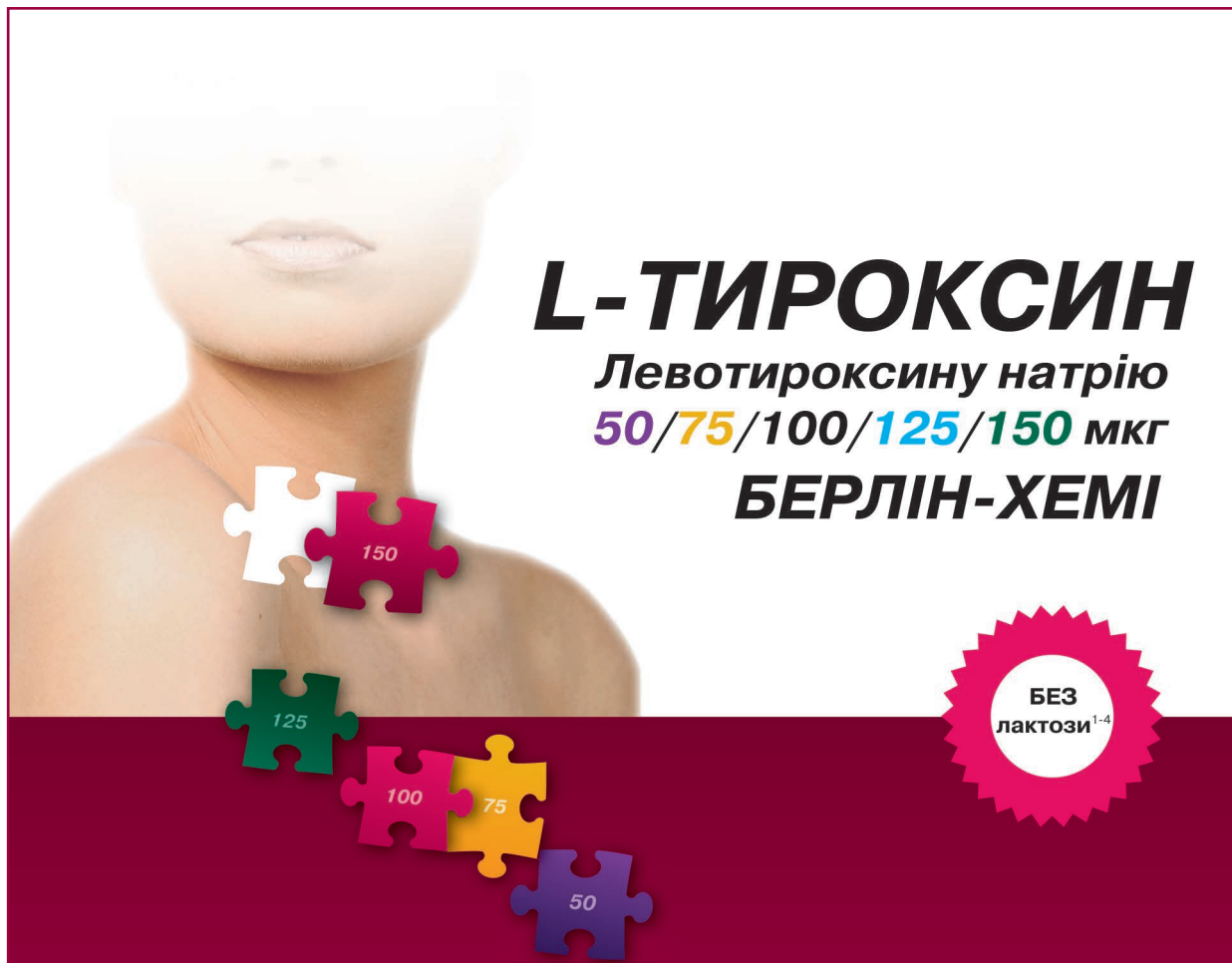




L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

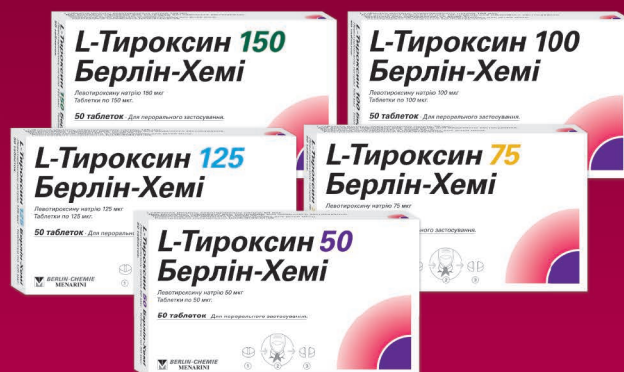
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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



Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

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

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

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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глініккер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.



Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

АБСОРБЦІЯ ЛЕВОТИРОКСИНУ: ЯКІ ФАКТОРИ ВПЛИВАЮТЬ?

Левотироксин натрію протягом багатьох десятиріч є одним із ключових препаратів для лікування різних захворювань щитоподібної залози, включно з первинним гіпотиреозом, вузловим зобом і раком щитоподібної залози. Завдяки накопиченню досвіду його застосування було встановлено, що деякі шлунково-кишкові захворювання, а також прийом деяких лікарських засобів певною мірою перешкоджають всмоктуванню левотироксину. Пропонуємо до уваги читачів огляд статті L. Liwanpo і J.M. Hershman (США) «Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption», надрукованої в журналі «Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism», у якій розглядаються вищезазначені фактори, що пригнічують абсорбцію левотироксину.

АБСОРБЦІЯ ЛЕВОТИРОКСИНУ

Після перорального прийому левотироксину всмоктується приблизно 62–82 %, і цей процес відбувається в основному в порожній і клубовій кишках [1]. Абсорбція левотироксину є максимальною за умови порожнього шлунка, і саме це відображає важливість кислотності шлунка в даному процесі. Повідомлялося, що пацієнтам, які перенесли єюно-ілеальне шунтування або іншу операцію резекції кишки, потрібні вищі дози левотироксину [2–4]. Stone і співавт. відзначили зниження пікових рівнів тироксину в сироватці крові в пацієнтів з укороченим кишечником, хоча не було виявлено послідовного зв'язку між всмоктуванням левотироксину й довжиною кишечника [5]. Іншими факторами, що впливають на ступінь абсорбції левотироксину, є вік пацієнта, дотримання призначеної терапії, дієтичні звички, кінетика всмоктування й мальабсорбція в шлунково-кишковому тракті, причому найбільший вплив чинить тяжкий ступінь мальабсорбції, спричиненої ціліацією й запальними захворюваннями кишечника [6, 7].

ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ Й ХАРЧОВІ ВОЛОКНА

Вплив певних продуктів харчування, а також часу прийому їжі на всмоктування левотироксину вперше було продемонстровано Wenzel та співавт. у дослідженні [13] за участю 37 пацієнтів, які приймали 100 мкг або 3 мг левотироксину натще або безпосередньо перед вживанням їжі (двох булочок з маслом і вареного яйця). Використовуючи метод подвійних ізотопів, автори показали, що всмоктування левотироксину було вірогідно кращим натще, ніж при одночасному вживанні їжі, в усіх досліджуваних групах. Про подібні результати повідомили Benvenega та співавт. на прикладі чотирьох пацієнтів з вузловим зобом, двоє з яких страждали від тиреоїдиту Хашимото [1]. У цих пацієнтів прийом левотироксину за 15 хвилин до сніданку не пригнічував/не нормалізував рівень тиреотропного гормону (ТТГ). Порівняно з контрольними групами еутиреїдних і гіпотиреїдних пацієнтів у групі застосування 1000 мг левотироксину було продемонстровано відстрочений час до досягнення піку абсорбції T_4 , зменшення максимальної абсорбції і максимального приросту абсорбції T_4 . У трьох із цих пацієнтів перша частина кривої поглинання T_4 була зміщена вправо, що свідчить про порушення абсорбції на ранній фазі. Після місяця дотримання відокремлення часу вживання сніданку від часу прийому левотироксину щонайменше на 60 хв рівень ТТГ у цих пацієнтів був адекватно зниженим. Ці висновки лежать в основі сучасних рекомендацій щодо перорального прийому левотироксину за 60 хвилин до вживання їжі.

Харчові волокна також впливають на біодоступність левотироксину. Це було продемонстровано в дослідженні Liel та співавт. [14], у якому у 12 з 13 пацієнтів при вживанні збагаченого клітковиною хліба спостерігався підвищений рівень ТТГ або виникала потреба збільшувати дози левотироксину. Однак коли клітковину було вилучено з раціону, рівень ТТГ вірогідно покращився. Автори також провели експерименти *in vitro*, які продемонстрували дозозалежну неспецифічну адсорбцію T_4 пшеничними висівками. Ці дослідження показують, що харчові волокна можуть зменшувати біодоступність T_4 . Нещодавно Benvenega та співавт. припустили, що кава еспресо також може перешкоджати всмоктуванню левотироксину [16]. На прикладі восьми пацієнтів, які потребували зниження неадекватно високих рівнів ТТГ, автори продемонстрували: цей показник залишається високим, якщо пацієнт одночасно з прийомом левотироксину вживає каву. Коли споживання кави було відокремлене від моменту прийому левотироксину, рівні ТТГ знижувалися. Дослідження абсорбції було проведено в шести пацієнтів цієї групи і дев'яти інших здорових добровольців, які приймали 200 мг левотироксину одночасно: (1) тільки з кавою еспресо; (2) тільки з водою або (3) з водою, після чого через 60 хвилин пили каву. Аналіз чотирьох показників: середнього збільшення сироваткового T_4 (AIRST4), AUC, максимального збільшення T_4 (MIRST4) і часу до максимального збільшення (TMIRST4) — показав, що зменшення ефекту левотироксину спостерігалось лише при одночасному застосуванні левотироксину й кави. Об'єднані дані порівняння результатів з кавою і без неї виявили вірогідне зниження AIRST4 у 1,6 раза ($p < 0,001$), зниження AUC у 1,6 раза ($p < 0,05$), зниження MIRST4 у 1,4 раза ($p < 0,05$) і тривале зниження TMIRST4 за умови одночасного вживання кави. У здорових добровольців цей ефект також був продемонстрований, але він був менш вираженим. Коли між прийомом левотироксину й кави був 60-хвилинний інтервал, не спостерігалось вірогідної різниці за чотирма вищезазначеними параметрами між дослідною і контрольною групами. Також проводили дослідження *in vitro* із сумішами кави й левотироксину. Порівняно з фізіологічним розчином кава здатна секвеструвати T_4 , хоча ефект був меншим, ніж в інших речовин, що перешкоджають абсорбції, таких як висівкове волокно, сукральфат і гідроксид алюмінію. Не було опубліковано жодних інших досліджень щодо цієї теми, але наведені вище дані переконливо свідчать про те, що кава еспресо може знизити ефективність левотироксину через секстрацію в кишечнику.



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 17, № 8, 2021

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

8

Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтєнер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень

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



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів),

потім

1 капсула
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 1605 від 30.07.2021 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіперпаратиреоз. Нефроз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску. За рецептом. Certificate of Free Sale Dekristol D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р., 2000 МО, 14 серпня 2017 р., 4000 МО, 4 грудня 2017 р., 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mib

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

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

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 8, 2021

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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 8, 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 23.12.2021 р., протокол № 5

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,30
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-іє/120.

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

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

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

Друк: 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)

Большова О.В. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Вернигородський В.С.
(Вінниця)

Власенко М.В. (Вінниця)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Гончарова О.А. (Харків)

Дідущко О.М.
(Івано-Франківськ)

Івашук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилюк М.І. (Київ)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Козаков О.В. (Харків)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Корпачов В.В. (Київ)

Кравченко В.І. (Київ)

Кравчук Н.О. (Харків)

Лучицький Є.В. (Київ)

Мітченко О.І. (Київ)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Полторацький В.В. (Харків)

Резніков О.Г. (Київ)

Сергієнко О.О. (Львів)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Скрипник Н.В.
(Івано-Франківськ)

Соколова Л.К. (Київ)

Товкай О.А. (Київ)

Урбанович А.М. (Львів)

Хижняк О.О. (Харків)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Алімов А.В. (Ташкент,
Республіка Узбекистан)

Дєдов І.І. (Москва,
Російська Федерація)

Мельниченко Г.А. (Москва,
Російська Федерація)

Мохоорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)

Свириденко Н.Ю. (Москва,
Російська Федерація)

Шестакова М.В. (Москва,
Російська Федерація)

Prof. Alekna V.
(Вільнюс, Литва)

Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран)

Prof. Czupryniak L.
(Варшава, Польща)

Prof. Holick M.
(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas R.
(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota M.
(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas N.
(Александруполіс, Греція)

Prof. Radzevičienė L.
(Каунас, Литва)

Prof. Standl E.
(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč I.
(Кошице, Словаччина)

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

Відповідальні секретарі

Павлуник Іван Іванович (Чернівці),

Паньків Іван Володимирович (Чернівці)

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

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



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 17, № 8, 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» (23.12.2021, Protocol № 5)

In Ukrainian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,30
Circulation 3000. Order 2021-iej-120.*

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.

© Bukovinian State Medical University, 2021
© Zaslavsky O. Yu., 2021

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	7	Appeal of Editor-in-Chief	7
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г.</i> Лептин и адипонектин у пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом	11	<i>N. Karlovich, T. Mokhort, E. Sazonova</i> Leptin and adiponectin in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism	11
<i>Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В.</i> Вплив пробіотиків та інкретиноміметиків на рівні глюкагоноподібного пептиду 1 у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	19	<i>K.A. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla</i> Effect of probiotics and incretine mimetics on the levels of glucagon-like peptide-1 in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus	19
<i>Шаєнко З.О., Лігоненко О.В.</i> Перспективи використання лазерної доплерівської флоуметрії для оцінки шкірної мікроциркуляції крові при цукровому діабеті	28	<i>Z.O. Shaienko, O.V. Ligonenko</i> Prospects for the use of laser Doppler flowmetry to assess cutaneous blood microcirculation in diabetes mellitus	28

Огляд літератури

Literature Review

<i>Н. Купрінєнко</i> Абсорбція левотироксину: які фактори впливають?	34	<i>N. Kuprinenko</i> Levothyroxine absorption: what factors influence it?	34
<i>Кравчун Н.О., Дунаєва І.П.</i> Корекція харчових звичок у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну	41	<i>N.O. Kravchun, I.P. Dunaeva</i> Correction of eating habits in patientswith carbohydrate metabolism disorders	41

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

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

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

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

MERCK  **acino**

<i>Катеренчук В.І.</i>	<i>V.I. Katerenchuk</i>
Вплив сучасної гіпоглікемізуючої терапії на перебіг хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу 46	The effect of modern hypoglycemic therapy on the course of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus 46
<i>Кравчун Н.О., Дунаєва І.П.</i>	<i>N.O. Kravchun, I.P. Dunaieva</i>
Ефективність використання R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти в клінічній практиці 56	Efficacy of the R(+)-enantiomer of alpha-lipoic acid in clinical practice 56
<i>Кушнарєва Н.М., Зінич О.В., Корпачев В.В., Ковальчук А.В., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.</i>	<i>N.M. Kushnarova, O.V. Zynych, V.V. Korpavchev, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shishova</i>
Зниження ефективності агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1: у чому причина? 60	Decrease in the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: what is the reason? 60
<i>Паньків І.В.</i>	<i>Pankiv I.V.</i>
Вплив вітаміну D на рівень андрогенів у чоловіків 69	Vitamin D effects on androgen levels in men 69

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>Ніжинська-Астапенко З.П., Власенко М.В., Вернигородський В.С., Холод Л.П., Шведка О.В.</i>	<i>Z.P. Nizhynska-Astapenko, M.V. Vlasenko, V.S. Vernygorodsky, L.P. Kholod, O.V. Shvedka</i>
Ліпоїдний некробіоз: рідкісний клінічний та патоморфологічний випадок 74	Necrobiosis lipoidica: a rare clinical and pathomorphological case 74

Вимоги до оформлення статей 79	Guidelines for submitting articles 79
---	--

Шановні читачі!



На сьогодні постає низка питань стосовно можливості впливу аутоімунної патології при нормальній функції щитоподібної залози (ЩЗ) на результати протоколів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), перебіг вагітності та пологів.

Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) — одна з найпоширеніших патологій ЩЗ та провідна причина розвитку первинного гіпотиреозу. Поширеність АІТ у загальній популяції залежить від статі, віку, рівня споживання йоду в регіоні та сягає 8–14 %. Частота АІТ у десять разів вища серед жінок, при цьому значно вища серед пацієнток із синдромом полікістозних яєчників та безпліддям порівняно з фертильними жінками (26,0 та 9,7 % відповідно). Поширеність субклінічного гіпотиреозу внаслідок АІТ також значно вища в жінок із синдромом полікістозних яєчників (від 10 до 25 %). Крім того, АІТ асоціюється з ризиком несприятливих результатів вагітності, зокрема її переривання, передчасних пологів. При цьому дані досліджень суперечливі, а ризик невиношування може бути пов'язаний і з такими чинниками, як вік, рівень ти-

реотропного гормону (ТТГ), наявність іншої супутньої аутоімунної патології.

Поширеність носійства антитиреоїдних антитіл у жінок із безпліддям та нормальною функцією ЩЗ становить близько 10 %. У жінок, які звертаються до центрів репродукції, позитивні антитиреоїдні антитіла визначаються частіше, ніж у загальній популяції. Патогенетичні механізми, що лежать в основі таких зв'язків, залишаються не до кінця з'ясованими, оскільки більшість даних отримані в дослідженнях *in vitro* та на тваринах. Обговорюються роль локального зниження трийодтироніну, наявність антитиреоїдних антитіл, виявлених у фолікулярній рідині, та гіпотези оваріальних фолікулів. Крім того, можуть мати значення асоційовані з АІТ порушення вродженого та набутого імунітету.

Низка метааналізів присвячена вивченню зв'язку між АІТ та результатами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)/інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда в ооцит (ICSI). На сьогодні не отримано пере-

конливих даних про вплив АІТ, носійства антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та/або антитіл до тиреоглобуліну при еутиреозі на результати ДРТ — імплантацію, кількість настання вагітностей. Однак доведено асоціацію з ризиком мимовільного переривання вагітності в першому триместрі. При цьому не встановлено підвищення ризику переривання вагітності після ІКСІ у носіїв тиреоїдних автоантитіл. У метааналізі 14 досліджень також не виявлено зв'язку АІТ з імовірністю настання вагітності та несприятливими наслідками вагітності після ЕКЗ/ІКСІ. Не встановлено також асоціацію носійства антитиреоїдних антитіл зі зниженням оваріальним резервом, ризиком переривання вагітності та неонатальних ускладнень. Найбільш переконливими є дані про ризик переривання вагітності в пацієнток з АІТ на тлі еутиреозу.

Ще одним дискусійним питанням є вплив левотироксину натрію на результати ДРТ у еутиреоїдних пацієнток із позитивними АТ-ТПО. У ретроспективному дослідженні за умови носійства АТ-ТПО відповідь на стимуляцію яєчників і результати ЕКЗ була гіршою. При цьому призначення левотироксину натрію позитивно впливало на результати стимуляції яєчників, однак не вплинуло на кількість успішних імплантацій та вагітностей після ЕКЗ. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні також не було показано зв'язку між призначенням левотироксину натрію при носійстві АТ-ТПО та настанням вагітності, частотою

викиднів після ДРТ. Експерти Європейської тиреоїдної асоціації не рекомендують призначення левотироксину натрію жінкам у стані еутиреозу з позитивними АТ-ТПО, які планують вагітність за допомогою ДРТ.

Контрольована стимуляція овуляції є важливою частиною протоколів ДРТ, що супроводжується швидким і значним підвищенням рівня естрадіолу, яке можна порівняти з підвищенням у другій половині вагітності. Як наслідок, збільшується рівень тироксинзв'язуючого глобуліну, що може призвести до зниження рівня вільного тироксину, подальшої стимуляції гіпофіза та підвищення вмісту ТТГ. Таким чином, контрольована стимуляція яєчників може активувати гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь аж до розвитку субклінічного гіпотиреозу.

Аналіз зміни рівня тиреоїдних гормонів на тлі контрольованої стимуляції яєчників у рамках протоколу ДРТ показав значне збільшення рівня ТТГ після стимуляції та при настанні вагітності, при цьому максимальне підвищення відзначалося в пацієнток, які спочатку отримували замісну терапію левотироксином натрію з приводу гіпотиреозу. Рівень вільного тироксину зазвичай змінювався незначно. У третини еутиреоїдних жінок після контрольованої стимуляції яєчників значення ТТГ перевищували 2,5 МО/л. Високий рівень ТТГ зберігався тривалий час і визначався в 51 % пацієнток із наявним гіпотиреозом та в 16 % — із нормальною функцією ЩЗ на циклі ДРТ. У зв'язку з цим у жінок, які отримують замісну терапію левотироксином



натрію, рекомендується титрування дози препарату до досягнення цільового рівня ТТГ $< 2,5$ МО/л перед стимуляцією яєчників. Установлено, що контрольована стимуляція овуляції може призвести до розвитку субклінічного гіпотиреозу. Крім того, у групі ризику розвитку гіпотиреозу на тлі стимуляції овуляції перебувають пацієнтки з наявністю антитиреоїдних антитіл. Тому в цій групі пацієнток доцільний контроль ТТГ після стимуляції овуляції.

Отже, враховуючи роль гормонів ЩЗ у функціонуванні репродуктивної системи, вплив маніфестного та субклінічного гіпотиреозу на фертильність та результати ДРТ, потенційні ризики, асоційовані з аутоімунною патологією ЩЗ, при обстеженні безплідної пари, що планує вагітність за допомогою ДРТ, доцільним є визначення рівнів ТТГ і АТ-ТПО. При рівні ТТГ $> 2,5$ МО/л та негативному титрі АТ-ТПО для виключення аутоімунної патології ЩЗ експерти Європейської тиреоїдної асоціації рекомендують проведення дослідження на антитіла до тиреоглобуліну або ультразвукового дослідження ЩЗ. Позитивні АТ-ТПО асоціюються з ризиком розвитку гіпотиреозу після контрольованої стимуляції яєчників та при вагітності, а також із ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту, що потребує моніторингу функції ЩЗ в еутиреоїдних осіб.

Замісна терапія левотироксином натрію показана всім жінкам із субклінічним гіпотиреозом. Цільовий рівень ТТГ на тлі такої терапії при плануванні вагітності — менше 2,5 МО/л.

Суперечливим питанням при плануванні та настанні вагітності залишається терапія левотироксином натрію при рівні ТТГ від 2,5 до 4,0 МО/л. Ураховуючи слабку доказову базу, експерти Європейської тиреоїдної асоціації вважають за можливе призначення малих доз левотироксину натрію (25–50 мкг) при плануванні вагітності за допомогою ДРТ деяким жінкам із позитивними АТ-ТПО, особливо за наявності інших факторів ризику, таких як вік понад 35 років, невиношування в анамнезі. При плануванні замісної терапії субклінічного гіпотиреозу переваги можуть мати безлактозні форми левотироксину натрію, які характеризуються більшою стабільністю діючої речовини, що впливає на її біодоступність. Особливо це важливо пацієнткам із супутньою непереносимістю лактози.

На сьогодні залишається незаперечною роль дисфункції та аутоімунної патології ЩЗ у різних аспектах жіночої репродуктивної дисфункції. Дисфункція та аутоімунна патологія ЩЗ безпосередньо або опосередковано впливають на фертильність, перебіг та результати вагітності. Однак, попри велику кількість проведених останнім десятиліттям досліджень, відкритими та актуальними залишаються питання нормальних значень ТТГ при вагітності, особливо при плануванні ДРТ, та порогових значень ТТГ для призначення левотироксину натрію з огляду на вплив на результати ДРТ, вагітності та пологів.

