиглазов В.Ф. — 96 с.	149,00
301117	Эндохирургия новообразований надпочечников. Клиническое руководство / Емельянов С.И. — 168 с.	130,00
301135	Эпонимические синдромы в эндокринологии / Мельниченко Г.А. — 172 с.	462,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ







AKSIMED.UA • 044 390 00 55



Еутирокс

Оригінальний левотироксин



-  Удосконалена формула¹⁻³
-  Відповідність сучасним¹⁻³ специфікаційним вимогам
-  Унікальна лінійка з 6 дозувань⁴
-  Інноваційна система захисту від фальсифікації⁵



ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармелоза; кислота лимонна безводна; магнею стеарат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замінна терапія при гіпотиреозі. Суплементна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при плевритозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми плевритозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миттєва аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, поведомумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке) (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.п. 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 Хелскає КГГА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specific cation over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek A. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specific cation standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС, UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.