Вітання читачам із Кольмара — незвичайного, казково красивого містечка в Ельзасі, у північно-східній частині Франції! Якщо і є на землі спокійний і затишний куточок, що наче зійшов зі сторінок старих казок, то це

однозначно Кольмар. Настільки барвисте і мальовниче місто, що просто очі розбігаються, душа не натішиться — так тут приємно і затишно. Кольмар — одне з найромантичніших місць, куди хочеться знову прийти, щоб помилуватися архітектурою, скуштувати смачні французькі ласощі, запити все це місцевими насиченими винами і просто чудово відпочити від сірих буднів. Це буквально музей просто неба, в якому представлені всі архітектурні стилі — від пізньої готики, Відродження, бароко, рококо, класицизму, ампіру, еkleктики, стилю модерн до модернізму та постмодернізму. Однак пізньосередньовічний Кольмар та Кольмар епохи Відродження цінуються за цілісність архітектурного ансамблю. Перлиною міста є квартал Маленька Венеція з невеликими каналами та містками. За аналогією з Маленькою Францією у Страсбурзі, цей квартал забудований фахверковими будиночками. Венецією його називають за наявність невеликого, але вкрай фотогенічного каналу. Старі квартали міста з будинками, що мають притаманні для цієї місцевості рожеві та жовті фасади та фахверкову конструкцію, а також вузькі канали річки Лош, які перетинають центр міста, надають Кольмару неповторної атмосфери.

У Кольмарі відчувається душа міста. Кожний куточок має свою цікаву історію. Уздовж каналу розташувалися невеликі кафе та ресторани, літні майданчики яких іноді звисають над водою.

Чи доводилося вам чути прізвище уродженця Кольмара — Фредеріка Бартольді? Підказка: це не композитор, не архітектор, не актор, не губернатор і навіть не президент Франції. Незалежно від того, як ви відповіли на попереднє запитання, впевнений, що одне з його творінь ви точно знаєте — це одна з найвідоміших скульптур у світі! Йдеться про статую Свободи, чи Свободи, що осяє світ. Ідейним натхненником створення статуї був французький професор-правознавець Едуард де Лабуле. Задумав він монумент як подарунок до сотої річниці Американської революції. Він звернувся до скульптора Фредеріка Бартольді, який втілював масштабний проєкт. Саму 45-метрову скульптуру було спроектовано Фредеріком Бартольді під виділене в 1877 році Конгресом США місце на острові при вході в гавань Нью-Йорка. У короні статуї Свободи 7 променів, які уособлюють 7 континентів та 7 морів. А на в'їзді в Кольмар стоїть найбільша у Франції копія відомої статуї Свободи заввишки 22 метри.

В Кольмарі також привертає увагу останнє творіння Фредеріка Бартольді — статуя Великі основи світу: моральність, патріотизм і працьовитість. Справді, це найважливіші принципи існування людини і людства загалом.

Бажаю читачам у 2022 році міцного здоров'я та процвітання, нехай смугастий звір відверне всі невдачі та нагородить вас добрим настроєм на всі наступні 12 місяців! Нехай же в новому році всі ваші починання завершаться успіхом!

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



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

УДК [616.447+616.61-002.2]-008:612.1:577.115

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246790>

Карлович Н.В.¹, Мохорт Т.В.¹, Сазонова Е.Г.^{1,2}
¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», г. Минск, Республика Беларусь

Лептин и адипонектин у пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом

Резюме. Актуальность. Результаты исследований по оценке уровней адипонектина, лептина и их соотношения при хронической болезни почек (ХБП) противоречивы. Предполагается, что гиперлептинемия и изменение клиренса адипонектина являются следствием снижения скорости клубочковой фильтрации, усугубляют почечные нарушения и могут влиять на прогноз выживаемости по причине кардиоваскулярных событий. Известно, что вторичный гиперпаратиреоз является наиболее частым осложнением ХБП, не только оказывающим влияние на фосфорно-кальциевый обмен и костную ткань, но и вносящим вклад в развитие патологических процессов с вовлечением иных гормонально-метаболических маркеров. Наибольший интерес представляет оценка уровня адипоцитокинов при развитии вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) на фоне ХБП как независимого фактора увеличения сердечно-сосудистых рисков. **Цель исследования:** оценка уровней адипоцитокинов (адипонектин, лептин) и их соотношения у пациентов с различными стадиями ХБП и их взаимосвязи с проявлениями ВГПТ. **Материалы и методы.** В одномоментное поперечное исследование были включены 160 человек с хронической почечной недостаточностью и 40 здоровых лиц в качестве группы сравнения. **Результаты.** Установлено снижение уровней лептина и увеличение доли пациентов с гиполептинемией при уменьшении скорости клубочковой фильтрации, что может быть важным фактором, определяющим нутритивный статус. Отмечено наличие корреляционных связей уровней лептина с индексом массы тела (ИМТ) ($p = 0,411$) и возрастом пациентов ($p = 0,189$), а также соотношений лептин/адипонектин и адипонектин/лептин ($p = 0,395$ и $p = -0,395$) с ИМТ у пациентов с ХБП, сохраняющиеся в подгруппах по стадиям почечной недостаточности. Выявлена взаимосвязь с полом для лептина и снижение его уровней ниже нормальных значений у лиц обоих полов. **Выводы.** Доля пациентов с гиперлептинемией была значимо выше у лиц с терминальной стадией ХБП по сравнению с пациентами на стадиях 1–2. У исследуемых пациентов не установлено статистически значимой взаимосвязи адипоцитокинов и уровней паратгормона с наличием ВГПТ.

Ключевые слова: адипонектин; лептин; хроническая болезнь почек; вторичный гиперпаратиреоз

Введение

Жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, продуцирующий гормоноподобные вещества — адипоцитокины и имеющий рецепторы к значительному количеству гормонов [1, 2]. Адипонектин и лептин являются основными адипокинами, секретируемыми жировой тканью. Наиболее изучены эффекты данных адипоцитокинов при ожирении.

Установлена их роль в развитии дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии (АГ), процессах атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, синтезе воспалительных цитокинов [3–7]. В настоящее время соотношения адипонектин/лептин (АЛС) и лептин/адипонектин (ЛАС) рассматриваются как суррогатные маркеры гормональной дисфункции жировой ткани [3, 6].

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

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

For correspondence: Natalia Karlovich, MD, PhD, Department of Endocrinology of Belarusian State Medical University, Nezavisimosti ave., 64, Minsk, 220040, Belarus; e-mail: natkarlovich@gmail.com; contact tel. +375296298143

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

Результаты исследований по оценке уровней адипонектина, лептина и их соотношения при хронической болезни почек (ХБП) противоречивы. Предполагается, что гиперлептинемия и изменение клиренса адипонектина являются следствием снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), усугубляют почечные нарушения и могут влиять на прогноз выживаемости по причине кардиоваскулярных событий [3, 7–9].

Известно, что вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является наиболее частым осложнением ХБП, не только оказывающим влияние на фосфорно-кальциевый обмен и костную ткань, но и вносящим вклад в развитие патологических процессов с вовлечением иных гормонально-метаболических маркеров [10]. Наибольший интерес представляет оценка уровня адипоцитокінов при развитии ВГПТ на фоне ХБП как независимого фактора увеличения сердечно-сосудистых рисков.

Цель исследования — определить уровни адипонектина, лептина, соотношение адипонектин/лептин, соотношение лептин/адипонектин у пациентов с различными стадиями ХБП и оценить их взаимосвязь со вторичным гиперпаратиреозом.

Материалы и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 200 человек (87 мужчин (43,5 %) и 113 женщин (56,5 %)): 160 человек с различными стадиями ХБП и 40 — без признаков ХБП (группа сравнения). Средний возраст участников исследования составил 41,6 (34,3–57,9) года; индекс массы тела (ИМТ) — 24,7 (21,2–27,8) кг/м².

Расчет СКФ производился по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 с использованием онлайн-калькулятора с последующей стратификацией стадий ХБП по уровню СКФ в соответствии с рекомендациями Национального почечного фонда [11, 12]. Основной причиной ХБП была диабетическая нефропатия — у 92 (57,5 %) пациентов. Среди других причин развития ХБП были хронический гломеруло-нефрит — 29 человек (18,1 %), АГ — 13 человек (8,1 %), врожденные аномалии развития мочевых путей (поликистоз почек, гипоплазия почек) — 11 человек (6,9 %); у оставшихся 15 человек (9,4 %) обнаружены хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит.

Для первичного анализа пациентов с ХБП разделили на 6 подгрупп в зависимости от стадии ХБП: первая — 44 (27,5 %) пациента с ХБП С1–2, вторая — 27 (16,9 %) пациентов с ХБП С3, третья — 33 (20,6 %) пациента с ХБП С4, четвертая — 15 (9,4 %) человек с ХБП С5, не получающих заместительную почечную терапию, пятая — 30 (18,2 %) диализных пациентов, шестая — 11 (6,9 %) пациентов с почечным трансплантатом.

Концентрации лептина, адипонектина в сыворотке крови определяли на полуавтоматическом иммуноферментном планшетном анализаторе BRIO с использованием наборов реагентов производства Wuhan Fine Biotech (Китай); биохимический анализ крови, вклю-

чая показатели липидограммы (общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП) и триацилглицеролов (ТАГ)), уровни паратгормона (ПТГ) и витамина D, выполнен на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 e601 с использованием диагностических наборов Roche Diagnostics (Германия).

Согласно инструкциям к используемым диагностическим наборам референтные интервалы для лептина составили 3,7–11,1 мкг/мл (женщины), 2,0–5,6 мкг/мл (мужчины), для адипонектина — представлены в табл. 1. Для унификации оценки уровней адипонектина определен его референтный интервал в границах 4,8–22,5 мкг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи программы Statistica 10.0 с использованием непараметрических методов для количественных признаков (U-критерий Манна — Уитни, Н-тест Крускала — Уоллиса ANOVA, корреляционный анализ Спирмена). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ-UQ). За критический уровень статистической значимости принята вероятность безошибочного прогноза, равная 95 % ($p < 0,05$) [13].

Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 05.03.2021).

Результаты

Результаты оценки исследуемых показателей в когорте пациентов с ХБП и у лиц из группы сравнения представлены в табл. 2.

Точечные оценки средних значений уровня адипонектина у пациентов с общей группой ХБП были выше, чем в группе сравнения, однако различия не достигли требуемого уровня статистической значимости. Группы достоверно различались по значениям лептина: его медиана была выше у практически здоровых лиц. Уровни ПТГ были значимо выше у пациентов со снижением СКФ по сравнению с группой лиц с нормальной функцией почек.

Далее был проведен анализ адипоцитокінов, их соотношений, показателей липидограммы, ПТГ в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП, результаты представлены в табл. 3, 4.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, имеется тенденция к росту медианы адипонектина при снижении функции почек, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. В данном исследовании во всех подгруппах преобладали пациенты с нормальной массой тела, что позволяет предположить отсутствие значимых различий в антропометрических данных участников исследования. Кроме того, подгруппы различались по распространенности сахарного диабета как причины почечных нарушений: 44 человека (100,0 %) у пациентов с ХБП С1–2, 17 человек (63,0 %) при ХБП С3, 9 (27,3 %) — ХБП С4, 4 (26,7 %) — ХБП С5, 10 (33,3 %) — при по-

лучении диализной терапии, 8 (72,7 %) — среди лиц с трансплантированной почкой ($\chi^2 = 315,5$, $p < 0,001$). Возможно, такое распределение сахарного диабета в структуре причин почечной недостаточности в подгруппах с различной СКФ также могло повлиять на результат.

Установлено различие подгрупп по уровням лептина: при ХБП значения медианы были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. При этом его уровни были сопоставимы на разных стадиях ХБП. С одной стороны, гиперлептинемия у пациентов с ожи-

рением может быть одним из факторов развития ХБП. С другой стороны, гиполептинемия у пациентов с выраженным снижением функции почек может являться одним из патофизиологических механизмов развития недостаточного нутритивного статуса.

Выявлены статистически достоверные различия по значениям соотношений лептин/адипонектин и адипонектин/лептин между пациентами с ХБП и группой сравнения, при этом в группах пациентов с различной СКФ данные различия нивелируются. С учетом выявленной гиполептинемии и тенденции к

Таблица 1. Референтные интервалы адипонектина

Признак	Женщины				Мужчины			
	< 25	25–30	> 30	Общ.	< 25	25–30	> 30	Общ.
ИМТ, кг/м ²								
Адипонектин, мкг/мл	8,2–19,0	5,3–22,5	7,6–15,2	13,2 ± 6,1	6,9–14,9	4,8–12,8	5,5–11,1	9,5 ± 3,9

Таблица 2. Исследуемые показатели у пациентов с ХБП и в группе сравнения

Признак	Me (LQ–UQ)		Статистическая значимость различий
	Пациенты с ХБП, n = 160	Группа сравнения, n = 40	
Адипонектин, мкг/мл	43,0 (26,6–60,7)	37,6 (28,3–44,0)	U = 2331,0; p = 0,074
Лептин, мкг/мл	0,7 (0,2–1,9)	5,1 (3,8–7,4)	U = 656,0; p < 0,001
АЛС	69,9 (16,5–209,2)	7,3 (4,3–9,8)	U = 488,0; p < 0,001
ЛАС	0,01 (0,0–0,06)	0,14 (0,10–0,23)	U = 488,0; p < 0,001
ПТГ, пг/мл	78,1 (43,3–239,9)	43,6 (33,2–54,7)	U = 1586,5; p < 0,001

Таблица 3. Оценка показателей адипоцитокинов в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения, Me (LQ–UQ)

Признак	Лептин, мкг/мл	Адипонектин, мкг/мл	ЛАС	АЛС	ИМТ, кг/м ²
0 (группа сравнения)	5,1 (3,8–7,4)	37,6 (28,3–44,0)	0,14 (0,10–0,23)	7,3 (4,3–9,8)	22,6 (20,2–27,2)
1 (ХБП 1–2)	0,7 (0,4–1,3)	35,0 (14,1–56,0)	0,02 (0,01–0,08)	43,6 (13,2–120,1)	25,3 (23,2–26,8)
2 (ХБП 3)	0,4 (0,3–1,9)	43,7 (37,5–48,7)	0,01 (0,1–0,06)	76,7 (17,7–177,8)	26,2 (22,6–29,3)
3 (ХБП 4)	1,1 (0,4–2,6)	42,7 (29,4–57,0)	0,02 (0,01–0,05)	52,3 (22,2–179,9)	24,2 (21,6–29,1)
4 (ХБП 5)	1,4 (0,9–6,6)	51,7 (33,6–85,2)	0,02 (0,01–0,04)	39,0 (22,3–85,3)	26,9 (23,5–28,5)
5 (ХБП 5Д)	0,3 (0,2–2,7)	45,3 (23,2–58,9)	0,01 (0,00–0,07)	93,9 (13,8–312,2)	25,4 (21,6–30,4)
6 (Т)	0,2 (0,1–1,1)	56,2 (34,2–88,0)	0,01 (0,00–0,02)	236,6 (76,3–710,4)	20,9 (18,5–25,1)
H; p	H = 60,7; p < 0,001	H = 11,7; p = 0,069	H = 56,9; p < 0,001	H = 56,9; p < 0,001	H = 14,9; p = 0,02
Статистическая значимость различий	$z_{0-1} = 5,8$; $p_{0-1} < 0,001$; $z_{0-2} = 5,1$; $p_{0-2} < 0,001$; $z_{0-3} = 4,2$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-5} = 5,6$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{0-6} = 5,0$; $p_{0-6} < 0,001$	–	$z_{0-1} = 5,0$; $p_{0-1} < 0,001$; $z_{0-2} = 4,8$; $p_{0-2} < 0,001$; $z_{0-3} = 4,8$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 3,3$; $p_{0-4} = 0,002$; $z_{0-5} = 5,4$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{0-6} = 5,1$; $p_{0-6} < 0,001$	$z_{0-1} = 5,0$; $p_{0-1} < 0,001$; $z_{0-2} = 4,8$; $p_{0-2} < 0,001$; $z_{0-3} = 4,8$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 3,3$; $p_{0-4} = 0,002$; $z_{0-5} = 5,4$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{0-6} = 5,1$; $p_{0-6} < 0,001$	–

гиперадипонектинемии для описания гормональной дисфункции жировой ткани у пациентов с ХБП обоснованно использовать АЛС.

Далее был проведен анализ распределения исследуемых пациентов по уровням адипонектина и лептина по отношению к границам референтных интервалов для используемых диагностических наборов. Установлено, что группа пациентов с ХБП и группа сравнения

достоверно различались по доле лиц с уровнем лептина ниже нижней границы нормальных значений (79,5 vs 5,1 %, $\chi^2 = 0,4$; $p < 0,001$). Для адипонектина подобных данных получено не было. В подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП преобладали лица с гиполептинемией и гиперадипонектинемией. Отмечено, что среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ХБП С4–5, включая пациентов

Таблица 4. Оценка показателей липидограммы и уровня ПТГ в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения, Ме (LQ-UQ)

Признак	ХС, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТАГ, ммоль/л	ПТГ, пг/мл
0 (группа сравнения)	5,24 (4,5–5,7)	1,5 (1,2–1,7)	3,3 (2,7–3,8)	0,9 (0,7–1,2)	44,2 (31,7–50,8)
1 (ХБП 1–2)	5,1 (4,5–5,8)	1,6 (1,4–1,9)	3,0 (2,5–3,5)	0,9 (0,8–1,1)	38,2 (25,7–60,5)
2 (ХБП 3)	5,5 (4,9–6,6)	1,8 (1,3–2,1)	3,2 (2,6–4,3)	1,0 (0,8–1,4)	49,9 (28,0–67,0)
3 (ХБП 4)	5,6 (4,4–6,4)	1,2 (1,0–1,6)	3,4 (2,6–4,2)	1,4–1,2–2,0)	146,3 (107,7–238,5)
4 (ХБП 5)	5,2 (4,6–6,3)	1,2 (0,9–1,4)	3,5 (3,1–4,1)	1,5 (1,3–2,2)	300,2 (237,2–483,8)
5 (ХБП 5Д)	5,1 (4,6–6,2)	1,2 (1,0–1,6)	3,0 (2,7–4,2)	1,5 (1,2–2,1)	362,2 (136,1–562,3)
6 (Т)	5,2 (4,1–7,4)	1,7 (1,4–2,1)	4,1 (2,8–4,8)	1,1 (0,8–1,7)	97,9 (45,6–165,3)
Н; р	Н = 4,3; р = 0,634	Н = 26,0; р < 0,001	Н = 5,1; р = 0,529	Н = 40,9; р < 0,001	Н = 118,0; р < 0,001
Статистическая значимость различий	–	$z_{1-5} = 3,3$; $p_{1-5} = 0,020$; $z_{2-3} = 3,0$; $p_{2-3} = 0,048$; $z_{2-5} = 3,6$; $p_{2-5} = 0,008$	–	$z_{0-3} = 4,4$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 3,3$; $p_{0-4} = 0,020$; $z_{0-5} = 4,1$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{1-3} = 4,2$; $p_{1-3} = 0,001$; $z_{1-4} = 3,1$; $p_{1-4} = 0,034$; $z_{1-5} = 4,0$; $p_{1-5} = 0,002$; $z_{1-5} = 3,3$; $p_{1-5} = 0,020$; $z_{2-3} = 3,1$; $p_{2-3} = 0,040$	$z_{0-3} = 5,9$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 6,0$; $p_{0-4} < 0,001$; $z_{0-5} = 7,5$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{1-3} = 6,2$; $p_{1-3} < 0,001$; $z_{1-4} = 6,2$; $p_{1-4} < 0,001$; $z_{1-5} = 7,6$; $p_{1-5} < 0,001$; $z_{2-3} = 4,4$; $p_{2-3} < 0,001$; $z_{2-4} = 4,9$; $p_{2-4} < 0,001$; $z_{2-5} = 5,8$; $p_{2-5} < 0,001$

Таблица 5. Анализ показателей адипоцитокинов крови в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ

Группы	Под- группы	Лептин		Адипонектин		АЛС	
		Ме (LQ-UQ)	Досто- верность различий	Ме (LQ-UQ)	Досто- верность различий	Ме (LQ-UQ)	Досто- верность различий
Все пациенты с ХБП	ВГПТ+	0,45 (0,20–2,23)	$U = 1373,5$; $p = 0,131$	41,8 (19,1–50,8)	$U = 1578,0$; $p = 0,144$	85,7 (17,7–330,4)	$U = 1090,0$; $p = 0,195$
	ВГПТ–	0,71 (0,29–1,79)		43,8 (27,5–71,7)		69,4 (15,1–179,9)	
Пациенты с СКФ ≥ 15 мл/мин	ВГПТ+	0,64 (0,21–2,31)	$U = 685,5$; $p = 0,964$	42,4 (16,1–49,9)	$U = 791,0$; $p = 0,378$	46,0 (16,5–330,8)	$U = 459,0$; $p = 0,910$
	ВГПТ–	0,70 (0,40–1,54)		42,7 (27,3–69,3)		61,0 (16,2–178,1)	
Пациенты с СКФ < 15 мл/мин	ВГПТ+	0,23 (0,15–1,51)	$U = 119,0$; $p = 0,160$	36,6 (26,6–58,4)	$U = 140,5$; $p = 0,271$	144,3 (46,6–330,1)	$U = 126,0$; $p = 0,469$
	ВГПТ–	0,82 (0,24–5,69)		48,6 (29,1–90,9)		80,6 (14,6–288,6)	

на диализе и после трансплантации почки) выявлена большая доля лиц со значениями адипонектина выше верхней границы референтного интервала по сравнению с начальными стадиями (ХБП С1–3): 87,3 vs 68,8 % ($\chi^2 = 8,8$; $p = 0,003$). Подгруппы 1 и 4 также различались по структуре распределения значений адипонектина: доля лиц с гиперадипонектинемией была больше при прогрессировании почечных нарушений (91,7 vs 60,0 %, $F = 0,1$, $p = 0,038$). К лимитирующим факторам можно отнести небольшой объем подгрупп, используемых для субанализа.

При проведении корреляционного анализа как в группе сравнения, так и в группе пациентов с ХБП не было обнаружено зависимости уровней адипонектина от других исследуемых параметров (ИМТ, возраст пациентов, липидограмма, ПТГ, витамин D, маркеры фосфорно-кальциевого обмена).

У лиц с ХБП выявлены достаточно слабые корреляционные связи уровней адипонектина и креатинина сыворотки ($\rho = 0,188$), СКФ ($\rho = -0,262$); обнаружена взаимосвязь лептина с ИМТ ($\rho = 0,411$), возрастом пациентов ($\rho = 0,189$). Подобные корреляции с ИМТ также отмечены для расчетных показателей ЛАС и АЛС ($\rho = 0,395$ и $\rho = -0,395$). Для практически здоровых лиц установлены корреляционные связи уровней лептина с ИМТ ($\rho = -0,375$), массой тела ($\rho = -0,420$), креатинином сыворотки ($\rho = -0,454$), ЛПВП ($\rho = 0,370$), ТАГ ($\rho = -0,352$).

У лиц с ХБП С4 выявлены корреляции уровней адипонектина и ХС ($\rho = -0,389$); ИМТ со значениями лептина ($\rho = 0,625$), ЛАС ($\rho = 0,669$), АЛС ($\rho = -0,669$). В подгруппе пациентов с терминальной додиализной стадией отмечена взаимозависимость уровней адипонектина и ЛПВП ($\rho = -0,778$). Пациенты на диализной терапии характеризовались наличием корреляционных связей ИМТ со значениями лептина ($\rho = 0,425$), ЛАС ($\rho = 0,519$), АЛС ($\rho = -0,519$). Кроме того, для них была получена взаимосвязь возраста пациентов с концентрацией лептина в сыворотке крови ($\rho = 0,438$). У пациентов с трансплантированной почкой установлены следующие корреляции: уровней адипонектина и ХС ($\rho = 0,691$), лептина и кальция ($\rho = 0,786$).

Сравнительный анализ показал, что группы пациентов с различными стадиями ХБП были сопоставимы по ИМТ, ХС и ЛПНП. При этом медианы ЛПНП значимо выходили за рамки рекомендованных целевых значений для пациентов с различными стадиями ХБП, относящихся к лицам с высоким и крайне высоким кардиоваскулярным риском [16]. Установлены различия подгрупп по уровням ЛПВП и ТАГ.

В настоящем исследовании у практически здоровых лиц данная взаимосвязь с половой принадлежностью была отмечена только для лептина ($\rho = 0,468$; $p < 0,05$): у мужчин — 3,9 (2,8–5,0) мкг/мл, у женщин — 6,2 (5,2–7,9) мкг/мл ($U = 91,5$; $p = 0,004$), что соответствует нормальным значениям. В группе пациентов с ХБП уровни лептина у лиц обоих полов ($\rho = 0,270$; $p < 0,05$) были значимо ниже границ референтного интервала для используемых диагностических наборов: мужчины 0,4 (0,2–1,3) мкг/мл, женщины — 0,9 (0,3–3,3) мкг/мл

($U = 1332,5$; $p = 0,002$); АЛС — мужчины 128,3 (39,0–330,0), женщины 33,8 (13,5–142,2) ($U = 1015,0$; $p = 0,006$); ЛАС — мужчины 0,01 (0,003–0,026), женщины 0,03 (0,007–0,074) ($U = 1015,0$; $p = 0,006$).

В нашем исследовании установлены различия групп по уровням ПТГ. Было проведено сравнение уровней адипоцитокинов и АЛС при разделении на подгруппы с наличием или отсутствием ВГПТ и расчетом коэффициента корреляции. Для диагностики ВГПТ были применены установленные нами ранее критерии [15]. Верхний предел референтного интервала уровня ПТГ у пациентов с ХБП (СКФ > 35 мл/мин) совпадает с общепопуляционным. Для пациентов с ХБП и СКФ 15–35 мл/мин верхний предел референтного интервала уровня ПТГ составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный), а для пациентов с ХБП и СКФ < 15 мл/мин — 500 пг/мл (в 7,5 раза превышает общепопуляционный). С учетом небольшого числа пациентов в подгруппах анализ проведен в общей группе пациентов с ХБП, а также у пациентов с СКФ ≥ 15 мл/мин и < 15 мл/мин. Результаты представлены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, статистически значимых различий показателей адипоцитокинов у пациентов с ХБП, в том числе с различными стадиями, в подгруппах с наличием и отсутствием ВГПТ установлено не было. Это подтверждает приведенные выше результаты корреляционного анализа. Вместе с тем установлены четкие тенденции к более низким показателям лептина крови у пациентов с ВГПТ и более высоким — АЛС. С учетом относительно небольших размеров подгрупп с наличием и отсутствием ВГПТ у пациентов с различными стадиями ХБП в нашем исследовании для получения убедительных доказательств наличия или отсутствия описанной выше тенденции необходимы дальнейшие исследования.

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено, что точечные оценки средних значений уровня адипонектина у пациентов с общей группой ХБП были выше, чем в группе сравнения. При этом различия не достигли требуемого уровня статистической значимости. Группы достоверно различались по значениям лептина: его медиана была выше у практически здоровых лиц. Согласно немногочисленным литературным данным, у пациентов с ХБП описана гиперадипонектинемия и гиперлептинемия, обсуждается, что эти феномены патофизиологически связывают ХБП и ожирение [3, 14]. Уровни ПТГ были значимо выше у пациентов со снижением СКФ по сравнению с группой лиц с нормальной функцией почек, что соотносится с ранее установленными закономерностями [15].

Наблюдается тенденция к росту медианы адипонектина при снижении функции почек, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Как известно, в общей популяции установлена тесная корреляция уровней адипонектина и ИМТ [17]. В нашем исследовании во всех подгруппах преобладали пациенты с нормальной массой тела, что

позволяет предположить отсутствие значимых различий в антропометрических данных участников исследования. Возможно, такое распределение сахарного диабета в структуре причин почечной недостаточности в подгруппах с различной СКФ также могло повлиять на результат, что подтверждается собственными ранее опубликованными данными по оценке уровней адипонектина у лиц с диабетическим генезом ХБП [18]. Также имеет значение относительно небольшой размер исследуемых выборок.

Установлено, что при ХБП значения медианы лептина были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. При этом его уровни были сопоставимы на разных стадиях ХБП, что имеет расхождения с данными литературных источников, свидетельствующими о гиперлептинемии у пациентов с ХБП. В опубликованных исследованиях проанализированы выборки пациентов преимущественно с избыточной массой тела и ранними стадиями ХБП, отмечена взаимосвязь ожирения, гиперлептинемии и развития ХБП [3, 14]. Вероятно, отсутствие гиперлептинемии при снижении почечного клиренса в нашем исследовании связано с тем, что пациенты не имели ожирения, так как секреция лептина в большей степени зависит от пропорций жировой ткани. В работе J. Zhang et al. при анализе пациентов с терминальной стадией ХБП показана ассоциация низкого уровня лептина с нутритивным статусом пациентов [19]. Наши данные подтверждают данный тезис. Гиперлептинемия у пациентов с ожирением может быть одним из факторов развития ХБП, а гиполептинемия у пациентов с выраженным снижением функции почек может являться одним из патофизиологических механизмов развития недостаточного нутритивного статуса.

Известно, что для адипоцитокинов характерны различия в зависимости от пола [1]. В настоящем исследовании у практически здоровых лиц данная взаимосвязь с половой принадлежностью была отмечена только для лептина, что соответствует нормальным значениям.

В нашем исследовании получены различия групп по уровням ПТГ, которые являются ожидаемыми и обоснованными ввиду патофизиологических процессов, приводящих к развитию ВГПТ на фоне ХБП [10]. С учетом имеющихся литературных данных нами было предположено, что, возможно, существуют различия в уровнях адипоцитокинов в зависимости от наличия либо отсутствия ВГПТ [19, 20].

В исследовании Y. Jiang et al. показано, что для пациентов с терминальной стадией ХБП и ВГПТ характерна гиполептинемия, причем уровень лептина возрастает после успешной паратиреоидэктомии; это сопровождается улучшением статуса питания и течением анемии [20].

Выводы

Установлено снижение уровней лептина и увеличение доли пациентов с гиполептинемией при уменьшении СКФ. Это может быть важным фактором, определяющим статус питания у пациентов с ХБП.

Отмечено наличие корреляционных связей уровнем лептина с ИМТ ($\rho = 0,411$) и возрастом пациентов ($\rho = 0,189$), а также ЛАС и АЛС ($\rho = 0,395$ и $\rho = -0,395$) с ИМТ у пациентов с ХБП, сохраняющихся в подгруппах по стадиям почечной недостаточности.

Выявлена взаимосвязь с полом для лептина и снижение его уровней ниже нормальных значений у обоих полов в группе пациентов с ХБП.

Доля пациентов с гиперадипонектинемией была значимо выше среди лиц с терминальной стадией ХБП по сравнению с пациентами на стадиях С1–2.

У исследуемых пациентов с ХБП не установлено статистически значимой взаимосвязи адипоцитокинов с уровнем ПТГ и наличием ВГПТ.

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

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

Список литературы

1. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A., Gómez-Ambrós J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018, Jan. 2. 7(1). 57-62. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151.
2. Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L. et al.; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* 2017, Jul. 6. 377(1). 13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
3. Lim C.C., Teo B.W., Tai E.S., Lim S.C., Chan C.M., Sethi S., Wong T.Y., Sabanayagam C. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PLoS One*. 2015, Mar. 20. 10(3). e0122009. doi: 10.1371/journal.pone.0122009.
4. Wannamethee S.G., Tchernova J., Whincup P., Lowe G.D.O., Kelly A., Rumley A., Wallace M., Sattar N. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007. 191. 418-426. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.012
5. Spranger J., Kroke A., Möhlig M., Bergmann M.M., Ristow M., Boeing H., Pfeiffer A.F. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003, Jan. 18. 361(9353). 226-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6.
6. Lee K.W., Shin D. Prospective Associations of Serum Adiponectin, Leptin, and Leptin-Adiponectin Ratio with Incidence of Metabolic Syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020, May 8. 17(9). 3287. doi: 10.3390/ijerph17093287.
7. Lee J.M., Kim S.R., Yoo S.J., Hong O.K., Son H.S., Chang S.A. The relationship between adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and

type 2 diabetes. *J. Int. Med. Res.* 2009, Nov-Dec. 37(6). 1803-12. doi: 10.1177/147323000903700616.

8. Alnaggar A.R.L.R., Sayed M., El-Deena K.E., Goma M., Hamed Y. Evaluation of serum adiponectin levels in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019, Jan-Feb. 13(1). 128-131. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.035.

9. Hyun Y.Y., Lee K.B., Oh K.H., Ahn C., Park S.K., Chae D.W., Yoo T.H. et al.; Representing KNOW-CKD Study Group. Serum adiponectin and protein-energy wasting in predialysis chronic kidney disease. *Nutrition.* 2017, Jan. 33. 254-260. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.014.

10. Karlovich N.V. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Minsk, 2021. 177 p. (in Russian)

11. Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S., Kusek J.W., Van Lente F.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2006, Aug. 15. 145(4). 247-54. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.

12. Stevens P.E., Levin A.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2013, Jun. 4. 158(11). 825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

13. Sprent P. Statistics in medical research. *Swiss Med. Wkly.* 2003, Oct. 11. 133(39-40). 522-9. PMID: 14655052.

14. Shankar A., Syamala S., Xiao J., Muntner P. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *Int. J. Nephrol.* 2012. 269532. doi: 10.1155/2012/269532.

15. Karlovich N.V., Spiridonova O.S., Sazonova E.G., Mokhort T.V. Determination of the parathyroid hormone reference inter-

val in patients with different stages of the chronic kidney disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2021. 18(2). 186-195. (In Russian) <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-186-195>.

16. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2020. 41(1). 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

17. Fang H., Judd R.L. Adiponectin Regulation and Function. *Compr. Physiol.* 2018, Jun. 18. 8(3). 1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.

18. Vasilkova O., Mokhort T., Naumenko E., Korotayeva L., Filitsova N. 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.

19. Zhang J., Wang N. Leptin in chronic kidney disease: a link between hematopoiesis, bone metabolism, and nutrition. *Int. Urol. Nephrol.* 2014. 46(6). 1169-74. DOI: 10.1007/s11255-013-0623-8.

20. Jiang Y., Shen Z., Zhang J., Xing C., Zha X., Shen C., Zeng M. et al. Parathyroidectomy Increases Heart Rate Variability and Leptin Levels in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol.* 2016. 44(3). 245-54. doi: 10.1159/000449018.

Получено/Received 29.10.2021

Рецензировано/Revised 23.11.2021

Принято в печать/Accepted 01.12.2021 ■

Information about authors

N.V. Karlovich, MD, PhD, Department of Endocrinology of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: natkarlovich@gmail.com; contact tel. +375296298143

T.V. Mokhort, MD, PhD, DSC, Professor, head of endocrinology department of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: tatsianamokhort@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>

E.G. Sazonova, MD, PhD student, Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: trofi_elena@mail.ru

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

Information on the contribution of the authors: N. Karlovich — collection and processing of materials, research concept and design, analysis of the data obtained, writing the text; T. Mokhort — analysis of the data obtained, writing the text; E. Sazonova — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

N. Karlovich¹, T. Mokhort¹, E. Sazonova^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

Leptin and adiponectin in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism

Abstract. Background. The results of studies evaluating the levels of adiponectin, leptin and their ratios in chronic kidney disease (CKD) are conflicting. It is assumed that hyperleptinemia and changes in adiponectin clearance are consequences of a decrease in the glomerular filtration rate, they exacerbate renal impairment and may affect the prognosis of survival due to cardiovascular events. It is known that secondary hyperparathyroidism is the most frequent complication of CKD, which not only affects calcium-phosphorus metabolism and bone tissue, but also contributes to the development of pathological processes involving other hormonal and metabolic markers. Of greatest interest is the assessment of adipocytokine levels in the development of secondary hyperparathyroidism against the

background of CKD as an independent factor of increasing cardiovascular risks. The purpose of the study was to assess adipocytokine levels (adiponectin, leptin) and their ratios in patients with different stages of chronic kidney disease and their relationship with manifestations of secondary hyperparathyroidism. **Materials and methods.** This cross-sectional study enrolled 160 people with CKD and 40 healthy individuals as a comparison group. **Results.** Leptin level reduction and an increase in the proportion of patients with hypoleptinemia with a decrease in the glomerular filtration rate were found, which may be an important factor determining nutritional status. Correlations were revealed between leptin level, body mass index ($p = 0.411$) and patients' age ($p = 0.189$), as well as between leptin/adiponectin

and adiponectin/leptin ratios ($p = 0.395$ and $p = -0.395$) and body mass index in patients with CKD persisting in subgroups by stage of renal failure. A relationship was found with sex for leptin and a decrease in its levels below normal values in both men and women. **Conclusions.** The proportion of patients with hyperadiponectinemia was significantly higher among those

with end-stage CKD compared to patients with stages 1–2. There was no statistically significant relationship between adipocytokine and parathyroid hormone levels and the presence of secondary hyperparathyroidism in patients examined.

Keywords: adiponectin; leptin; chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism

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

¹Установа освіти «Білоруський державний медичний університет», м. Мінськ, Республіка Білорусь

²Державна установа «Республіканський центр медичної реабілітації та бальнеолікування», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Лептин та адипонектин у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та вторинним гіперпаратиреозом

Резюме. Актуальність. Результати досліджень щодо оцінки рівнів адипонектину, лептину та їх співвідношення при хронічній хворобі нирок (ХХН) суперечливі. Передбачається, що гіперлептинемія та зміна кліренсу адипонектину є наслідком зниження швидкості клубочкової фільтрації, посилюють ниркові порушення та можуть впливати на прогноз виживання через кардіоваскулярні події. Відомо, що вторинний гіперпаратиреоз є найчастішим ускладненням ХХН, що не тільки впливає на фосфорно-кальцієвий обмін і кісткову тканину, але й здійснює внесок у розвиток патологічних процесів із залученням інших гормонально-метаболічних маркерів. Найбільший інтерес становить оцінка рівня адипоцитокінів при розвитку вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) на тлі ХХН як незалежного фактора збільшення серцево-судинних ризиків. **Мета дослідження:** оцінка рівнів адипоцитокінів (адипонектин, лептин) та їх співвідношень у пацієнтів із різними стадіями ХХН та їх взаємозв'язку з проявами ВГПТ. **Матеріали та методи.** До одномоментного поперечного дослідження було включено 160 осіб із хронічною нирковою недостат-

ністю та 40 здорових осіб як групу порівняння. **Результати.** Встановлено зниження рівнів лептину та збільшення частки пацієнтів із гіполептинемією при зменшенні швидкості клубочкової фільтрації, що може бути важливим фактором, який визначає нутритивний статус. Відзначено наявність кореляційних зв'язків рівнів лептину з індексом маси тіла (ІМТ) ($p = 0,411$) та віком пацієнтів ($p = 0,189$), а також співвідношень лептин/адипонектин та адипонектин/лептин ($p = 0,395$ та $p = -0,395$) у пацієнтів зі ХХН, що зберігається у підгрупах за стадіями ниркової недостатності. Виявлено взаємозв'язок із статтю для лептину та зниження його рівнів нижче нормальних значень в осіб обох статей. **Висновки.** Частка пацієнтів із гіперадипонектиемією була значно вищою в осіб із термінальною стадією ХХН порівняно з пацієнтами на стадіях 1–2. У досліджуваних пацієнтів не встановлено статистично значущого взаємозв'язку адипоцитокінів та рівнів паратгормону з наявністю ВГПТ.

Ключові слова: адипонектин; лептин; хронічна хвороба нирок; вторинний гіперпаратиреоз

Вплив пробіотиків та інкретиноміметиків на рівні глюкагоноподібного пептиду 1 у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Захворювання на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу характеризується порушенням ефекту інкретинів, зокрема зменшенням секреції глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) клітинами кишкового ендотелію. Останніми десятиріччями було встановлено, що кишкова мікробіота відіграє ключову роль у регуляції багатьох метаболічних шляхів, активності імунної системи, проникності кишкового бар'єра. Було продемонстровано, що композиція бактеріальних родів у кишечнику може впливати на ефективність проти-діабетичних препаратів (наприклад, метформін та агоністи рецепторів ГПП-1), яка може знижуватись за наявності дисбіозу. Тому актуальним є вивчення механізмів, які опосередковують вплив мікробіоти на секрецію інкретинів. **Мета:** встановлення взаємозв'язку між впливом пробіотикотерапії, інкретинотерапії та рівнем ендогенного ГПП-1 у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2-го типу з урахуванням показників антропометрії та композиції тіла. **Матеріали та методи.** Обстежені 23 хворі на ЦД 2-го типу (11 жінок та 12 чоловіків). Середній вік — $56,4 \pm 10,5$ року ($M \pm SD$). На початку дослідження середній рівень HbA1c становив $7,7 \pm 1,5$ %, усі пацієнти приймали метформін у середній добовій дозі 1500 мг/добу. Пацієнти рандомізовані на дві групи: перша група ($n = 11$) отримувала пробіотик, друга ($n = 12$) — агоніст рецепторів ГПП-1 пролонгованої дії. У хворих визначали концентрацію ГПП-1 у сироватці крові імуноферментним методом, оцінювали показники антропометрії та композицію тіла за допомогою аналізатора Tanita. **Результати.** У групі пацієнтів, які приймали пробіотик, спостерігалось вірогідне підвищення ГПП-1, проте менш виражено порівняно зі збільшенням рівня ГПП-1 у групі хворих, які приймали агоністи рецепторів ГПП-1. У другій групі на тлі прийому агоністів рецепторів ГПП-1 виявлене вірогідне зниження маси тіла, вмісту загального та абдомінального жиру та зменшення зневоднення. **Висновки.** Підвищення концентрації ендогенного ГПП-1 на тлі пробіотикотерапії вказує на можливий позитивний вплив нормалізації кишкової мікробіоти на секрецію ендогенних інкретинів. Отримані дані дають підстави припустити, що застосування комбінації пробіотика та агоністів рецепторів ГПП-1 може чинити адитивний вплив щодо гормонально-метаболічного профілю пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; глюкагоноподібний пептид 1; кишкова мікробіота; пробіотики; інкретиноміметики; композиція тіла

Вступ

У сучасних міжнародних рекомендаціях із лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що ґрунтуються на результатах новітніх клінічних досліджень із високим рівнем доказовості, наголошується на необхідності всебічного управління захворюванням, включаючи вплив не тільки на параметри глікемічного контролю, а й на інші чинники ризику, насамперед із боку серцево-

судинної системи і нирок. Тому актуальним є комплексний підхід до корекції порушень при ЦД та запобігання їм з використанням засобів із різними механізмами дії [1].

Клінічні спостереження свідчать, що пероральні цукрознижуючі засоби (ПЦЗ), які традиційно використовуються в повсякденній клінічній практиці, не можуть довгий час забезпечувати підтримання го-

меостазу глюкози і ліпідів. Більше того, деякі ПЦЗ сприяють збільшенню маси тіла, підвищують ризик гіпоглікемії і розвитку серцево-судинних порушень, прискорюють прогресування функціональної недостатності β -клітин. Застосування метформіну на відміну від інших ПЦЗ дозволяє уникнути підвищення маси тіла і гіпоглікемії, однак підтримувати тільки за його допомогою необхідний рівень глікемії протягом довгого часу не завжди можливо [2–4].

У дослідженнях останніх десятиріч виявлено, що серед причин прогресування метаболічних захворювань, а також недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії вагому роль відіграє якісне та кількісне порушення складу кишкової мікробіоти (дисбіоз). Зокрема, накопичені дані свідчать про зв'язок між змінами складу і функції мікробіоти кишечника та ожирінням, інсулінорезистентністю, прозапальним статусом, дисглікемією, дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, а отже, патофізіологією ЦД 2-го типу [5–11].

Доведено, що мікробіота є важливим учасником процесів засвоєння поживних речовин та продукування енергії, а також різних обмінних процесів, таких як утворення вторинних жовчних кислот, перетворення холіну, бродіння та поглинання неперетравних вуглеводів, забезпечення продукції вітамінів, жирних кислот та амінокислот, абсорбції важливих мікроелементів [12–14].

Крім того, мікробіота кишечника здатна впливати на біодоступність пероральних протидіабетичних препаратів та навіть опосередковувати їх ефекти в організмі [15], а саме деякі антидіабетичні ефекти метформіну (препарату першої лінії при ЦД 2-го типу), змінюючи профіль кишкової мікробіоти незалежно від рівня глюкози в крові та дисбіозу, спричиненого діабетом. Доведено, що лікування метформіном супроводжується збільшенням популяції слизотворюючих бактерій (*Akkermansia muciniphila*), бактерій — продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) (*Roseburia*, *Butyrivibrio*), пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), що забезпечує зміцнення кишкового бар'єра, зниження проникності кишечника, зменшення міграції і системного рівня ліполісахаридів, скорочення ендотоксемії та сприяє регулюванню цитокінових механізмів субклінічного запалення, підвищенню інсуліночутливості [16–20].

Припускають, що механізми гіпоглікемічних та гіполіпідемічних ефектів метформіну можуть бути опосередковані впливом на вивільнення кишкових гормонів (ГПП-1, протеїн YY) та через зміни бактеріальної секреції КЛЖК, жовчних кислот (зокрема, глікоурсодезоксихолева кислота) та вітамінів (B_{12} і фолат). Імовірно, композиція бактеріальних родів, що утворилася в кишечнику в результаті попереднього лікування, може спрогнозувати ризик виникнення шлунково-кишкових побічних ефектів; до розвитку непереносимості метформіну потенційно можуть бути залучені процеси бактеріальної ферментації, зміни функції кишкового бар'єра та рівнів гістаміну.

На сьогодні в комбінованій терапії ЦД 2-го типу як препарати другої-третьої лінії рекомендовано застосовувати препарати групи інкретиноміметиків [21]. Ця група препаратів дозволяє частково компенсувати знижену при ЦД 2-го типу секрецію інкретинів, тим самим сприяючи відновленню балансу секреції інсуліну та глюкагону панкреатичними β - та α -клітинами. Крім цукрознижувачого ефекту, препарати інкретинової групи здатні зменшувати масу тіла та проявляти кардіовазо-, гепато- та нефропротекторну дію [22]. Проте клінічна практика виявила, що в деяких випадках спостерігається резистентність до аналогів ГПП-1, що призводить до відміни препаратів у зв'язку з відсутністю ефективності.

Установлено, що однією з причин резистентності до інкретиноміметиків може буди дисбіоз кишкової мікробіоти. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника призводить до зменшення експресії в нервовій системі кишечника рецептора ГПП-1 та синтази оксиду азоту (nNOS) та запобігає індукованому ГПП-1 виробляти оксид азоту (NO). Блокування сигналів рецепторів ГПП-1 перешкоджає активації осі «кишечник — мозок», що здійснює контроль секреції інсуліну та спороження шлунка [23].

Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування агоністів рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) може викликати більшу втрату маси тіла, ніж це досягається за допомогою лише обмеження вживання їжі, що свідчить про можливість існування додаткових механізмів, які сприяють ефекту схуднення при прийомі інкретиноміметиків. Установлено, що ожиріння в експериментальних тварин супроводжувалось кількісними та якісними змінами мікробіоти кишечника, зокрема відзначені більша чисельність *Firmicutes* та зменшення кількості *Bacteroidetes* [24]. Так, під впливом введення ліраглутиду щурам з ожирінням (Wistar) та з ожирінням і ЦД (Goto-Kakizaki) спостерігався позитивний вплив на обмін вуглеводів та ліпідів, масу тіла, відкладення жиру, при цьому відзначені зміни мікробіотичного складу кишечника за рахунок зростання мікробіального профілю, пов'язаного з фенотипом худих [24]. Зі зниженням ваги при введенні ліраглутиду асоціювалось збільшення родів і родин бактерій *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Blautia* та *Coprococcus*, одночасно зменшилась кількість філотипів, пов'язаних з ожирінням (*Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Parabacteroides*). Існує припущення, що дія аналогів ГПП-1 на склад мікробіоти через вплив на стан внутрішнього середовища кишечника змінює час транзиту кишечника і швидкість спороження шлунка, тим самим сприяючи схудненню [14, 25–27].

Одним із підходів до модуляції мікробіоти кишечника є пероральне введення пробіотиків (від грецького — «для» та *bios* — «життя»). Пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, які можуть чинити сприятливий вплив на здоров'я, покращуючи мікробну рівновагу в кишечнику. Концепція пробіотиків походить із початку XX століття від робіт І. Мечникова, який заклав основу для досліджень позитивного впли-

ву бактерій. На сьогодні біфідобактерії та/або лактобактерії, а також інші молочнокислі бактерії, такі як лактококи та стрептококи, можна знайти в більшості пробіотичних продуктів. Інші перспективні пробіотичні штами включають організми бактеріальних родів *Bacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Propionibacterium* та роду дріжджів *Saccharomyces*. Безпека та ефективність певного штаму в контексті цих властивостей повинні бути науково доведені, щоб він міг вважатися пробіотиком. Як правило, пробіотики вважаються, по суті, нешкідливими для прийому людиною.

Установлено, що пероральні добавки *L. casei* та *B. bifidum*, які часто використовуються як варіант лікування пробіотиками, підвищують інсуліночутливість, сприяють зниженню рівнів глюкози в крові натще та HbA_{1c}, а також зменшенню рівня ліпідів у сироватці крові шляхом вироблення КЛЖК, при цьому покращується загальний стан пацієнтів із ЦД 2-го типу [17].

Згідно з даними літератури, після вживання пробіотичного йогурту (*L. acidophilus* La5 та *Bifidobacterium lactis* Bb12) протягом шести тижнів у дозі 300 г/добу в пацієнтів відзначали зниження рівня глюкози в крові та HbA₁ натще. Крім того, пробіотики можуть справляти антиоксидантний ефект у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а саме викликати збільшення активності супероксиддисмутази еритроцитів, глутатіонпероксидази та загальних антиоксидантів [28].

Пробіотики (переважно біфідобактерії та лактобактерії) перебувають у товстій кишці людини, де вони здійснюють модулювання мікрофлори товстої кишки, впливають на імуногенні реакції та отримання певних сполук; ці функції покращують здоров'я організму. Пробіотики можуть допомогти запобігти інфекціям, знизити рівень холестерину, сприяти синтезу вітамінів і цитокінів та гальмувати прогресування раку.

Коли пробіотики надходять до кишечника, вони сприяють зброджуванню неперетравних вуглеводів з їжі та підвищенню в кишечнику вмісту КЛЖК, головним чином ацетату, пропіонату та бутирату. Було виявлено, що ці метаболіти стимулювали секрецію кишкових гормонів, зокрема ГПП-1, а також 5-НТ (нейромедіатор, що бере участь у регулюванні шлунково-кишкової моторики, секреторних функцій, кишкової проникності) та РYY (викликає звуження судин, пригнічення секреції шлункової кислоти, зменшення панкреатичної та кишкової секреції, регулює апетит та гальмує шлункову моторику) [29, 30].

Крім пробіотиків, мікробіоту кишечника можна модулювати за допомогою прийому пребіотиків. У 2008 році останнє визначення пребіотика було сформульовано так: це селективно ферментований дієтичний інгредієнт, що призводить до конкретних змін у складі та активності мікробіоти шлунково-кишкового тракту, надаючи таким чином переваги здоров'ю організму. У поєднанні пребіотики та пробіотичні бактерії створюють синбіотики, які можуть дати навіть більше переваг, ніж пробіотики або пребіотики поодиночі [31].

У багатьох дослідженнях продемонстровано, що пребіотики збільшують вивільнення ГПП-1 і зменшують метаболічне запалення та інсулінорезистентність.

Спільно з ГПП-1 секретується ГПП-2, що може стимулювати проліферацію епітелію кишечника, зменшити проникність, сприяє уповільненню моторики, поліпшенню поглинання поживних речовин та посиленню імунної функції. ГПП-2 у центральних нейронах підвищує чутливість печінки до інсуліну та відіграє ключову роль у контролі гомеостазу глюкози.

Клінічними та експериментальними дослідженнями продемонстровано, що модуляція мікробіоти кишечника за допомогою прийому пребіотиків чи пробіотиків може сприяти зменшенню ваги, зниженню рівня глюкози в плазмі крові та ліпідів у сироватці крові, зменшуючи частоту серцево-судинних захворювань та ЦД 2-го типу. Відомо, що такі мікробні продукти, як коротколанцюгові жирні кислоти, гідролаза солей жовчних кислот (BSH), ліпополісахариди та система ендоканабіноїдів (eCB), мають важливе значення для регулювання адипогенезу, секреції інсуліну, накопичення жиру, гомеостазу енергії та рівня холестерину в плазмі. Тому мікробіота кишечника може бути потенційною терапевтичною мішенню для впливу на ініціювання та розвиток метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу [32].

В експерименті на гризунах показано, що введення штаму лактобактерій (*Lactobacillus*) призвело до зменшення розміру клітин адипоцитів та кількості жиру, жирової маси та обмеження надмірного збільшення маси тіла в організмі мишей, що отримували дієту з високим вмістом жиру [33]. У мишей на високожировій дієті харчові добавки неперетравних/ферментованих вуглеводів, таких як ІТФ або арабіноксилани, зменшували ступінь ожиріння [34]. Було доведено, що пребіотики сприяли зниженню ваги та покращували метаболічні параметри, такі як резистентність до інсуліну, індекс маси тіла, окружність талії, кількість жиру в осіб із надмірною вагою або ожирінням [35, 36]. Крім того, у здорових осіб прийом пребіотиків викликав прискорення відчуття насичення, зниження надходження енергії з їжею [37].

Пероральний прийом пробіотиків та/або пребіотиків здатний також знизити рівень глюкози в сироватці крові. Повідомляють про антидіабетичний ефект пробіотиків, що містять *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus casei*, у щурів, які отримували дієту з високим вмістом фруктози [38]. Виявлений прямий сприятливий вплив *Akkermansia muciniphila* на метаболізм глюкози та моделі індукованого дієтою ЦД 2-го типу в мишей: зменшення експресії мРНК глюкозо-6-фосфатази сприяло зниженню глюконеогенезу [39].

У клінічних дослідженнях продемонстровано, що пробіотики/пребіотики здатні поліпшувати стан метаболізму ліпідів і гомеостаз глюкози у хворих на ЦД 2-го типу. У метааналізі, за даними 10 рандомізованих контрольованих досліджень, проведених до 2018 року, установлено, що в групах учасників, які отримували пробіотики/пребіотики (синбіотики), виявлені вірогідні зміни рівнів тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької та високої щільності та зниження рівнів глікемії натще і HbA_{1c} порівняно з групою плацебо [32, 40].

Пробіотики та пребіотики можуть поліпшувати кишкові бар'єрні функції, тим самим сприяючи проліферації корисних коменсальних мікробів кишечника та перешкоджаючи прогресуванню грамнегативних збудників. Крім того, пробіотики та пребіотики можуть зменшити проникнення ліпополісахаридів через кишковий бар'єр та зменшити продукцію прозапальних цитокінів у жирових тканинах [32].

Збільшення рівня прозапальних цитокінів пов'язане зі старінням, а низькорівневе запалення, що зазвичай відзначається в осіб похилого віку, впливає на розвиток вікових захворювань. Пробіотики можуть впливати на імунну систему шляхом модулювання фагоцитозу, відповіді ТН1 та продукції прозапального цитокіну інтерлейкіну-10 (IL-10) [41]. Показано, що пребіотична галактоолігосахаридна суміш знижувала вміст фактора некрозу пухлин α (TNF- α), IL-1 β та IL-6 та збільшувала вироблення IL-10 та природних клітин-кілерів [42]. Підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові, що корелює з рівнем IL-6 у циркуляції, може свідчити про системне запалення. Низка пробіотичних штамів, що проходять через шлунково-кишковий тракт, може сприяти секреції протизапальних цитокінів, запобігаючи метаболічним порушенням через зниження запальних процесів та покращення мікробної популяції кишечника.

Отже, нові відкриття свідчать про те, що порушення мікробіоти кишечника є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу. Діяльність кишкової бактеріальної мікрофлори може забезпечувати певні механізми метаболічних та біологічних ефектів пероральних протидіабетичних засобів, а також пояснити причини варіабельності терапевтичної відповіді та розвитку шлунково-кишкових ускладнень, які спостерігаються в деяких пацієнтів. Тому дослідження складу мікробіоценозу кишечника та розробка методів його корекції сьогодні є одним із перспективних напрямків у створенні ефективних схем лікування ЦД 2-го типу й запобігання розвитку його ускладнень.

На сьогодні недостатньо вивченим залишається питання щодо впливу корекції кишкової мікробіоти на секрецію інкретинових гормонів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та їх впливу на композицію тіла, ліпідний та вуглеводний обмін.

Мета роботи — встановлення взаємозв'язку між впливом пробіотикотерапії, інкретинотерапії та рівнем ендогенного ГПП-1 у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2-го типу з урахуванням показників антропометрії та композиції тіла.

Матеріали та методи

Обстежені 23 хворі на ЦД 2-го типу (11 жінок та 12 чоловіків). Середній вік — $56,4 \pm 10,5$ року ($M \pm SD$). На початку дослідження середній рівень HbA_{1c} становив $7,7 \pm 1,5$ %, усі пацієнти приймали метформін у середній добовій дозі 1500 мг/добу.

Пацієнти рандомізовані на дві групи: перша група ($n = 11$) отримувала пробіотик по 2 капсули 1 раз

на добу, після їжі (1 капсула містить 7 штамів пробіотичних мікроорганізмів *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*), друга група ($n = 12$) — агоніст рецепторів ГПП-1 пролонгованої дії. Початковий рівень HbA_{1c} не відрізнявся між двома групами ($p > 0,05$). Тривалість лікування — 3 місяці.

У хворих проводили антропометричні виміри та клініко-лабораторне обстеження до та після лікування. Визначали рівень ГПП-1 у сироватці крові натще імуноферментним методом (із використанням набору ELISA) на аналізаторі StatFax 3200, виробник — Awareness Technology (США). Методом біоелектричного імпедансу з використанням аналізатора Tanita BC-545N (Японія) оцінювали показники композиції тіла: відсоток жиру в організмі, відсоток води, м'язову та кісткову масу, рівень загального та вісцерального жиру. На основі вимірювань м'язової та жирової маси за допомогою аналізатора Tanita визначався тип тілобудови (9 різновидів: приховане ожиріння, огрядний, твердо складений, недостатній, стандарт, стандартний м'язовий, тонкий, тонкий і м'язовий, дуже м'язистий). При зміні рівня фізичної активності баланс жиру в організмі та м'язова маса поступово змінюються, що впливає на тілобудову. До початку терапії та через 3 місяці лікування визначали HbA_{1c} методом високопродуктивної рідинної хроматографії та рівень глікемії натще (спектрофотометричний метод).

Для статистичної обробки даних використовували стандартний пакет аналізу Excel. Різницю показників між групами пацієнтів, а також до і після лікування визначали шляхом t-тесту для незалежних вибірок та парного t-тесту. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Нормальність розподілу показників перевіряли із застосуванням критерію Шапіро — Уїлка.

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

Результати

Після проведеного лікування в групі пацієнтів, які приймали пробіотик, не зафіксовано змін показників маси тіла, індексу маси тіла, відсоткового вмісту загального та абдомінального жиру та інших показників композиції тіла (табл. 1).

Водночас у пацієнтів другої групи на тлі прийому арГПП-1 виявлене вірогідне зниження індексу маси тіла, маси тіла, частки загального та вісцерального жиру ($p < 0,05$). Зниження рівня жиру супроводжувалося збільшенням вмісту загальної води в організмі (внутрішньоклітинна та позаклітинна), тобто вже через 3 місяці лікування виявлено позитивну тенденцію до зменшення зневоднення організму ($p = 0,05$). Якщо в нормі відсоток води в жінок повинен становити 45–60 %, у чоловіків — 50–65 %, то в пацієнтів, включених до дослідження, до початку лікування вміст води був близьким до нижньої межі норми (34–42 та 44–48 % відповідно). Невелика кількість спостережень поки ще

не дозволила оцінити показники композиції тіла окремо в чоловіків і жінок.

Після трьох місяців лікування в пацієнтів обох груп не виявлено вірогідних змін кісткової та м'язової маси, а також розрахункового метаболічного віку та тілобудови (табл. 1).

Результати визначення вмісту ГПП-1 у сироватці крові натще (табл. 2) продемонстрували, що 3-місячний прийом пробіотика сприяв його вірогідному підвищенню (у середньому на 1,47 нг/мл), проте менш виражено порівняно зі збільшенням рівня ГПП-1 у групі хворих, які приймали агоніст рецептора ГПП-1 (у середньому на 1,68 нг/мл).

Таблиця 1. Зміни показників антропометрії та композиції тіла у хворих на ЦД 2-го типу до та після 3-місячного курсу прийому пробіотика (n = 11) або агоніста рецепторів ГПП-1 (n = 12)

Параметри та статистичні показники		Група 1 (пробіотик), n = 11		Група 2 (арГПП-1), n = 12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1		2	3	4	5
ІМТ, кг/м ²	M	32,98	32,83	36,68	34,09*
	m	1,33	1,26	1,85	1,70
	Медіана	31,40	31,20	35,60	34,50
	SD	4,42	4,17	6,40	5,88
	min	26,70	28,00	40,94	26,30
	max	40,70	40,30	27,80	42,40
Маса тіла, кг	M	97,89	100,41	107,75	99,02*
	m	4,63	4,74	5,34	5,03
	Медіана	95,40	98,50	106,70	99,75
	SD	15,37	12,55	18,51	17,42
	min	73,40	85,80	79,10	71,60
	max	123,20	121,90	138,40	121,50
ОТ, см	M	108,09	107,36	114,67	104,70*
	m	4,77	4,05	3,69	3,91
	Медіана	106,00	109,00	114,50	102,20
	SD	14,32	13,43	12,78	13,53
	min	81,00	80,00	100,00	85,00
	max	125,00	124,00	136,00	125,00
Відсоток загального жиру	M	33,74	32,35	39,87	35,45*
	m	1,84	1,69	2,67	2,72
	Медіана	33,80	33,00	40,10	35,95
	SD	6,10	5,62	9,23	9,43
	min	24,70	25,10	25,20	17,50
	max	45,50	43,30	52,40	49,10
Відсоток вісцерального жиру	M	15,09	15,00	14,38	13,16*
	m	1,22	1,35	1,14	1,55
	Медіана	15,00	14,50	14,00	12,50
	SD	4,06	3,58	3,94	4,38
	min	8,50	9,00	7,50	20,50
	max	21,00	19,00	22,00	12,75
Відсоток води	M	48,26	49,29	44,33	46,99*
	m	1,33	1,26	1,71	1,90
	Медіана	48,10	49,30	44,90	47,80
	SD	4,42	4,18	5,94	6,59
	min	40,80	42,30	36,00	37,00
	max	56,80	57,00	52,10	59,50

Закінчення табл. 1

1		2	3	4	5
М'язова маса, кг	M	61,82	62,40	60,33	56,75
	m	3,64	4,18	3,74	3,51
	Медіана	61,70	64,50	58,25	56,60
	SD	12,08	11,06	12,94	11,11
	min	40,70	49,90	43,80	41,30
	max	78,40	80,20	87,20	76,30
Кісткова маса, кг	M	3,24	3,41	3,17	2,93
	m	0,17	0,20	0,18	0,20
	Медіана	3,20	3,40	3,10	3,00
	SD	0,58	0,52	0,64	0,55
	min	2,20	2,70	2,30	3,90
	max	4,00	4,10	4,50	2,93
Метаболічний вік, роки	M	65,09	63,57	62,67	62,00
	m	3,38	3,68	3,45	3,96
	Медіана	65,00	63,00	67,00	66,00
	SD	11,22	9,74	11,96	11,20
	min	52,00	53,00	41,00	72,00
	max	82,00	77,00	74,00	62,00
Оцінка тілобудови, бали	M	3,00	2,57	3,08	3,25
	m	0,40	0,20	0,29	0,41
	Медіана	3,00	3,00	3,00	3,00
	SD	1,34	0,53	1,00	1,16
	min	2,00	2,00	2,00	5,00
	max	6,00	3,00	6,00	3,25

Примітки: M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; m — стандартна помилка; * — вірогідність різниці між показниками до і після лікування, $p < 0,05$ (парний t-тест).

Таблиця 2. Концентрація ГПП-1 у сироватці крові та рівень HbA1c у хворих на ЦД 2-го типу до та після 3-місячного курсу прийому пробіотики (n = 11) або терапії арГПП-1 (n = 12)

Параметри	Статистичні показники	Група 1 (пробіотик), n = 11		Група 2 (арГПП-1), n = 12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Концентрація ГПП-1, нг/мл	M	2,31	3,78*	1,41	3,09*
	m	0,72	0,87	0,35	0,52
	Медіана	1,48	2,50	1,10	2,71
	SD	2,38	2,87	1,20	1,80
	min	0,21	0,92	0,16	0,78
	max	7,99	9,48	4,50	6,48
HbA1c, %	M	6,98	6,83	7,05	6,41*
	m	0,27	0,14	0,22	0,15
	Медіана	7,05	6,78	7,02	6,52
	SD	0,65	0,42	0,66	6,39
	min	6,10	5,90	6,8	5,96
	max	7,80	7,30	7,9	7,2

Примітки: M — середнє арифметичне; SD — стандартне відхилення; m — стандартна помилка; * — вірогідність різниці між показниками до і після лікування, $p < 0,05$.

Обговорення

Ці дані узгоджуються з даними експериментальних досліджень, за результатами яких пробіотики сприяли покращенню функції кишкового бар'єра у тварин з ожирінням (db/db) та ЦД через підвищення продукції ГПП-1, кількості бактерій — продуцентів КЛЖК. Зокрема, відомо, що бутират може діяти як ліганд для рецепторів, пов'язаних із G-білками (GPCR41 та GPCR43) у кишечнику, та сприяти вивільненню кишкових гормонів ГПП-1, ГПП-2 та PYY-2 з ентероендокринних L-клітин [14, 25].

Рівень ГПП-1 у сироватці крові пацієнтів, які приймали терапію аналогом ГПП-1 подовженої дії, був оцінений методом імуноферментного аналізу. Даний метод на відміну від високоефективної рідинної хроматографії характеризується відсутністю здатності розрізняти окремі метаболіти та аналоги ГПП-1, тому отриманий результат відображає сумарну кількість екзогенного аналога ГПП-1 та ендогенного ГПП-1, що й визначає ефект терапії [43, 44].

Отже, можна припустити, що позитивний вплив пробіотика на рівень ГПП-1 здійснюється через сприятливу дію на стан мікробіоти кишечника, яка стимулює секрецію ендогенних інкретинів.

За час спостереження в групі хворих, які отримували пробіотик, не виявлено вірогідних змін глікемічного контролю, тоді як у групі, що приймала арГПП-1, відзначено вірогідне зниження HbA1c (табл. 2). Цю різницю можна пояснити тим, що підвищення ефекту від фізіологічних концентрацій нативного ГПП шляхом додавання пробіотика є недостатнім, щоб вплинути на зниження рівня глікемії та перерозподіл жиру, на відміну від застосування супрафізіологічних доз арГПП-1.

Таким чином, проведене порівняльне дослідження ефектів інкретиноміметиків та пробіотиків продемонструвало їх виражений позитивний вплив на сироватковий рівень ГПП-1 в обох групах хворих на ЦД 2-го типу. Нормалізація мікробіотичного складу кишечника може бути корисною для пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема через стимулювання утворення ГПП-1 у кишковому ендотелії, що сприяє відновленню балансу секреції інсуліну та глюкагону.

Висновки

1. Збільшення рівня ГПП-1 у сироватці крові в пацієнтів, які приймали пробіотик, свідчить про підвищення секреції ендогенних інкретинів, що може бути пов'язане з покращенням стану мікробіоти кишечника та відновленням порушеної функції ентероендокринних клітин.

2. У групі хворих, які приймали агоніст рецепторів ГПП-1, зафіксоване підвищення загального рівня ГПП-1 у сироватці крові на тлі вірогідного зниження маси тіла та рівня глікемії. Методом біоімпедансу виявлені вірогідне зниження частки загального та вісцерального жиру і відповідне збільшення частки води в організмі.

3. Отримані дані дають підстави припустити, що застосування комбінації пробіотика та арГПП-1 може

чинити адитивний вплив щодо гормонально-метаболического профілю пацієнтів із ЦД 2-го типу за рахунок впливу на різні патофізіологічні механізми, що потребує подальших досліджень, зокрема, стану мікробіоти кишечника як потенційного фактора впливу на секрецію ГПП-1.

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

Внесок кожного з авторів в роботу над статтею: К.О. Шишкань-Шишова — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; О.В. Зінч — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Н.М. Кушнарєва, А.В. Ковальчук, О.В. Прибила — збір даних.

Список літератури

1. Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2020 executive summary. *Endocr. Pract.* 2020 Jan. 26(1). 107-139. doi: 10.4158/CS-2019-0472. PMID: 32022600.
2. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G. et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006, Dec 7. 355(23). 2427-43. doi: 10.1056/NEJMoa066224.
3. Riedel A.A., Heien H., Wogen J., Plauschinn C.A. Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am. J. Manag. Care.* 2007. 13. 457-463. PMID: 17685826.
4. Zhang Q., Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. 13. 5003-5014 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286430>.
5. Aydin Ö., Nieuwdorp M., Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2018. 18(8). 55. doi: 10.1007/s11892-018-1020-6.
6. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. 19. 55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.
7. Harsch I.A., Konturek P.C. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "Old" diseases. *MedSci.* 2018. 6(2). 32. doi: 10.3390/medsci6020032.
8. Proal A., Lindseth I., Marshall T. Microbe-Microbe and Host-Microbe Interactions Drive Microbiome Dysbiosis and Inflammatory Processes. *Discovery Medicine.* 2017 Jan. 23(124). 51-60. PMID: 28245427.
9. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte.* 2018. 7(2). 71-80. doi: 10.1080/21623945.2018.1429784.
10. Tanase D.M., Gosav E.M., Neculae E., Costea C.F., Cioicoiu M., Hurjui L.L., Tarniceriu C.C. et al. Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients.* 2020, Dec 2. 12(12). 3719. doi: 10.3390/nu12123719.

11. Shen J., Obin M., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med.* 2013 Feb. 34(1). 39-58. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
12. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* 2017. 474(11). 1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
13. Herrema H., Niess J.H. Intestinal microbial metabolites in human metabolism and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2020. 63(12). 2533-2547. doi: 10.1007/s00125-020-05268-4.
14. Wang Y., Dilidaxi D., Wu Y., Sailike J., Sun X., Nabi X.H. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2020 May. 125. 109914. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109914.
15. Yamane S., Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J. Diabetes Investig.* 2018 Mar. 9(2). 262-264. doi: 10.1111/jdi.12762.
16. Greenhill C. Effects of metformin mediated by gut microbiota. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019 Dec. 15(1). 2. doi: 10.1038/s41574-018-0133-y.
17. Iulia-Suceveanu A., Micu S., Voinea C., Manea M., Cătrinoiu D. et al. Metformin and Its Benefits in Improving Gut Microbiota Disturbances in Diabetes Patients [Online First]. *IntechOpen.* 2019 Oct. doi: 10.5772/intechopen.88749.
18. Hung W.C., Hung W.-W. 1159-P: Metformin Monotherapy Changes Gut Microbiota in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2019 Jun. 68(1). <https://doi.org/10.2337/db19-1159-P>.
19. Ouyang J., Isnard S., Lin J. et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res. Ther.* 2020, Mar 10. 17(1). 10. doi: 10.1186/s12981-020-00267-2.
20. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights in tool diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019 Dec. 49. 1-5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011.
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020 Jan. 43 (Suppl. 1). 98-110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
22. Nauck M., Meier J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. 20(Suppl. 1). 5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
23. Sokolova L.K., Belchina Yu.B., Pushkarev V.V., Cherviakova S.A., Vatsheba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(8). 616-621. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882>.
24. Zhao L., Chen Y., Xia F., Abudukerimu B., Zhang W., Guo Y., Wang N., Lu Y. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2018, May 17. 9. 233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.
25. Adeshirlarijaney A., Gewirtz A. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut. Microbes.* 2020. 11(3). 253-264. doi: 10.1080/19490976.2020.1717719.
26. Madsen M.S.A., Holm J.B., Pallegà A. et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci. Rep.* 2019. 9. 15582 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52103-x>.
27. Montandon S., Jornayvaz F. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes (Basel).* 2017 Oct. 8(10). 250. doi: 10.3390/genes8100250.
28. Ejtahed S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012. 5. 539-543. doi: 10.1016/j.nut.2011.08.013.
29. Shi X., Zhou F., Li X. et al. Central GLP-2 enhances hepatic insulin sensitivity via activating PI3K signaling in POMC neurons. *Cell. Metab.* 2013. 18(1). 86-98. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.014.
30. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G., de Vos W. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes. Nutr.* 2011. 6. № 3. 209-240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
31. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyle L., McCartney A.L., Rastall R., Rowland I., Wolvers D. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 2010 Aug. 104, Suppl. 2. 1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PMID: 20920376.
32. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell. Biosci.* 2017. 7. 54. doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.
33. Takemura N., Okubo T., Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2010. 235(7). 849-856. doi: 10.1258/ebm.2010.009377.
34. Nathalie M. Delzenne, Audrey M. Neyrinck and Patrice D. Cani *Br. J. Nutr.* 2013. 109(Suppl. 2). 81-5. doi: 10.1017/S0007114512004047.
35. Parnell J.A., Reimer R. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. 89(6). 1751-1759. doi: 10.3945/ajcn.2009.27465.
36. Genta S., Cabrera W., Habib N., Pons J., Carillo I.M., Grau A., Sánchez S. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin. Nutr.* 2009 Apr. 28(2). 182-7. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.013.
37. Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M., Sohet F.M., Pachikian B.D., Naslain D., De Backer F. et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. 90(5). 1236-43. doi: 10.3945/ajcn.2009.28095.
38. Honda K., Saneyasu T., Hasegawa S. et al. Effect of Licorice flavonoid oil on cholesterol metabolism in high fat diet rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2013. 77(6). 1326-1328. doi: 10.1271/bbb.130104.
39. Everard A., Cani P. Gut microbiota and GLP-1. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014. 15(3). 189-196. doi: 10.1007/s11154-014-9288-6.
40. Mahboobi S., Rahimi F., Jafarnejad S. Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv. Pharm. Bull.* 2018 Nov. 8(4). 565-574. doi: 10.15171/apb.2018.065.
41. Chung H., Cesari M., Anton S. et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev.* 2009. 8(1). 18-30. doi: 10.1016/j.arr.2008.07.002.
42. Schiffrin E.J., Thomas D., Kumar V. et al. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supple-

mentation with prebiotics. *J. Nutr. Health Aging*. 2007. 11(6). 475-9. PMID: 17985062.

43. Lee A.Y.H., Chappell D.L., Bak M.J. Multiplexed quantification of proglucagon-derived peptides by immunoaffinity enrichment and tandem mass spectrometry after a meal tolerance test. *Clin. Chem*. 2016. 62(1). 227-235. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.244251>.

44. Mazur O.O., Plakysyyi O.H., Pashkovska N.V., Bilouka I.O. State of the large intestine microbiota in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the severity of clinical course.

Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016. 5(77). 61-66. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78756.

45. Knudsen L.B. Inventing Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, for the Treatment of Diabetes and Obesity. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2019. 2(6). 468-484. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.9b00048>.

Отримано/Received 22.10.2021

Рецензовано/Revised 15.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021

Information about authors

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>.

O. Zynych, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>.

N. Kushnareva, PhD, Senior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>.

O. Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>.

A. Kovalchuk, Leading Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>.

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

Information about the contribution of each author: K.A. Shyshkan-Shyshova — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing the article; O.V. Zynych — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, critical review of the article, final approval of the article; N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla — data collection.

K.A. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla

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

Effect of probiotics and incretine mimetics on the levels of glucagon-like peptide-1 in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus is characterized by a violation of the incretin effect, in particular a decrease in the secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) by intestinal endothelial cells. In recent decades, the intestinal microbiota has been shown to play a key role in the regulation of various metabolic pathways, immune system activity, and intestinal permeability. It has been shown that the composition of bacterial genera in the intestine can influence the effectiveness of antidiabetic drugs (eg metformin and GLP-1 receptor agonists), which may be reduced in dysbiosis. Therefore, it is of interest to study the mechanisms that mediate the effect of microbiota on the incretin secretion. The purpose was to establish the relationship between the effects of probiotic therapy, incretin therapy and the level of endogenous GLP-1 in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus, taking into account anthropometry and body composition. **Materials and methods.** We examined 23 patients with type 2 diabetes mellitus (11 women and 12 men), their average age was 56.4 ± 10.5 years ($M \pm SD$). At the beginning of the study, the mean HbA1c level was 7.7 ± 1.5 %; all patients took metformin at an average dose of 1,500 mg/day. Patients were randomized into 2 groups: group 1 ($n = 11$) received a probiotic, group 2 ($n = 12$) — a

long-acting GLP-1 receptor agonist. The concentration of GLP-1 in the blood serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay, anthropometry parameters and body composition were assessed using the Tanita analyzer. **Results.** In the group of patients who took the probiotic, a significant increase in GLP-1 was observed, but less pronounced compared to an increase in GLP-1 level in the group of patients who took GLP-1 receptor agonists. In group 2, on the background of taking GLP-1 receptor agonists, a significant decrease in body weight, total and abdominal fat content, and a decrease in dehydration were revealed. **Conclusions.** An increase in the concentration of endogenous GLP-1 against the background of probiotic therapy indicates a possible positive effect of normalization of the intestinal microbiota on the secretion of endogenous incretins. The results obtained suggest that the use of a combination of probiotic and GLP-1 receptor agonists may have an additive effect on the hormonal and metabolic profile in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1; intestinal microbiota; probiotics; incretine mimetics; body composition

Перспективи використання лазерної доплерівської флоуметрії для оцінки шкірної мікроциркуляції крові при цукровому діабеті

Резюме. В статті розглянуті наукові та клінічні аспекти лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) у діагностиці стану мікроциркуляторного русла при цукровому діабеті (ЦД). ЛДФ — неінвазивний кількісний метод оцінки мікроциркуляції. Його можливості включають аналіз мікроциркуляторних ритмів і функціональне тестування з різними видами провокаційних проб, що забезпечує дослідження стану регуляторних механізмів мікроциркуляції. Труднощі вивчення мікроциркуляції зумовлені дуже малими розмірами мікросудин. Профілактика та лікування різних порушень мікроциркуляції є однією з найважливіших проблем медичної практики. Результати деяких досліджень свідчать про те, що порушення мікроциркуляції не тільки є патогенетичною ланкою в розвитку ускладнень, а й спостерігаються в пацієнтів із ранніми порушеннями вуглеводного обміну і можуть передувати маніфестації ЦД. Використання ЛДФ у наукових дослідженнях дозволить виявити характерні для ЦД зміни функціонування мікроциркуляторного русла. Можливість проведення неінвазивної кількісної оцінки стану мікроциркуляторного кровотоку в реальному часі та відносна простота використання пояснюють високу популярність ЛДФ у наукових дослідженнях та роблять цей метод перспективним для застосування в клінічній практиці. Даний метод може мати важливе діагностичне значення для дослідження стану різних рівнів регуляції мікроциркуляторного русла та динамічного спостереження й контролю ефективності лікування, що призначається. Комплексне застосування ЛДФ щодо виявлення ризику розвитку синдрому діабетичної стопи дозволить персоналізувати терапію цукрового діабету. Даний метод є найбільш перспективним при вивченні мікроциркуляції в рамках ранньої діагностики ЦД та його ускладнень, уточненні ризику розвитку ускладнень, моніторингу ефективності лікування. Розробка оптимальних методик оцінки мікроциркуляції є передумовою подальших досліджень.

Ключові слова: мікроциркуляція; лазерна доплерівська флоуметрія; цукровий діабет

Вступ

На сьогодні поширення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу набуло пандемічного характеру [1, 2]. Дане захворювання належить до однієї з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності і має глобальний характер, що пов'язано зі значною його поширеністю та з тенденцією до подальшого збільшення хворих на ЦД [3].

Згідно з даними, опублікованими в Атласі Міжнародної діабетичної федерації (IDF), 537 мільйонів дорослих осіб зараз живуть із ЦД. Якщо необхідних заходів щодо боротьби з пандемією не буде вжито, до 2030 року налічуватиметься 643 мільйони осіб із ЦД. До 2045 року ця кількість становитиме більше як 700 мільйонів [4].

ЦД — захворювання, що найбільш загрозливе своїми ускладненнями. Синдром діабетичної стопи (СДС) та патології нижніх кінцівок уражають від 40 до 60 мільйонів осіб із ЦД у всьому світі [5, 6]. Хворі на діабет мають ризик ампутацій, що може бути більше ніж у 25 разів вищим, ніж в осіб без ЦД [7].

Однак при комплексному лікуванні можна запобігти значній частині ампутацій, пов'язаних із ЦД. Тому на сьогодні стратегічним напрямком системи охорони здоров'я кожної країни є не лише лікування, але й рання діагностика і профілактика ускладнень діабету з метою збереження здоров'я населення, покращення якості життя і, відповідно, економічного розвитку [8].

У патогенезі ускладнень ЦД важливу роль відіграють системні мікроциркуляторні порушення [9, 10]. Вони призводять до розвитку мікроангіопатії та нейропатії через первинне ураження судин, що беруть участь у кровопостачанні периферичних відділів нервової системи. На сьогодні менше ніж третина лікарів розпізнають ознаки периферичної нейропатії, пов'язаної з ЦД. Несвоєчасна діагностика значною мірою сприяє високій захворюваності, інвалідизації та смертності [11, 12].

Рутинною процедурою, що дозволяє охарактеризувати стан мікроциркуляції, є огляд очного дна офтальмологом. Це метод суб'єктивний, що виявляє мікроциркуляторні зміни вже після маніфестації ускладнень, не дозволяючи проводити їх ранню діагностику [13], що в результаті не дає повною мірою реалізувати можливості оцінки мікроциркуляції в пацієнтів для більш ефективного контролю захворювання [14].

Альтернативною локалізацією для оцінки стану мікроциркуляторної сітки може бути найдоступніший для цього орган — шкіра [15]. Існує безліч методів оцінки шкірного кровотоку: відеокapілароскопія, оптична когерентна томографія, лазерна доплерівська візуалізація та ін. [16].

Метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) виділяється серед інших методів можливістю неінвазивно проводити тести з різними видами функціональних впливів, є відносно недорогим та простим у використанні, що зумовлює високий інтерес [17–19].

Метою даної статті є вивчення досвіду застосування лазерної доплерівської флоуметрії в клінічній практиці як методу дослідження стану мікроциркуляторного русла у хворих на цукровий діабет.

Результати та обговорення

Інтерес до дослідження мікросудинного русла системи кровообігу обумовлений значною роллю капілярів у здійсненні основних процесів життєдіяльності організму, трофічному забезпеченні органів та їх безпосередньою участю в тканинному та клітинному диханні [20, 21]. Система мікроциркуляції — одна з тих важливих систем, у яких різні хвороби виявляються на ранніх стадіях. Від узгодженої роботи серця, великих кровоносних магістралей та судин мікроциркуляції загалом залежать здоров'я та тривалість життя людини [22].

Неінвазивні методи мають низку переваг: вони більш доступні, здійснюються з мінімальними витратами часу, не мають протипоказань до дослідження, дають чітко виражений результат, дослідження можуть широко застосовуватися в клініці, одержані показники можуть бути використані в діагностиці та вплинути на тактику лікування, зменшити термін перебування в клініці [23].

Перше використання ЛДФ для оцінки мікроциркуляції крові датується 1972 роком, коли С. Riva і співавт. виміряли перфузію сітківки кролика [24]. У медичній практиці метод уперше був застосований у 1980-х роках. У 1982 р. J.E. Damber та співавт. провели велику роботу з адаптації методу для вимірювання шкірної мікроциркуляції крові [25].

Принцип роботи ЛДФ полягає в зондуванні тканини лазерним випромінюванням, реєстрації відбитого сигналу й аналізі доплерівського зсуву частоти випромінювання, що відбувається і розсіюється при взаємодії

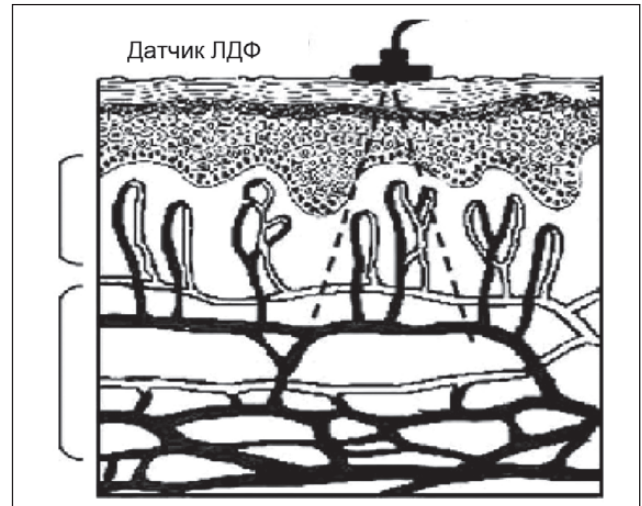


Рисунок 1. Схема оптичного зондування тканини апаратом лазерної доплерівської флоуметрії

з рухомими еритроцитами. Аналізована глибина тканини становить у середньому близько 1 мм (рис. 1). Цей шар може містити, залежно від типу тканини, такі ланки мікроциркуляторного русла: артеріоли, термінальні артеріоли, капіляри, посткапілярні венули, венули та артеріоловенулярні анастомози [26].

Метод дозволяє неінвазивно вимірювати мікроциркуляцію в різних локалізаціях: шкірі, слизових оболонках. Аналізований кінцевий параметр називають перфузією. Він вимірюється у відносних або перфузійних одиницях і прямо пропорційний кількості еритроцитів та їх середній швидкості. Найпростішим способом дослідження кровотоку за допомогою ЛДФ є реєстрація базової перфузії [27]. Рівень перфузії відмічається приладом у реальному часі, після чого формується графік тимчасової залежності перфузії — ЛДФ-грама. Рутинний аналіз ЛДФ-грами полягає в розрахунку середнього значення, середньоквадратичного відхилення та коефіцієнта варіації перфузії за певний період часу [28].

За результатами оцінки ЛДФ визначається тип кровотоку, відповідно до якого можна встановити наявність або відсутність ураження ендотелію та дати оцінку ефективності призначеної терапії [29]: 1. Нормотонічний. 2. Спаситичний (підвищення тонуусу мікросудин і зниження притоку крові в мікроциркуляторне русло за рахунок спазму прекапілярних сфінктерів). 3. Гіперемічний (збільшення притоку крові в систему мікроциркуляторного русла, що пов'язано з дилатацією мікросудин). 4. Застійно-стазичний (при парезі судин притоку і порушенні відтоку на рівні капілярної і посткапілярної ланки) (рис. 2).

Разом із вимірюванням базового рівня перфузії для вивчення шкірної мікроциркуляції крові за допомогою ЛДФ застосовуються різні функціональні проби. Вони дозволяють підвищити інформативність дослідження за допомогою оцінки додаткового залучення регуляторних механізмів у вигляді зовнішніх стимулів. Однією з найчастіше використовуваних функціональних проб є оклюзійна проба [23]. Мета проби полягає в тимчасовій оклюзії кровотоку (за допомогою нагнітання тиску в манжеті сфігмоманометра до супрасистолічних значень) на верхній або нижній

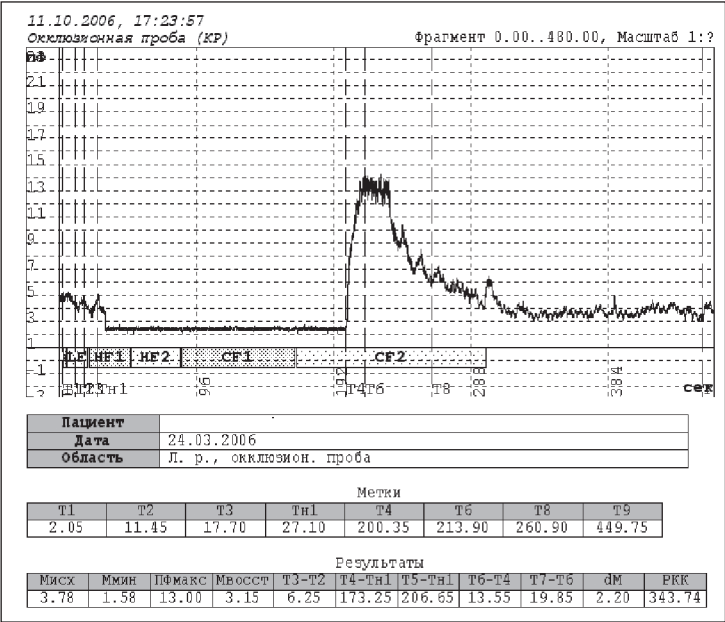


Рисунок 2. Нормоциркуляторный тип микроциркуляції

кінцівці з подальшою реєстрацією постоклюзійної реактивної гіперемії. Тривалість оклюзії може становити від однієї до п'яти хвилин, величина тиску, що нагнітається, перебуває в межах від рівня на 40 мм рт.ст. вище систолічного до фіксованого значення 300 мм рт.ст. [23]. Способи обробки результатів також можуть відрізнятися: дослідники аналізують максимальні, середні, відносні значення постоклюзійної гіперемії, розраховують площу під графіком та ін. [30]. Попри велику кількість робіт із застосуванням даної проби, зіставлення результатів досліджень утруднене через відсутність стандартизації вимірювань.

Іншими пробами, що часто використовуються, є температурна, дихальна і фармакологічна. Методики їх проведення значно варіюють у різних дослідженнях [23]. При використанні фармакологічних проб на результат вимірювань впливають фактори, що визначають ефективність іонофорезу: тривалість процедури, рН розчину та його концентрація, властивості розчинника, товщина шкірних покривів, їх електрична опірність, щільність розташування

сальних, потових залоз та інтенсивність їх активності, а також низка інших параметрів.

На медичному ринку представлені контактні (рис. 3, 4) і безконтактні (системи, що сканують) флоуметри з передачею даних на комп'ютер, телефон і відповідний пристрій лікаря.

Мітохондріальний стрес — основний медіатор нейродегенерації при ЦД. Високий рівень глюкози в тканинах обумовлює накопичення в мітохондріях відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН). Дисбаланс редокс-системи (порушення співвідношення НАДН та окисненого нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД)), окисний стрес (утворення вільних радикалів) та мітохондріальний стрес також беруть участь у пошкодженні тканин при ЦД. Поліолсорбітоловий шлях обміну активується гіперглікемією. Тривала гіперглікемія токсична для макро- та мікросудинної системи, цей феномен відомий як глюкозотоксичність. Динаміку коферментів енергетичного метаболізму — флавінаденіндинуклеотиду та НАДН та порушення окисного метаболізму

можна досліджувати за допомогою лазерної флуоресцентної спектроскопії (ЛФС) [32, 33]. Незаперечний потенціал комбінованої, одночасної оцінки доставки крові в систему мікроциркуляції методом ЛДФ та окисного метаболізму з біомаркерів-коферментів тканини способом ЛФС. Поєднання зазначених методів діагностики в діабетології дозволяє оцінити ризик розвитку СДС [34, 35].

Підсумовуючи наведені дані, слід зазначити, що такі переваги ЛДФ, як неінвазивність, можливість кількісної оцінки стану мікроциркуляції, використання функціональних проб для визначення різних регуляторних механізмів, зробили цей метод одним із найпоширеніших способів оцінки мікроциркуляції (рис. 5). Значна частина наукових публікацій на тему ЛДФ пов'язана з вивченням мікроциркуляції при ЦД, артеріальній гіпертензії, опіках, а також станах, що характеризуються порушеннями реології крові та гемостазу. Попри велику кількість робіт у цій галузі, порівняння результатів окремих досліджень, а тим більше впровадження цих результатів у клінічну



Рисунок 3. Портативні лазерні флоуметри

практику ускладнюються низкою метрологічних та методологічних аспектів: відсутністю стандартизації проб, методик реєстрації даних, конструктивними відмінностями приладів для вимірювання та ін. [29].

ЛДФ є найбільш перспективним методом при вивченні мікроциркуляції в рамках ранньої діагностики ЦД та його ускладнень, уточненні ризику розвитку ускладнень, моніторингу ефективності лікування.

Результати наукових досліджень, проведених із застосуванням ЛДФ, дозволяють говорити про те, що метод дає можливість виявляти притаманні хворим на ЦД зміни мікроциркуляції, такі як порушення ендотеліальної функції та нервової регуляції судинного тонуусу в різних проявах. ЛДФ також продемонструвала здатність визначати особливості мікроциркуляції в осіб із ранніми порушеннями вуглеводного обміну та високим

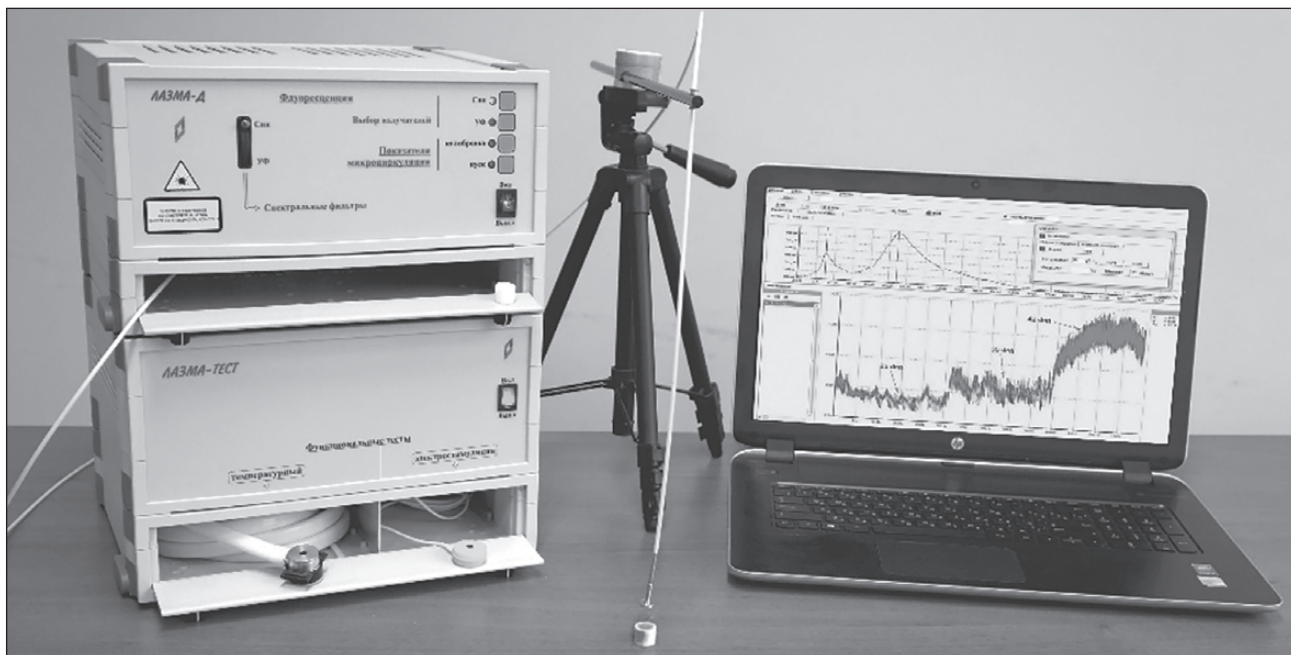


Рисунок 4. Лазерний діагностичний апарат

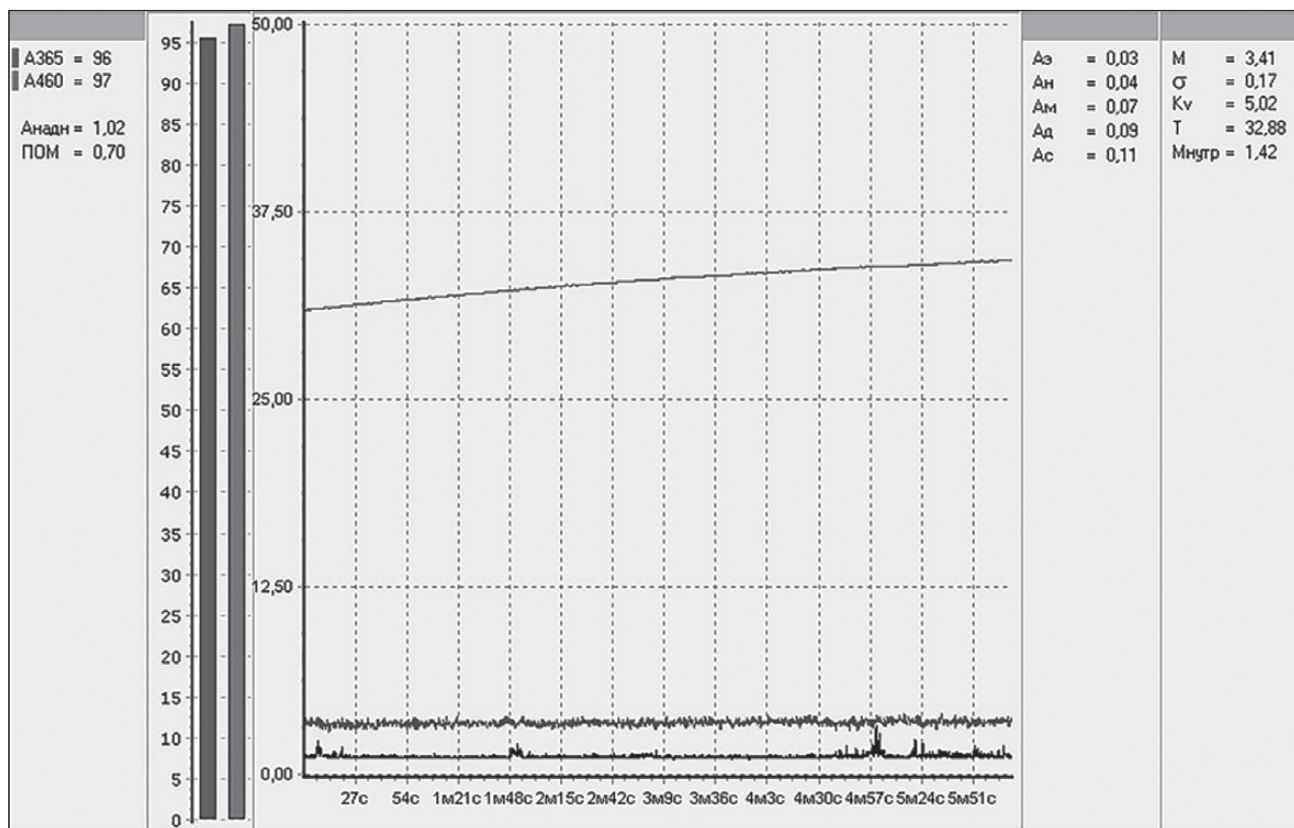


Рисунок 5. Протокол дослідження

ризиком розвитку ЦД. Можливо, у майбутньому стане можливим перейти від суто наукового використання методу до його практичного застосування в клініці для діагностики порушень у конкретного пацієнта.

Більшість пацієнтів із ЦД не мають інформації щодо розвитку в них ускладнень ЦД, і тому ця когорта пацієнтів потребує постійного обстеження і виявлення уражень на ранній стадії.

Висновки

Можливість проведення неінвазивної кількісної оцінки стану мікроциркуляторного кровотоку в реальному часі та відносна простота використання пояснюють високу популярність ЛДФ у наукових дослідженнях та роблять цей метод перспективним для застосування в клінічній практиці. Даний метод може мати важливе діагностичне значення для дослідження стану різних рівнів регуляції мікроциркуляторного русла та динамічного спостереження за контролем ефективності лікування, що призначається. Комплексне застосування ЛДФ та ЛФС щодо виявлення ризику розвитку синдрому діабетичної стопи дозволить персоніфікувати терапію цукрового діабету. Розробка оптимальних оціночних методик мікроциркуляції є перспективою подальших досліджень.

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

Список літератури

1. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020 Mar. 10(1). 107–111. doi: 10.2991/jege.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
2. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 Feb. 14(2). 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
3. Lin X., Xu Y., Pan X., Xu J., Ding Y., Sun X., Song X., Ren Y., Shan P.F. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci. Rep.* 2020, Sep 8. 10(1). 14790. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S. et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019 Nov. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
5. Khan A., Junaid N. Prevalence of diabetic foot syndrome amongst population with type 2 diabetes in Pakistan in primary care settings. *J. Pak. Med. Assoc.* 2017 Dec. 67(12). 1818–1824. PMID: 29256523.
6. Zhang P., Lu J., Jing Y., Tang S., Zhu D., Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017 Mar. 49(2). 106–116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932. Epub 2016, Nov 3. PMID: 27585063.
7. Paisey R.B., Abbott A., Levenson R., Harrington A., Browne D., Moore J., Bamford M., Roe M. South-West Cardiovascular Strategic Clinical Network peer diabetic foot service review team. *Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England. Diabet. Med.* 2018 Jan. 35(1). 53–62. doi: 10.1111/dme.13512.
8. Thomas E. Preventing amputation in adults with diabetes: identifying the risks. *Nurs. Stand.* 2015, Jun 3. 29(40). 49–58. doi: 10.7748/ns.29.40.49.e9708. PMID: 26036406.
9. Strain W.D., Paldanius P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, Apr 18. 17(1). 57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.
10. Herdade A.S., Silva I.M., Calado Á., Saldanha C., Nguyen N.H., Hou I., Castanho M., Roy S. Effects of Diabetes on Microcirculation and Leukostasis in Retinal and Non-Ocular Tissues: Implications for Diabetic Retinopathy. *Biomolecules.* 2020, Nov 21. 10(11). 1583. doi: 10.3390/biom10111583.
11. Sun P.C., Kuo C.D., Chi L.Y., Lin H.D., Wei S.H., Chen C.S. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013 May. 10(3). 270–6. doi: 10.1177/1479164112465443.
12. Tomešová J., Gruberová J., Lacigova S., Cechurova D., Janekovec Z., Rusavy Z. Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. *Diabetes Technol. Ther.* 2013 Nov. 15(11). 968–75. doi: 10.1089/dia.2013.0083.
13. Herdade A.S., Silva I.M., Calado Á., Saldanha C., Nguyen N.H., Hou I., Castanho M., Roy S. Effects of Diabetes on Microcirculation and Leukostasis in Retinal and Non-Ocular Tissues: Implications for Diabetic Retinopathy. *Biomolecules.* 2020, Nov 21. 10(11). 1583. doi: 10.3390/biom10111583.
14. Cankurtaran V., Inanc M., Tekin K., Turgut F. Retinal Microcirculation in Predicting Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *Ophthalmologica.* 2020. 243(4). 271–279. doi: 10.1159/000504943.
15. Santesson P., Lins P.E., Kalani M., Adamson U., Lelic I., von Wendt G., Fagrell B., Jörneskog G. Skin microvascular function in patients with type 1 diabetes: An observational study from the onset of diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2017 May. 14(3). 191–199. doi: 10.1177/1479164117694463.
16. Neubauer-Geryk J., Kozera G.M., Wolnik B., Szczyrba S., Nyka W.M., Bieniaszewski L. Decreased reactivity of skin microcirculation in response to L-arginine in later-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Apr. 36(4). 950–6. doi: 10.2337/dc12-0320.
17. Sander S.V. Comparative characteristics of laser photoplethysmography and laser doppler flowmetry for testing of foot blood supply. *Clinical Anatomy and Operative Surgery.* 2017. 16(2). 94–97. doi: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.53. (in Ukrainian).
18. Zegarra-Parodi R., Snider E.J., Park P.Y., Degenhardt B.F. Laser Doppler flowmetry in manual medicine research. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2014 Dec. 114(12). 908–17. doi: 10.7556/jaoa.2014.178. PMID: 25429081.
19. Rajan V., Varghese B., van Leeuwen T.G., Steenbergen W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci.* 2009 Mar. 24(2). 269–83. doi: 10.1007/s10103-007-0524-0.
20. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif.* 2020. 49(1–2). 143–150. doi: 10.1159/000503775.
21. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit. Care.* 2016, Oct 21. 20(1). 319. doi: 10.1186/s13054-016-1485-0.

22. Vaghefi E., Donaldson P.J. The lens internal microcirculation system delivers solutes to the lens core faster than would be predicted by passive diffusion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018, Nov 1. 315(5). 994-1002. doi: 10.1152/ajpregu.00180.2018.
23. Kulikov D., Glazkov A., Dreval A., Kovaleva Y., Rogatkin D., Kulikov A., Molochkov A. Approaches to improve the predictive value of laser Doppler flowmetry in detection of microcirculation disorders in diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2018. 70(2). 173-179. doi: 10.3233/CH-170294. PMID: 29710677.
24. Riva C., Ross B., Benedek G.B. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest. Ophthalmol.* 1972 Nov. 11(11). 936-44. PMID: 4634958.
25. Damber J.E., Lindahl O., Selstam G., Tenland T. Testicular blood flow measured with a laser Doppler flowmeter: acute effects of catecholamines. *Acta Physiol. Scand.* 1982 Jun. 115(2). 209-15. doi: 10.1111/j.1748-1716.1982.tb07067.x. PMID: 6958177.
26. Omarjee L., Larralde A., Jaquinandi V., Stivalet O., Mahe G. Performance of noninvasive laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast imaging methods in diagnosis of Buerger disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct. 97(43). e12979. doi: 10.1097/MD.00000000000012979.
27. Haj-Hosseini N., Richter J.C.O., Milos P., Hallbeck M., Wårdell K. 5-ALA fluorescence and laser Doppler flowmetry for guidance in a stereotactic brain tumor biopsy. *Biomed. Opt. Express*. 2018, Apr 20. 9(5). 2284-2296. doi: 10.1364/BOE.9.002284.
28. Neubauer-Geryk J., Hoffmann M., Wielicka M., Piec K., Kozera G., Brzeziński M., Bieniaszewski L. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 1. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2019 Jun. 36(3). 247-254. doi: 10.5114/ada.2019.83656.
29. Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Laser doppler flowmetry in assessment of specifics of skin microhemocirculation in hypertensive patients and in its comorbidity with 2 type diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2015. 12. 20-26. (In Russian) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-20-26>.
30. Lal C., Unni S.N. Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals: a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2015 Jun. 53(6). 557-66. doi: 10.1007/s11517-015-1266-y.
31. Fernyhough P., McGavock J. Mechanisms of disease: Mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014. 126. 353-77. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00027-8. PMID: 25410234.
32. Makmatov-Rys M., Raznitsyna I., Chursinova Y., Mosalskaya D., Rogatkin D., Zulkarnaev A., Molochkov A., Kulikov D. Perspectives on using laser fluorescence spectroscopy in chronological skin ageing assessment. *Acta Dermatovenereol. Alp. Pannonica Adriat.* 2020 Jun. 29(2). 77-79. PMID: 32566955.
33. Viktoriya A., Irina R., Anastasiia G., Alexey G., Mikhail M.R., Eleonora B., Yuliya C. et al. Laser fluorescence spectroscopy in predicting the formation of a keloid scar: preliminary results and the role of lipopigments. *Biomed. Opt. Express*. 2020, Mar 2. 11(4). 1742-1751. doi: 10.1364/BOE.386029. PMID: 32341844; PMCID: PMC7173908.
34. Nijenhuis-Rosien L., Kleefstra N., van Dijk P.R., Wolfhagen M.J.H.M., Groenier K.H., Bilo H.J.G., Landman G.W.D. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot ulcers: a randomized, quadruple-blind, sham-controlled trial (LASER-1). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019 Nov. 33(11). 2143-2150. doi: 10.1111/jdv.15601.
35. Huang J., Chen J., Xiong S., Huang J., Liu Z. The effect of low-level laser therapy on diabetic foot ulcers: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. Wound J.* 2021 Dec. 18(6). 763-776. doi: 10.1111/iwj.13577.

Отримано/Received 11.11.2021

Рецензовано/Revised 26.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2021 ■

Information about authors

Zlatošlava Shaienko, PhD, assistant of the department of endocrinology with pediatric infectious diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: Zlatošlagonenko@gmail.com, contact phone: +38(050) 033-33-92; <https://orcid.org/0000-0002-8718-7589>.

Oleksiy Ligonenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6700-2882>.

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.

Z.O. Shaienko, O.V. Ligonenko

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Prospects for the use of laser Doppler flowmetry to assess cutaneous blood microcirculation in diabetes mellitus

Abstract. The article considers the scientific and clinical aspects of laser Doppler flowmetry (LDF) in the diagnosis of the state of the microcirculatory bed in diabetes mellitus. LDF is a non-invasive quantitative method of microcirculation assessment; its capabilities include the analysis of microcirculatory rhythms and functional testing with different types of provocation tests, which provides a study of the state of regulatory mechanisms of microcirculation. The difficulties with studying the microcirculation are caused by the very small size of microvessels. The prevention and treatment of various microcirculatory disorders is one of the most important problems in medical practice. The findings of some studies suggest that microcirculatory disorders are not only a pathogenetic link in the development of complications, but are also observed in patients with early disorders of carbohydrate metabolism and may precede the manifestation of diabetes mellitus. The use of LDF in scientific researches will make it possible to reveal changes in microcirculatory bed functioning that are characteristic of diabetes mellitus.

The possibility of non-invasive quantitative assessment of the state of microcirculatory blood flow in real time and the relative ease of use explains the high popularity of LDF in scientific researches and makes this method promising for use in clinical practice. This method can be of important diagnostic value for the study of the state of different levels of regulation of the microcirculatory tract and dynamic monitoring of the effectiveness of the prescribed treatment. Combined use of LDF to identify the risk of developing diabetic foot syndrome will allow to personify the treatment of diabetes. Among the most promising points of application should be noted the study of microcirculation in the early diagnosis of diabetes and its complications, clarifying the risk of complications, monitoring the effectiveness of treatment. The development of optimal evaluation methods of microcirculation is a prospect for further research.

Keywords: microcirculation; laser Doppler flowmetry; diabetes mellitus

Абсорбція левотироксину: які фактори впливають?

Закінчення. Початок див. на суперобкладинці

Резюме. У статті розглядаються фактори, що перешкоджають абсорбції левотироксину в організмі людини. Зокрема, це деякі продукти харчування, у тому числі кава еспресо, харчові волокна, а також низка захворювань шлунково-кишкового тракту, наприклад целиакія, запальні захворювання кишечника, що викликають синдром мальабсорбції, непереносимість лактози, інфекція *Helicobacter pylori* та атрофічний гастрит. Крім того, згідно з результатами досліджень, на абсорбцію левотироксину впливають деякі лікарські засоби, що широко використовуються в клінічній практиці, такі як секвестранти жовчних кислот, сульфат заліза, сульфат, карбонат кальцію, алюмінійвмісні антациди, фосфат-біндери, ралоксифен та інгібітори протонної помпи.

Ключові слова: абсорбція тироксину; препарати, що перешкоджають абсорбції; левотироксин; мальабсорбція; гіпотиреоз

Розлади шлунково-кишкового тракту

На біодоступність левотироксину можуть впливати як порушення мальабсорбції, так і стани, що знижують кислотність шлунка. Було описано підвищення рівня ТТГ у сироватці крові в пацієнтів із целиакією і запальними захворюваннями кишечника при прийомі тироксину в дозах, які раніше нормалізували в них рівень ТТГ. Ці дані свідчать про те, що наявність мальабсорбції може знизити біодоступність левотироксину. Ще більш виражений цей зв'язок у разі целиакії. Недавнє дослідження показало аналогічне явище в пацієнтів з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) й атрофічним гастритом — обидві ці патології погіршують кислотність шлунка.

Целиакія

У літературі наведені численні випадки порушення всмоктування левотироксину в пацієнтів із целиакією. Наприклад, D'Esteve-Bonetti та співавт. повідомляли [17] про відсутність змін показника ТТГ у відповідь на збільшення дози левотироксину у 68-річної пацієнтки після тиреоїдектомії, при обстеженні якої діагностували целиакію. Після введення обмежень у харчуванні рівень ТТГ у сироватці крові пацієнтки покращився. Подібні випадки були зареєстровані в пацієнтів зі стійким гіпотиреозом і прихованими симптомами целиакії, включно з втратою ваги, порушенням електролітного балансу, анемією та остеопенією [18, 19]. У всіх цих випадках перехід на безглютенову діету спричинив необхідність зниження дози левотироксину.

McDermott і співавт. повідомили про випадок, коли резистентний гіпотиреоз виявився єдиним основним проявом целиакії [20]. 58-річна жінка була направлена

на обстеження через симптоми втоми й непереносимості холоду. Рівень ТТГ у сироватці крові становив понад 100/мкл (нормальний діапазон: 0,6–4,3), а мікросомальні антитіла щитоподібної залози були позитивними, що підтверджує аутоімунний гіпотиреоз. Аналізи крові, включно з гемоглобіном, електролітами й альбуміном, були в межах норми, і пацієнтка заперечувала наявність будь-яких шлунково-кишкових симптомів в анамнезі. Після початку лікування левотироксином симптоми зменшилися, але рівень ТТГ у сироватці крові продовжував підвищуватися, незважаючи на підвищення дози левотироксину. Обстеження на предмет порушення абсорбції левотироксину виявило целиакію, що було підтверджено біопсією дванадцятипалої кишки. Після призначення безглютенової дієти потреба в левотироксині в даній пацієнтки помітно зменшилася.

Целиакія часто зустрічається разом з аутоімунним захворюванням щитоподібної залози. Оскільки симптоми целиакії часто є невираженими, багато авторів пропонують проводити скринінг на антигліадинові антитіла в пацієнтів з гіпотиреозом, яким потрібне призначення доз левотироксину, що перевищують стандартні.

Непереносимість лактози

Повідомлялося про випадок порушення всмоктування левотироксину на фоні непереносимості лактози [21] у 55-річної жінки з первинним гіпотиреозом і стійко підвищеним рівнем ТТГ. У неї були симптоми гіпотиреозу й легкі шлунково-кишкові симптоми, що полягали в спорадичних епізодах водянистої діареї протягом останніх 7–8 років. Протягом 8-місячного періоду після діагностики гіпотиреозу дозу левоти-

роксину пацієнтці було збільшено до 900 $\mu\text{г}$, а також було проведено дослідження трийодтироніну (T_3), але рівень ТТГ не нормалізувався. Обстеження на наявність мальабсорбції виявило аномальний тест на всмоктування лактози, що вказує на непереносимість лактози. Після цього пацієнтці вводили левотироксин внутрішньовенно, і рівень вільного T_4 і вільного T_3 нормалізувався. У подальшому пацієнтці призначено безлактозну форму левотироксину (150 $\mu\text{г}$ на добу) і дієту з обмеженим вмістом лактози. Через 3 місяці спостереження показники функції щитоподібної залози пацієнтки були в межах норми, а симптоми захворювання зникли.

***Helicobacter pylori* та хронічний гастрит**

Додатково підкреслюючи важливість кислотності шлунка для абсорбції левотироксину, Centanni та співавт. продемонстрували зменшення пригнічення ТТГ у пацієнтів з інфекцією *H.pylori* та атрофічним гастритом тіла шлунка [22]. При інфекції *H.pylori* продукція уреаз бактерією нейтралізує рН шлунка. У дослідженні «випадок — контроль» брали участь пацієнти з нетоксичним багатовузловим зобом і клінічними ознаками порушення секреції шлункової кислоти. За допомогою лабораторних і гістологічних досліджень у 53 пацієнтів було діагностовано інфекцію *H.pylori*, у 60 пацієнтів — атрофічний гастрит, у 31 з яких також була супутня інфекція *H.pylori*. Учасникам дослідження призначали тироксин, починаючи з 50 $\mu\text{г}$ на добу і збільшуючи до підтримання рівня ТТГ у сироватці крові 0,05–0,20 мМО/л. Функцію щитоподібної залози й потребу в корекції добової дози левотироксину контролювали протягом щонайменше 30 місяців. Порівняно з контрольною групою в пацієнтів з інфекцією *H.pylori* дози левотироксину необхідно було збільшити на 22 %, а в пацієнтів з атрофічним гастритом — на 27 % ($p < 0,001$). Пацієнти, які мали інфекцію *H.pylori* й атрофічний гастрит, потребували ще більшого підвищення дози — до 34 % ($p < 0,001$). Додаткові дані, що підтверджують асоціацію порушень абсорбції тироксину з інфекцією *H.pylori*, були також отримані в 11 пацієнтів, у яких під час дослідження інфекція *H.pylori* була діагностована вперше. Ці пацієнти спочатку входили до контрольної групи й досягли пригнічення рівня ТТГ (середній рівень ТТГ 0,11 мМО/л) при застосуванні середньої добової дози левотироксину 1,56 $\mu\text{г}/\text{кг}$. З розвитком інфекції *H.pylori* у всіх цих пацієнтів спостерігалось підвищення рівня ТТГ у сироватці крові (медіана 1,35 мМО/л). Після успішного лікування інфекції *H.pylori* сироваткові рівні ТТГ у всіх пацієнтів знов знизилися (медіана 0,12/мкл) при прийомі дещо вищої середньої дози левотироксину (1,7 $\mu\text{г}/\text{кг}$ на добу).

Фармацевтичні препарати

Деякі пероральні лікарські засоби, що широко призначаються, змінюють біодоступність левотироксину. Багато з них перешкоджають всмоктуванню левотироксину шляхом утворення з ним нерозчинного комплексу або такого, що не абсорбується.

Секвестранти жовчних кислот

Встановлено, що на абсорбцію левотироксину впливають деякі секвестранти жовчних кислот. Наприклад, у дослідженнях на щурах було продемонстровано цей ефект у разі застосування коlestиполу, але він не доведений у дослідженнях на людях [23]. Northcutt на прикладі кількох експериментів з холестираміном продемонстрував два випадки прогресуючого гіпотиреозу, асоційованого з лікуванням цим препаратом [24]. Дослідження *in vitro*, проведені при рН 1,0 і 9,0, показали, що 50 мг холестираміну зв'язують щонайменше 3000 $\mu\text{г}$ левотироксину. Вивчаючи транспортування тироксину на зразках кишечника шурів, автори продемонстрували, що в присутності холестираміну через стінку кишечника проходить лише 2,3 % T^{131} -тироксину порівняно з 74 % без холестираміну. Нарешті, на прикладі п'яти здорових добровольців зроблено висновок, що для досягнення майже нормального всмоктування левотироксину необхідний інтервал не менше ніж 4–5 годин між прийомом тироксину й холестираміну.

Weitzman та співавт. вивчали вплив колесевелама гідрохлориду на всмоктування левотироксину в шести здорових пацієнтів [25]. Досліджували 6-годинну фармакокінетику препаратів у разі прийому 1 мг левотироксину окремо або з додаванням 3,75 г колесевелама. Одночасне застосування левотироксину з колесевеламам вірогідно зменшило підвищений рівень T_4 у сироватці крові, а також АУС всмоктування T_4 . Автори показали, що одночасне застосування зменшувало всмоктування левотироксину на 96 %. Це значно більше, ніж зазначене в інструкції до препарату від виробника зниження абсорбції на 22 % при одночасному застосуванні левотироксину 0,6 мг і колесевелама 3,75 г [26]. Виробник рекомендує інтервал у 4 години між прийомом левотироксину й колесевелама, хоча, як підтверджено в окремих дослідженнях, оптимальний період не встановлений.

Сульфат заліза

Campbell і співавт. уперше провели дослідження для оцінки ефекту одночасного прийому сульфату заліза й левотироксину [27], у якому 14 пацієнтів зі стійким первинним гіпотиреозом протягом 12 тижнів приймали 300 мг сульфату заліза одночасно з добовою дозою левотироксину. Середній рівень ТТГ у сироватці підвищився з $1,6 \pm 0,4$ мМО/л до $5,4 \pm 2,8$ мМО/л ($p < 0,01$). Вірогідного зниження індексу вільного T_4 у сироватці крові (з $50,3 \pm 1,8$ пмоль/л до $47,6 \pm 2,6$ пмоль/л; $p = 0,12$) або загального сироваткового T_4 (з 135 ± 22 нмоль/л до 127 ± 29 нмоль/л; $p = 0,16$) не спостерігалось. Автори пояснили, що ця розбіжність у рівнях гормонів щитоподібної залози може відображати ендогенну продукцію, стимульовану підвищеним рівнем ТТГ у пацієнтів із залишковою функцією щитоподібної залози. Спектрофотометричні експерименти *in vitro* продемонстрували зв'язування Fe^{3+} з трьома молекулами T_4 з утворенням нерозчинного комплексу, який може бути основою взаємодії *in vivo*. Shakir та співавт. також

відзначили таку взаємодію у вагітної 29-річної жінки з первинним гіпотиреозом, якій у різні моменти в післяпологовому періоді вводили препарати заліза [28]. Пацієнтці було рекомендовано розділити прийом левотироксину й сульфату заліза інтервалом у принаймні 4–6 годин. Однак у двох випадках, коли пацієнти відокремлювали прийом препаратів заліза від прийому левотироксину, спостерігалися підвищення сироваткового ТТГ і низький рівень тироксину, що вимагало збільшення доз левотироксину. Хоча відомо, що вагітність пов'язана з підвищеною потребою в гормонах щитоподібної залози, навряд чи це було причиною погіршення гіпотиреозу в даних випадках, оскільки один із цих випадків стався в післяпологовому періоді. До осіб з найбільшою схильністю до взаємодії левотироксину з препаратами заліза належать пацієнти літнього віку, жінки під час менструації і вагітні жінки, і автори рекомендують додатковий моніторинг, якщо у цих пацієнтів планується одночасна терапія левотироксином і сульфатом заліза.

Сукральфат

Сукральфат, алюмінієва сіль сульфату сахарози, використовується для лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, гастриту та рефлюксної хвороби. Оскільки він не всмоктується, вважається, що він перешкоджає інтралюмінальному транспорту гормонів щитоподібної залози. Sherman і співавт. повідомили про випадок резистентного гіпотиреозу в 46-річної жінки, у якої підвищений рівень ТТГ корелював з терапією сукральфатом і змінився після припинення його прийому [29]. Автори також провели фармакокінетичне дослідження, у якому п'ять здорових добровольців приймали: (1) левотироксин 1000 $\mu\text{г}$; (2) сукральфат 1 г кожні 6 год 4 рази, при цьому разом із останньою дозою одночасно прийняли 1000 $\mu\text{г}$ левотироксину, і (3) сукральфат 2 г кожні 12 год із застосуванням левотироксину через 8 годин після останньої дози сукральфату. У результаті одночасний прийом двох препаратів знижував середню пікову абсорбцію T_4 до 225 $\mu\text{г}$ порівняно з 796 $\mu\text{г}$ у разі прийому лише левотироксину ($p = 0,0029$). Пікове поглинання також було відкладено до 300 хв порівняно з 180 хв без сукральфату. Коли між прийомом ліків був інтервал 8 годин, пік абсорбції гормону й час до настання піку істотно не відрізнялися від контрольних значень. Ці клінічні спостереження можна пояснити зв'язуванням тироксину *in vitro* сукральфатом, що було продемонстровано в дослідженнях зв'язування, проведених Navrankova та Lahaie [30]. Ця взаємодія була вірогідною, оскільки вона зберігалася, незважаючи на додавання великої кількості левотироксину для конкуренції зі зв'язуванням.

Ці результати не були відтворені в сліпому перехресному дослідженні дев'яти пацієнтів з первинним гіпотиреозом, які приймали замісну терапію [31]. Учасники дослідження були рандомізовані для прийому левотироксину з плацебо або сукральфатом (1 г кожні 6 год). Перший досліджуваний препарат приймали протягом 4 тижнів, його прийом припинили на 2 тижні, а потім другий препарат призначали ще на 4 тижні. Лікуван-

ня сукральфатом дещо знижувало індекс сироваткового T_4 з $9,0 \pm 0,3$ $\mu\text{г}/\text{дл}$ до $7,4 \pm 0,8$ $\mu\text{г}/\text{дл}$ ($p = 0,038$), але несуттєво підвищувало сироваткові значення ТТГ. Хоча автори визнали необхідність моніторингу через зниження індексу вільного T_4 у сироватці крові, вони дійшли висновку, що взаємодія сукральфату й левотироксину є невірогідною.

Алюмінійвмісні антациди

Подібно до сукральфату алюмінійвмісні антациди також обмежують всмоктування левотироксину через слизову оболонку кишечника. Крім того, катіонний алюміній може утворювати комплекс із левотироксином, таким чином знижуючи його біодоступність. Уперше про таку взаємодію повідомили Sperber і Liel, описавши випадок пацієнта з гіпотиреозом, у якого під час лікування антацидом, що містить алюміній, спостерігався підвищений рівень ТТГ [32]. Цей показник нормалізувався через 2 тижні після припинення антацидної терапії і збільшувався при повторному її застосуванні. В окремому дослідженні оцінювали рівень ТТГ у п'яти пацієнтів зі стійким гіпотиреозом, у яких застосовували гідроксид алюмінію протягом 2–4 тижнів [33]. Досліджуваний препарат являв собою комбінацію симетикону, гідроксиду магнію і гідроксиду алюмінію; пацієнти отримували загалом 2256 мг гідроксиду алюмінію щодня, розділені на чотири прийоми. Середні рівні сироваткового ТТГ вірогідно підвищилися порівняно з такими, які були до лікування — з $2,6 \pm 0,8$ мМО/л до $7,2 \pm 1,3$ мМО/л ($p = 0,003$). Інкубація *in vitro* міченого радіоактивним ізотопом ^{125}I -тироксину й антацидних препаратів, що містять гідроксид алюмінію, продемонструвала пряму залежність між відсотком адсорбованого T_4 і концентрацією гідроксиду алюмінію. Ця залежність спостерігалася навіть при застосуванні невеликих доз гідроксиду алюмінію, які становили 1/100 від типової добової дози. Слід зазначити, що автори встановили, що гідроксид магнію не впливає на адсорбцію левотироксину. Mersebach і співавт. повідомили про подібні спостереження у двох пацієнтів, і в одному з цих випадків використовували оксид магнію [34]. Дослідження *in vitro* також продемонстрували залежне від дози порушення адсорбції левотироксину в разі його застосування разом із гідроксидом алюмінію, але не з оксидом магнію.

Карбонат кальцію

Карбонат кальцію є ще одним часто використовуваним препаратом, який, як було показано, впливає на біодоступність левотироксину. Schneyer вперше повідомив про підвищення рівня ТТГ у сироватці крові в трьох жінок, які отримували супресивну терапію з приводу раку щитоподібної залози й одночасно вживали карбонат кальцію [35]. Слід зазначити, що в однієї пацієнтки, яка приймала іншу форму карбонату кальцію, не було виявлено змін біодоступності левотироксину, і автори припустили, що левотироксин може взаємодіяти тільки з певними сполуками кальцію. Однак у літературі більше не було будь-яких повідомлень на цю тему.

Singh та співавт. провели проспективне когортне дослідження для оцінки взаємодії левотироксину з кальцієм у 20 пацієнтів з гіпотиреозом, які отримували стабільні дози левотироксину [36]. Учасники дослідження приймали замісну терапію левотироксином у звичайній дозі та 1200 мг кальцію (у вигляді карбонату кальцію) протягом 3 місяців. Спостереження проводили протягом періоду дослідження й через 2 місяці після припинення прийому карбонату кальцію. При одночасному застосуванні кальцію і левотироксину середній рівень ТТГ у сироватці крові вірогідно підвищився: зріс із 1,6 до 2,7 мМО/л, а потім знизився до 1,4 мМО/л після припинення прийому кальцію ($p = 0,008$). Середні значення вільного й загального T_4 знижувалися при одночасному застосуванні левотироксину й кальцію і поверталися до вихідного рівня після припинення прийому карбонату кальцію. У чотирьох пацієнтів рівень ТТГ у сироватці крові збільшився вище від норми при прийомі левотироксину разом з карбонатом кальцію. Автори також провели дослідження зв'язування *in vitro* й продемонстрували вірогідну адсорбцію левотироксину й кальцію при кислому рН 2,0.

Щоб визначити гострий вплив кальцію на всмоктування левотироксину, Singh і співавт. провели фармакокінетичне дослідження за участю семи здорових добровольців, які були рандомізовані на прийом 2 г кальцію або плацебо [37]. Учасники дослідження приймали 1 мг левотироксину одночасно з першим досліджуваним препаратом, а потім через місяць — із другим препаратом. Рівні T_4 , загального T_4 , загального T_3 і ТТГ у сироватці крові контролювали протягом 24 год, а рівні всмоктування розраховували за допомогою неізотопного методу. Максимальна загальна абсорбція T_4 досягала піку 837 μg при застосуванні лише левотироксину, але знижувалася до 579 μg при одночасному застосуванні кальцію. Час до досягнення піку загального всмоктування T_4 подвоювався при одночасному застосуванні левотироксину й кальцію. Загальна абсорбція T_4 за 6 год, розрахована як AUC, була більшою при застосуванні окремо левотироксину, ніж при застосуванні левотироксину разом із кальцієм ($p = 0,02$). Ці дослідження демонструють, що карбонат кальцію має виражений вплив на біодоступність левотироксину.

Фосфат-біндери

Порушувати всмоктування левотироксину можуть і фосфат-біндери. Карбонат кальцію використовується як фосфат-біндер при хронічній нирковій недостатності й блокує всмоктування левотироксину. Такий же ефект має севеламеру гідрохлорид, катіон-біндер, що не містить кальцію. У дослідженні 67 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі й одночасно отримували левотироксин і фосфатзв'язуючу терапію (карбонат кальцію, ацетат кальцію або севеламер), рівень ТТГ і дози левотироксину були проаналізовані відповідно до типу лікування [38]. З трьох вищезазначених фосфат-біндерів у разі використання севеламеру була потреба в підвищенні доз левотироксину ($p = 0,049$) і значному збільшенні дози через 6 місяців терапії. Застосування карбонату кальцію і севеламеру асоціювалося з підви-

щеними середніми рівнями ТТГ, які були більшими, ніж при застосуванні ацетату кальцію. Ці рівні також зростали з часом, незважаючи на збільшення доз левотироксину в пацієнтів, які отримують севеламер.

John-Kalarickal і співавт. провели фармакокінетичне дослідження для вивчення впливу севеламеру на всмоктування левотироксину в семи здорових добровольців [39]. Спочатку в учасників дослідження проводили оцінку показників тільки при прийомі 1 мг левотироксину, а потім, принаймні через 2 тижні, при одночасному прийомі левотироксину і 800 мг севеламеру. Кожного разу рівні T_4 і ТТГ у сироватці крові послідовно контролювали протягом 6 годин після прийому. Розрахована AUC вірогідно знижувалася з $2176 \pm 195 \mu\text{g/hv} \cdot \text{dl}$ у разі прийому тільки левотироксину і до $1178 \pm 281 \mu\text{g/hv} \cdot \text{dl}$ у разі прийому левотироксину й севеламеру ($p < 0,05$). Підвищення сироваткового T_4 у пацієнтів, які приймали севеламер, також було меншим. Ці результати показують, що севеламер різко знижує біодоступність левотироксину й сприяє резистентному гіпотиреозу.

У недавньому дослідженні Weitzman і співавт. було показано, що фосфат-біндер карбонат лантану також перешкоджає всмоктуванню левотироксину [25]. У кислому середовищі препарат дисоціює і вивільняє іони лантану, які утворюють комплекси з харчовим фосфатом. У шести здорових добровольців були проведені фармакокінетичні дослідження із застосуванням 1 мг левотироксину окремо або з додаванням 500 мг карбонату лантану. Одночасне застосування левотироксину й карбонату лантану вірогідно зменшило підвищення рівня T_4 у сироватці крові, а також AUC абсорбції T_4 .

Ралоксифен

Окрім впливу на тироксинзв'язуючий глобулін селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM) також можуть впливати на всмоктування левотироксину. У кількох повідомленнях описано підвищення рівнів ТТГ при застосуванні ралоксифену [40, 41]. Siraj і співавт. уперше повідомили про можливу взаємодію цих препаратів у 79-річної жінки із субтотальною тиреоїдектомією в анамнезі з приводу доброякісних вузлів, які були стабільними при прийомі левотироксину в дозі 150 μg на добу. Протягом 2–3 місяців після початку прийому ралоксифену, який пацієнтка приймала разом із левотироксином перед сніданком, у неї з'явилися симптоми гіпотиреозу з підвищенням ТТГ у сироватці крові на 14,5 мМО/л. Підвищення дози левотироксину не привело до нормалізації рівня ТТГ. Протягом двох періодів тривалістю 6–8 тижнів пацієнтка приймала ці препарати окремо один від одного з інтервалом в 12 год, що привело до нормалізації показника ТТГ. Автори також провели 6-годинні тести на всмоктування левотироксину (1 мг) з ралоксифеном (60 мг) і без нього. Це були два різні експерименти з інтервалом у 4 тижні. У всі моменти часу сироваткові рівні T_4 були нижчими при застосуванні левотироксину й ралоксифену. Слід зазначити, що хоча в пацієнтки не було явних симптомів мальабсорбції, у неї в анамнезі була

перніціозна анемія, яку лікували призначенням вітаміну В₁₂. Оскільки стан пацієнтки був стабільним після лікування левотироксином протягом кількох років, автори вважали, що перніціозна анемія була малоймовірною причиною рефрактерного гіпотиреозу.

Інгібітори протонної помпи

З огляду на те, що кислотність шлунка є важливою для всмоктування левотироксину, препарати, які пригнічують секрецію шлункової кислоти, також можуть зменшувати абсорбцію левотироксину. Було опубліковано декілька повідомлень про роль інгібіторів протонної помпи, але їх висновки різнилися. У дослідженні Centanni та співавт. серед пацієнтів з багатовузловим зобом, які отримували супресивну терапію, вибрали підгрупу з 10 пацієнтів із гастроезофагеальним рефлюксом, які приймали омепразол [22]. У всіх цих пацієнтів початок терапії інгібіторами протонної помпи приводив до різного підвищення рівня ТТГ ($p = 0,002$), що вимагало збільшення дози левотироксину на 37 % для зменшення ТТГ ($p = 0,001$). Про подібні висновки повідомили Sachmechi та співавт. у ретроспективному аналізі застосування лансопризолу в 37 пацієнтів із первинним гіпотиреозом, які отримували терапію левотироксином [42]. Порівняння рівнів ТТГ до і щонайменше через 2 місяці після початку лікування лансопризолом показало статистично вірогідне середнє збільшення на $0,69 \pm 1,90$ мМО/мл ($p = 0,035$). У 19 % пацієнтів рівень ТТГ був більше за 5 мМО/мл після початку прийому лансопризолу, що потребувало збільшення дози левотироксину.

Такі результати не спостерігалися в дослідженнях, що вивчали гострі ефекти терапії інгібіторами протонної помпи. У відкритому перехресному дослідженні Dietrich і співавт. у 20 здорових добровольців оцінювали фармакокінетику в разі: (1) прийому тільки левотироксину (4 $\mu\text{г}/\text{кг}$) і (2) прийому левотироксину разом з пантопризолом (40 мг на добу) протягом 1 тижня [43]. Сироватковий ТТГ, T_4 і еквіваленти вільного тироксину (FT_4E) послідовно контролювали протягом 10-годинного періоду, а загальні рівні поглинання розраховували як AUC. Пригнічення кислотності шлунка пантопризолом було підтверджено підвищенням рівня гастрину. Всупереч очікуванням автора, при застосуванні пантопризолу не спостерігалося суттєвих відмінностей у AUC для сироваткових T_4 і FT_4E . У подібному дослідженні Ananthakrishnan і співавт. проводили 8-годинний тест на абсорбцію в 30 здорових пацієнтів, які приймали езомепразол (40 мг на добу) одночасно з левотироксином (600 $\mu\text{г}$ на добу) протягом 1 тижня [44]. При порівнянні значень до і після терапії езомепразолом не було встановлено вірогідних змін у пікових рівнях T_4 або середнього показника AUC для абсорбції T_4 . Слід зазначити, що фамотидин також був включений до цього дослідження, і не спостерігалося вірогідних відмінностей в абсорбції левотироксину.

Спірні висновки щодо терапії інгібіторами протонної помпи можуть бути пов'язані з різницею в тривалості терапії. У дослідженнях Centanni і Sachmechi

пацієнти отримували інгібітори протонної помпи протягом до 6 місяців, але в інших дослідженнях його застосовували лише 1 тиждень, що могло бути занадто коротким періодом для виявлення змін у кишково-печінковому метаболізмі, кліренсі й абсорбції левотироксину.

Орлістат

Орлістат, препарат проти ожиріння, пригнічує шлункову й підшлункову ліпазу для зменшення жиру в організмі. Повідомлялося, що він перешкоджає всмоктуванню деяких препаратів, включно з варфарином, аміодароном і циклоспорином. Madhava і Hardley повідомляли про можливе порушення всмоктування левотироксину в пацієнта після тиреоїдектомії з приводу папілярного раку [45]. При щоденному прийомі 250 $\mu\text{г}$ левотироксину ТТГ у сироватці крові в цього пацієнта був стабільно пригніченим, але протягом 2 тижнів після початку прийому орлістату пацієнт відчував симптоми втоми, млявість і непереносимість холоду. Аналізи крові підтвердили діагноз гіпотиреозу з підвищенням сироваткового ТТГ до 74 мМО/л. Протягом 2 тижнів після припинення прийому орлістату й збільшення дози левотироксину до 300 мг на добу симптоми покращилися, а рівень ТТГ у сироватці крові належним чином знизився. Хоча орлістат може зменшувати всмоктування левотироксину, дозу левотироксину в даної пацієнтки також було збільшено до 300 $\mu\text{г}$ одночасно з припиненням прийому орлістату, що також могло сприяти пригніченню ТТГ. Для підтвердження вищезазначених даних необхідне проведення додаткових досліджень.

Висновки

Отже, на кінетику всмоктування левотироксину впливають різні фактори. По-перше, важливе значення щодо прийому левотироксину має час споживання їжі — рекомендується відкласти прийом їжі щонайменше на 60 хв після прийому препарату. По-друге, за даними відповідних досліджень, вплив на абсорбцію левотироксину чинить одночасне з ним вживання кави еспресо й продуктів, що містять клітковину. Також всмоктування левотироксину в шлунково-кишковому тракті зменшується в разі наявності синдрому мальабсорбції або порушення кислотності шлунка, і резистентний гіпотиреоз може бути єдиним симптомом цих розладів. На абсорбцію левотироксину впливають деякі лікарські засоби, серед яких секвестранти жовчних кислот, сукральфат, алюмінійвімісні антациди, фосфат-біндери, сульфат заліза, карбонат кальцію, ралоксифен та інгібітори протонної помпи. Але через суперечливі результати потрібні подальші дослідження сукральфату й інгібіторів протонної помпи, а також ралоксифену й орлістату, повідомлення про які обмежені. Ці фактори необхідно враховувати в пацієнтів зі стійко підвищеним рівнем ТТГ. Пацієнтам, яким призначається левотироксин і вищезазначені препарати, слід рекомендувати приймати ці лікарські засоби окремо один від одного щонайменше з 4–6-годинним інтервалом.

Список літератури

1. Benavente S., Bartolone L., Squadrito S. et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 1995. 5. 249-253.
2. Azizi F., Belur R., Albano J. Malabsorption of thyroid hormones after jejunoileal bypass for obesity. *Annals of Internal Medicine*. 1979. 90. 941-942.
3. Topliss D.J., Wright J.A., Volpe R. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunoileal bypass operation. *Canadian Medical Association Journal*. 1980. 123. 765-766.
4. Bevan J.S., Munro J.F. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *International Journal of Obesity*. 1986. 10. 245-246.
5. Stone E., Leiter L.A., Lambert J.R. et al. L-thyroxine absorption in patients with short bowel. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1984. 59. 139-141.
6. Vanderschueren-Lodeweyckx M., Eggermont E., Cornette C. et al. Decreased serum thyroid hormone levels and increased TSH response to TRH in infants with celiac disease. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 1977. 6. 361-367.
7. Csako G., McGriff N.J., Rotman-Pikielny P. et al. Exaggerated levothyroxine malabsorption due to calcium carbonate supplementation in gastrointestinal disorders. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001. 35. 1578-1583.
8. Hays M.T. Absorption of oral thyroxine in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1968. 28. 749-756.
9. Read D.G., Hays M.T., Hershman J.T. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1970. 30. 798-799.
10. Hasselstrom K., Siersbaek-Nielsen K., Lumholtz I.B. et al. The bioavailability thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in normal subjects and in hyper- and hypothyroid patients. *Acta Endocrinologica (Copenh.)*. 1985. 110. 483-486.
11. Greenstadt M.A., Spencer C.A., Lum S.M.C. et al. Non-isotopic method for determination of oral thyroxine absorption. Gueriguian J.L., Bransome E.D., Outschoorn A.S. (eds.). *Hormone drugs: proceedings of the FDA-USP workshop on drug and reference standards for insulins, somatropins, and thyroid-axis hormones*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 1982. P. 534-539.
12. Nicoloff J.T., Low J.C., Dussault J.H. et al. Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. *The Journal of Clinical Investigation*. 1972. 51. 473-483.
13. Wenzel K.W., Kirschsieper H.E. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*. 1977. 26. 1-8.
14. Liel Y., Harman-Boehm I., Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996. 81. 857-859.
15. Chiu A.C., Sherman S.I. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 1998. 8. 667-671.
16. Benavente S., Bartolone L., Pappalardo M.A. et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid*. 2008. 18. 293-301.
17. D'Esteve-Bonetti L., Bennet A.P., Malet D. et al. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: a case report. *Thyroid*. 2002. 12. 633-636.
18. Silva C.M., Souza M.V. Autoimmune hypothyroidism non-responsive to high doses of levothyroxine and severe hypocalcemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2005. 49. 599-603.
19. Caputo M., Brizzolara R., Schiavo M. et al. Occurrence of overt celiac disease in the elderly following total thyroidectomy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006. 29. 831-833.
20. McDermott J.H., Coss A., Walsh C.H. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid*. 2005. 15. 386-388.
21. Munoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid*. 2006. 16. 1171-1173.
22. Centanni M., Gargano L., Canettieri G. et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *The New England Journal of Medicine*. 2006. 354. 1787-1795.
23. Phillips W.A., Schultz J.R., Stafford W.W. Effects of colestipol hydrochloride on drug absorption in the rat. I. Aspirin, L-thyroxine, phenobarbital, cortisone, and sulfadiazine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1974. 63. 1097-1101.
24. Northcutt R.C., Stiel J.N., Hollifield J.W. et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *The Journal of the American Medical Association*. 1969. 208. 1857-1861.
25. Weitzman S.P., Ginsburg K.C., Carlson H.E. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2009. 19. 77-79.
26. Daiichi Sankyo, Inc. *Welchol(r) prescribing information*. www.Welchol.com/pdf/Welchol_PI.pdf.
27. Campbell R.C., Hasinoff B.B., Stalts H. et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Annals of Internal Medicine*. 1992. 117. 1010-1013.
28. Shakir K.M., Chute J.P., Aprill B.S. et al. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *Southern Medical Journal*. 1997. 90. 637-639.
29. Sherman S.I., Tielens E.T., Ladenson P.W. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *American Journal of Medicine*. 1994. 90. 531-535.
30. Havrankova J., Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Annals of Internal Medicine*. 1992. 117. 445-446.
31. Campbell J.A., Schmidt B.A., Bantle J.P. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Annals of Internal Medicine*. 1994. 121. 152.
32. Sperber A.D., Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Archives of Internal Medicine*. 1992. 152. 183-184.
33. Liel Y., Sperber A.D., Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *American Journal of Medicine*. 1994. 97. 363-365.
34. Mersebach H., Rasmussen A.K., Kirkegaard L. et al. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: case stories and in vitro experiments. *Pharmacology & Toxicology*. 1999. 84. 107-109.
35. Schneyer C.R. Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy [Letter]. *The Journal of the American Medical Association*. 1998. 279. 750.
36. Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *The Journal of the American Medical Association*. 2000. 283. 2822-2825.
37. Singh N., Weisler S.L., Hershman J.M. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2001. 11. 967-971.
38. Diskin C.J., Stokes T.J., Dansby L.M. et al. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *International Urology and Nephrology*. 2007. 39. 599-602.

39. John-Kalarickal J., Pearlman G., Carlson H.E. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2007. 17. 763-765.
40. Siraj E.S., Gupta M.K., Reddy S.S. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Archives of Internal Medicine*. 2003. 163. 1367-1370.
41. Garwood C.L., Van Schepen K.A., McDonough R.P. et al. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy*. 2006. 26. 881-885.
42. Sachmechi I., Reich D.M., Aninyei M. et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 2007. 13. 345-349.
43. Dietrich J.W., Gieselbrecht K., Holl R.W. et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Hormone and Metabolic Research*. 2006. 38. 57-59.
44. Ananthakrishnan S., Braverman L.E., Levin R.M. et al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2008. 18. 493-498.
45. Madhava K., Hartley A. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine [Letter]. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2005. 17. 492.

Підготувала **Наталія Купріненко**

за матеріалами статті

L. Liwanpo і J.M. Hershman (США)

«Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption»,

надрукованої в *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.

2009. 23. 781-792. ■

N. Kuprinenko

Levothyroxine absorption: what factors influence it?

Abstract. The article considers the factors that interfere with levothyroxine absorption in the human body. These include some foods, in particular espresso, dietary fibers, and a number of gastrointestinal disorders, such as celiac disease, inflammatory bowel disease that cause malabsorption syndrome, lactose intolerance, *Helicobacter pylori* infection, and atrophic gastritis. In addition, according to re-

searches, many commonly used drugs such as bile acid sequestrants, ferrous sulfate, sucralfate, calcium carbonate, aluminum-containing antacids, phosphate binders, raloxifene and proton-pump inhibitors have also been shown to influence levothyroxine absorption.

Keywords: thyroxine absorption; drugs interfering with absorption; levothyroxine; malabsorption; hypothyroidism

УДК 616.379-008.64-06:616-056.52]-037

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246794>

Кравчун Н.О.¹, Дунаєва І.П.²
¹ Багатопрофільний медичний центр Life Park, м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Корекція харчових звичок у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну

Резюме. За підрахунками Міжнародної діабетичної федерації, поширеність предіабету в Україні становить приблизно 10 % серед дорослого населення. За даними багатьох досліджень, предіабет відзначається в кожного другого пацієнта з ожирінням; а в подальшому предіабет може перейти в цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Тому дуже важливе своєчасне виявлення ранніх порушень вуглеводного обміну; виконання рекомендацій щодо змін способу життя, використання сучасних медикаментозних засобів з метою запобігання ЦД 2-го типу і серцево-судинним захворюванням. Останніми роками все більшу увагу привертають харчові волокна (ХВ) як невід'ємна складова раціону здорового харчування. Вони сприяють запобіганню ожирінню, метаболічному синдрому й несприятливим змінам у кишечнику, а також допомагають зростанню популяції корисних бактерій у кишечнику. Саме тому дієтологи рекомендують людям з ожирінням включати у свій раціон ХВ. Одним з найбільш відомих ХВ є псиліум, який отримують з лузги насіння подорожника (*Plantago ovata*). Численні дослідження свідчать, що псиліум позитивно впливає на функціонування багатьох органів і систем, включно з роботою підшлункової залози, кишечника й серцевого м'яза. Також псиліум забезпечує зниження рівня глюкози, холестерину і є ефективним засобом для схуднення осіб, які мають надмірну масу тіла. Рослинний комплекс Файболекс® містить ХВ (псиліум і натуральні волокна пшениці) та екстракт зеленого чаю. За рахунок комбінованого рослинного складу комплекс Файболекс® можна використовувати в осіб з ожирінням, предіабетом, метаболічним синдромом, ЦД 2-го типу та іншими метаболічними розладами з метою корекції харчових звичок для покращення показників вуглеводного й ліпідного обмінів.

Ключові слова: предіабет; ожиріння; порушення вуглеводного обміну; харчові волокна; псиліум; Файболекс®

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ), порушення глікемії натще (ПГН) є ранніми порушеннями вуглеводного обміну, поширеність яких як в Україні, так і в усьому світі постійно зростає [1]. Такі стани трактуються як предіабет і в подальшому призводять до розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу і серцево-судинних ускладнень [1, 2].

У світі налічується близько 600 млн осіб з предіабетичними порушеннями, їх кількість постійно збільшується [3]. За підрахунками Міжнародної діабетичної федерації (IDF), поширеність предіабету в Україні становить приблизно 10 % серед дорослого населення [4]. В епідеміологічних дослідженнях показано, що в групі пацієнтів з предіабетом частота переходу в ЦД

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

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

Для кореспонденції: Кравчун Нонна Олександрівна, доктор медичних наук, професор, медичний директор Багатопрофільного медичного центру Life Park, провідний науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Олімпійська, 10, м. Харків, 61000, Україна; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 577-33-44.

For correspondence: Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Olimpiyskaya st., 10, Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067)577-33-44.

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

2-го типу залежить від віку, расової приналежності, ступеня ожиріння й у середньому становить 5 % на рік (від 3,6 до 8,7 %) [5]. У деяких дослідженнях показано, що в перший рік після виявлення ПТГ у 5–10 % пацієнтів розвивається ЦД 2-го типу, через 5 років — у 20–33 %, а якщо ПТГ поєднується з ПГН, то ЦД 2-го типу через 5 років розвивається в 38–65 % пацієнтів [1]. Також унаслідок предіабету розвиваються ранні серцево-судинні ускладнення, атеросклеротичне ураження судинного русла, а також такі тяжкі ускладнення, як гостра коронарна патологія, серцева недостатність [1, 6].

Отже, дуже важливою проблемою є раннє виявлення цих станів і своєчасна їх корекція.

За даними багатьох досліджень, предіабет спостерігається в кожного другого пацієнта з ожирінням [1]. Саме тому при діагностиці предіабету слід звертати увагу не тільки на показники вуглеводного обміну, але й на індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), стегон і їх співвідношення [1]. При підвищенні цього співвідношення понад 1,0 у чоловіків і 0,8 у жінок слід говорити про наявність абдомінального типу ожиріння [1]. Встановлено 10-кратне підвищення ризику ЦД 2-го типу в осіб з високими значеннями ОТ порівняно з тими, хто має максимально низькі значення ОТ. На підставі аналізу низки великих проспективних епідеміологічних досліджень у різних популяціях, серед різних вікових груп зроблено висновок, що абдомінальне ожиріння асоційоване з підвищеним ризиком смерті з будь-якої причини на всьому діапазоні значень ІМТ [1, 7].

На сьогодні відомо, що ЦД 2-го типу характеризується множинними патофізіологічними процесами. Збільшення рівня глікемії обумовлене переважанням надходження глюкози в плазму крові над її вивільненням. Гіперглікемія натще обумовлена надмірним утворенням глюкози в печінці [8].

Слід зазначити, що ключовими факторами в розвитку предіабету і ЦД 2-го типу є недостатність β -клітин підшлункової залози в поєднанні з резистентністю до інсуліну тканин-мішеней — печінки, м'язів, жирової тканини, міокарда. Також підвищене надходження жирних кислот у печінку призводить до їх окиснення, що сприяє надмірному глюконеогенезу. Крім того, зміни циркулюючих рівнів адипокінів — факторів, що вивільняються з жирової тканини (лептин, адипонектин, фактор некрозу пухлини α , резистин, вісфатин, дипептидилпептидаза-4, анелін), також формують істотний взаємозв'язок між ожирінням і вищезазначеними факторами розвитку предіабету і ЦД 2-го типу [9].

Отже, не викликає сумнівів необхідність своєчасного виявлення ранніх порушень вуглеводного обміну; виконання сучасних рекомендацій щодо змін способу життя, використання сучасних медикаментозних засобів з метою запобігання дебюту ЦД 2-го типу і серцево-судинних захворювань.

На сьогодні головною метою лікування пацієнтів з предіабетом є профілактика розвитку ЦД 2-го типу і серцево-судинних ускладнень. Ефективною є як

немедикаментозна, так і медикаментозна стратегія в профілактиці розвитку ЦД 2-го типу в осіб з ранніми порушеннями вуглеводного обміну. У вітчизняних і зарубіжних рекомендаціях з профілактики ЦД 2-го типу в осіб з предіабетом особливу увагу приділяють модифікації способу життя, тобто заходам, які спрямовані перш за все на зниження маси тіла, здатність пригнічувати розвиток супутніх захворювань, не викликати залежність і звикання. Згідно з рекомендаціями щодо ЦД 2-го типу Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, Європейського товариства кардіологів 2019 року і Американської діабетичної асоціації 2020 року, комплекс заходів повинен складатись з підтримання оптимальної ваги з обмеженням калорій (якщо ІМТ збільшений); фізичної активності близько 200–300 хв на тиждень з помірним фізичним навантаженням (наприклад, ходьба, підйом сходами), силові тренування збільшуються по змозі; обмеження вживання алкоголю й тютюнопаління [10, 11].

Кожен з компонентів програми модифікації способу життя (і дієта, і фізична активність) може впливати на різні фактори ризику, у тому числі на метаболічні порушення, що в кінцевому підсумку сприяє не тільки покращенню показників вуглеводного обміну, але й загальному зниженню серцево-судинного ризику.

Якщо сфокусуватись на дієтичних рекомендаціях, то останніми роками все більшу увагу привертають харчові волокна (ХВ) як невід'ємна складова раціону здорового харчування. Вчені з Університету Джорджії (University of Georgia), США, дійшли висновку, що споживання ХВ сприяє запобіганню ожирінню, метаболічному синдрому й несприятливим змінам у кишечнику, а також допомагає зростанню популяції корисних бактерій у кишечнику [12]. Саме тому дієтологи рекомендують людям з ожирінням включати у свій раціон ХВ. Для нормальної роботи кишечника Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує вживати 400 г (5 порцій) овочів і фруктів на день, що містять 25–35 г ХВ [13]. Згідно зі статистикою, європейці вживають тільки 50–70 % денної норми ХВ [14], а американці в середньому вживають близько 16 г на день, і тільки 5 % осіб у США вживають денну норму ХВ [15].

ХВ поділяються на перетравлювані (крохмаль) і неперетравлювані вуглеводи (целюлоза, геміцелюлоза, пектин та інші). Найбільше значення мають останні, вони посилюють перистальтику кишечника, зменшують всмоктування нутрієнтів і відчуття голоду, знижують глікемічний індекс продуктів і сприяють зростанню нормальної мікрофлори кишечника [16].

Завдяки своїм властивостям ХВ зв'язують воду, набухають, збільшують обсяг і розтягують шлунок, створюючи під час прийому їжі відчуття насичення, а між прийомом — відчуття ситості. Крім того, під час мікробної ферментації ХВ у кишечнику виділяються коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які, діючи локально на рівні ентероендокринних L-клітин, можуть сприяти вивільненню анорексогенних гормонів:

глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) і пептиду YY (PYY) з ефектом уповільнення випорожнення шлунка й тонкого кишечника. Швидкість випорожнення шлунка й час транзиту по тонкому кишечнику обумовлюють постпрандіальні зміни рівнів глюкози й інсуліну в крові, корелюючи з відчуттями насичення й ситості, знижуючи відчуття голоду й обсяг споживаної їжі. Крім того, ХВ — це пребіотики, що збільшують кишкову колонізацію *Bacteroidetes* і *Actinobacteria*, які переважають у худих людей, і зменшують контамінацію *Firmicutes* і *Proteobacteria*, які домінують в осіб з ожирінням [17].

До найбільш відомих і вивчених у медичній практиці ХВ належить псиліум, який отримують з лузги насіння подорожника (*Plantago ovata*), відомий у західних країнах як ісафула. Численні дослідження свідчать, що псиліум позитивно впливає на функціонування багатьох органів і систем, включно з роботою підшлункової залози, кишечника й серцевого м'яза. Псиліум складається з трьох фракцій, кожна з яких сприяє нормалізації функцій кишечника:

- фракція А (30 %) — фракція, що не ферментується, вона забезпечує нормалізацію моторики кишечника, виступає як наповнювач, що створює об'єм;
- фракція В (55 %) — гель-формуєча фракція, що зв'язує воду й жовчні кислоти, холестерин і токсини;
- фракція С (15 %) — фракція, що швидко ферментується, вона сприяє росту лакто- і біфідобактерій [18, 19].

За рахунок поєднання різних фракцій псиліум чинить позитивну комплексну дію на кишечник і загалом на весь організм.

В одному дослідженні доведено, що псиліум є ефективним засобом для схуднення осіб, які страждають від надмірної ваги, а також зниження рівня холестерину. Завдяки тому, що лузга насіння подорожника при попаданні в шлунково-кишковий тракт (ШКТ) вбирає велику кількість рідини, у людей виникає відчуття ситості, і це дозволяє знизити обсяг споживаної їжі, що приводить до зниження маси тіла [20].

Результати метааналізу 35 рандомізованих клінічних досліджень показали, що прийом псиліуму перед їдою забезпечує ефективне зниження підвищених концентрацій глюкози натще. Отримані дані клінічно значущі: рівень HbA1c знижується на 1 % (10,6 ммоль/моль), що можна порівняти з ефектом багатьох ліків, які використовуються для лікування ЦД [21].

При прийомі псиліуму в тонкій кішці формується гелева фракція, що зв'язує жовчні кислоти. При зв'язуванні достатньо великої кількості жовчних кислот знижується їх реабсорбція в дистальному відділі клубової кишки і збільшується їх екскреція з калом, що в подальшому призводить до зниження рівня холестерину в крові. Втрата жовчних кислот активізує внутрішньоклітинну 7-гідроксилазу холестерину, що сприяє підвищенню утворенню жовчних кислот з холестерину і зменшенню його запасів всередині клітин. Унаслідок цього підвищується активність рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин і збільшується екстракція холестерину ЛПНЩ з крові, що призводить до зниження рівня холестерину в

плазмі крові. Розчинні речовини псиліуму розщеплюються кишковою флорою на КЛЖК, інгібуючи ГМГ-КоА-редуктазу, що зменшує новий синтез холестерину. Також псиліум сприяє зменшенню всмоктування холестерину з кишечника.

Ефективність гіполіпідемічної дії псиліуму була доведена в низці (понад 50) рандомізованих клінічних досліджень, де псиліум призначався як харчова добавка, а також у формі лікарських препаратів. У середньому рівень холестерину знижувався приблизно на 10–15 % [19]. В одному з досліджень, у якому брали участь пацієнти з легкою або помірною гіперліпідемією, які отримували псиліум тричі на добу, було встановлено зниження рівня загального холестерину в середньому на 14,8 %, а рівня ЛПНЩ — на 20,2 %. Співвідношення ЛПНЩ/ліпопротеїдів високої щільності покращилось в середньому на 14,8 % порівняно з вихідними значеннями [22].

В іншому дослідженні було доведено, що при тривалому застосуванні (понад 6 місяців) псиліуму в дозі 15 г на день у пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням відбувалося зниження рівня загального холестерину (на 4,8 %, $p = 0,006$) і концентрації тригліцеридів (на 12,7 %, $p = 0,023$) [23].

Отже, ХВ знижують ризик розвитку й прогресування ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань.

На фармацевтичному ринку України є рослинний комплекс для нормалізації функцій кишечника — Файболекс®, до складу якого входять ХВ: лузга насіння подорожника (псиліум) і натуральні волокна пшениці, а також екстракт зеленого чаю. Харчові волокна, які містить Файболекс®, сприяють нормалізації функцій кишечника, покращують моторику товстої кишки, полегшують процес дефекації при запорах/станах, що супроводжуються затримкою випорожнення, а також покращують стан кишкової мікрофлори (створюють сприятливі умови для росту лакто- і біфідобактерій).

Псиліум, який входить до складу комплексу Файболекс®, за рахунок гідрофільних властивостей при потраплянні в ШКТ вбирає велику кількість рідини, завдяки чому в людей швидше виникає відчуття насичення їжею. Ця особливість дозволяє знизити обсяг споживаної їжі в осіб з надмірною вагою. Ентеросорбуюча дія, властива ХВ у складі комплексу Файболекс®, сприяє зв'язуванню надлишкової кількості жовчних кислот, виведенню ендотоксинів, алергенів і продуктів кишкового метаболізму, що, у свою чергу, знижує прояви інтоксикації, прискорює процеси відновлення слизової оболонки кишечника, а також покращує показники вуглеводного й ліпідного обмінів.

Отже, за рахунок комбінованого рослинного складу комплекс Файболекс® можна використовувати в осіб з ожирінням, предіабетом, метаболічним синдромом, ЦД 2-го типу та іншими метаболічними розладами з метою корекції харчових звичок для покращання показників вуглеводного й ліпідного обмінів.

Файболекс® — дієтична добавка. Не є лікарським засобом.

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

Список літератури

- Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes — present and future perspectives. *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2019 May 9. 5. doi: 10.1186/s40842-019-0080-0. PMID: 31086677; PMCID: PMC6507173.
- Паньків В.І. Порушення вуглеводного метаболізму в клінічній практиці. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017. 13(1). 39-44. DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96754.
- Williams R., Karuranga S., Malanda B., Saeedi P., Basit A., Besançon S., Bommer C. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 Apr. 162. 108072. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072.
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S. et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Yokota N., Miyakoshi T., Sato Y., Nakasone Y., Yamashita K., Imai T., Hirabayashi K. et al. Predictive models for conversion of pre-diabetes to diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2017. 31(8). 1266-1271. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.005.
- Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H., Mai L., Li J., Yang Y., Hu Y., Huang Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul 15. 370. m2297. doi: 10.1136/bmj.m2297. PMID: 32669282; PMCID: PMC7362233.
- Poly T.N., Islam M.M., Yang H.C., Lin M.C., Jian W.S., Hsu M.H., Jack Li Y.C. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021. 8. 620044. doi: 10.3389/fmed.2021.620044. PMID: 33634150; PMCID: PMC7901910.
- Mohamed J., Nazratun Nafizah A.H., Zariyantey A.H., Budin S.B. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2016 May. 16(2). e132-41. doi: 10.18295/squmj.2016.16.02.002. Epub 2016 May 15. PMID: 27226903; PMCID: PMC4868511.
- Sun Q., Liang X.C. Advances in the Relationship between Adipokines and β -cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2016 Oct 10. 38(5). 601-606. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.05.020. PMID: 27825421.
- American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan. 43 (Suppl. 1). S89-S97. doi: 10.2337/dc20-S008.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Zou J., Chassaing B., Singh V., Pellizzon M., Ricci M., Fyfe M.D., Kumar M.V., Gewirtz A.T. Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. *Cell Host Microbe.* 2018 Jan 10. 23(1). 41-53.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.11.003.
- Aoun A., Darwish F., Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2020 Jun 30. 25(2). 113-123. doi: 10.3746/pnf.2020.25.2.113. PMID: 32676461; PMCID: PMC7333005.
- Stephen A.M., Champ M.M., Cloran S.J., Fleith M., van Lieshout L., Mejbourn H., Burley V.J. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr. Res Rev.* 2017 Dec. 30(2). 149-190. doi: 10.1017/S095442241700004X.
- King D.E., Mainous A.G., Lambourne C.A. Trends in dietary fiber intake in the United States, 1999-2008. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012. 112(5). 642-8. https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.01.019.
- McRae M.P. Dietary Fiber Intake and Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review of Meta-analyses. *J. Chiropr. Med.* 2018 Mar. 17(1). 44-53. doi: 10.1016/j.jcm.2017.11.002.
- Reynolds A.N., Akerman A.P., Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020 Mar 6. 17(3). e1003053. doi: 10.1371/journal.pmed.1003053. PMID: 32142510; PMCID: PMC7059907.
- Sarfraz R.M., Khan H., Maheen S., Afzal S., Akram M.R., Mahmood A., Afzal K. et al. Plantago Ovata: a comprehensive review on cultivation, biochemical, pharmaceutical and pharmacological aspects. *Acta Pol. Pharm.* 2017 May. 74(3). 739-746. PMID: 29513942.
- Jovanovski E., Yashpal S., Komishon A., Zurbau A., Blanco Mejia S., Ho H.V.T., Li D. et al. Effect of psyllium (Plantago ovata) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018 Nov 1. 108(5). 922-932. doi: 10.1093/ajcn/nqy115. PMID: 30239559.
- de Bock M., Derraik J.G., Brennan C.M., Biggs J.B., Smith G.C., Cameron-Smith D., Wall C.R., Cutfield W.S. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution & lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One.* 2012. 7(7). e41735. doi: 10.1371/journal.pone.0041735. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22848584; PMCID: PMC3407232.
- Gibb R.D., McRorie J.W. Jr, Russell D.A., Hasselblad V., D'Alessio D.A. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015 Dec. 102(6). 1604-14. doi: 10.3945/ajcn.115.106989.
- Anderson J.W., Zettwoch N., Feldman T., Tietyen-Clark J., Oeltgen P., Bishop C.W. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. *Arch. Intern. Med.* 1988 Feb. 148(2). 292-6. PMID: 3277558.
- Pal S., Ho S., Gahler R.J., Wood S. Effect on Insulin, Glucose and Lipids in Overweight/Obese Australian Adults of 12 Months Consumption of Two Different Fibre Supplements in a Randomised Trial. *Nutrients.* 2017. 9(2). 91. doi: 10.3390/nu9020091. PMID: 28146065; PMCID: PMC5331522.

Отримано/Received 20.09.2021

Рецензовано/Revised 19.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2021

Information about authors

N.O. Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067)577-33-44; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

I.P. Dunaeva, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

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.

N.O. Kravchun¹, I.P. Dunaeva²

¹ Life Park Multidisciplinary Medical Center, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Correction of eating habits in patients with carbohydrate metabolism disorders

Abstract. The International Diabetes Federation estimates that approximately 10 % of the adult population in Ukraine has pre-diabetes. According to many studies, prediabetes is observed in every second obese patient, and later prediabetes can progress to type 2 diabetes mellitus. Therefore, timely detection of early disorders of carbohydrate metabolism is very important, as well as implementation of recommendations for lifestyle changes, the use of modern drugs to prevent type 2 diabetes and cardiovascular diseases. In recent years, increasing attention is drawn to dietary fibers as an integral part of a healthy diet. They help prevent obesity, metabolic syndrome and adverse changes in the gut, and also help increase the population of beneficial bacteria in the gut. That is why nutritionists recommend that obese people include dietary fibers in their diet. One of the most famous dietary fibers is

psyllium, which comes from the husk of plantain seeds (*Plantago ovata*). Numerous studies show that psyllium has a positive effect on the functioning of many organs and systems, including the pancreas, intestines and heart muscle. Psyllium also lowers glucose and cholesterol and is an effective way to lose weight for people who are overweight. Fibolex® plant complex contains dietary fibers (psyllium and natural wheat fibers) and green tea extract. Due to the combined herbal composition, Fibolex® can be used in obese people, patients with prediabetes, metabolic syndrome, type 2 diabetes and other metabolic disorders for the correction of eating habits in order to improve carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: prediabetes; obesity; carbohydrate metabolism disorders; dietary fibers; psyllium; Fibolex®

Вплив сучасної гіпоглікемізуючої терапії на перебіг хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. У статті наведено літературний огляд щодо можливостей сучасної цукрознижувальної терапії в профілактиці прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Описані механізми розвитку й особливості перебігу ураження нирок при цукровому діабеті 2-го типу. Визначені проблеми традиційної гіпоглікемізуючої терапії у пацієнтів з патологією нирок. Розглянуті результати сучасних клінічних досліджень щодо можливості застосування нових груп цукрознижувальних препаратів: інгібіторів дипептидилпептидази 4, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози в нирках 2-го типу. Визначено переваги застосування та описані нефропротективні властивості агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози. Особливу увагу приділено нефропротективному впливу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 як єдиному класу препаратів, які продемонстрували зменшення темпів зниження швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із діабетом. Вказано на доцільність подальшого вивчення ефективності поєднаного застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 при діабетичній хронічній хворобі нирок. Тривалий час підходи до лікування діабетичної хвороби нирок не відрізнялися для пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Завершені протягом останніх років дослідження продемонстрували, що нові цукрознижувальні препарати здатні не лише знижувати рівень глікемії, але й сприятливо впливати на функцію нирок. Механізми нефропротективного впливу не повністю вивчені, але зрозуміло, що вони знаходяться поза межами лише поліпшення глікемічного контролю. Не вивченим залишається можливість нефропротективного впливу даних препаратів при швидкості клубочкової фільтрації у діапазоні 30–15 мл/хв/1,73 м² та нижче. Не з'ясованим залишається також питання впливу поєднаного застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози в нирках 2-го типу: чи буде дана комбінація переважати монотерапію, якщо так, то наскільки.

Ключові слова: огляд; цукровий діабет 2-го типу; діабетична хронічна хвороба нирок; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН) і термінальної стадії нирок у західному світі [1]. Діабетична хронічна хвороба нирок (ДХХН) — одне з найпоширеніших ускладнень ЦД2. Діагностичним критерієм ДХХН у пацієнтів із ЦД є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² або відношення альбуміну до креатиніну (UACR) у двох

із трьох аналізах сечі > 30 мг/г [1]. У дослідженні UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) у 25 % пацієнтів із ЦД2 розвивалася мікроальбумінурія протягом 10 років після встановлення діагнозу. Відповідно до даних сучасних досліджень, від 28 до 43 % пацієнтів із ЦД2 мають ДХХН [2, 3]. Після початкової фази гіперфільтрації нефрони втрачаються, що призводить до стійкого зниження ШКФ у межах 3–6 мл/хв/рік [4]. Прогресування до макроальбумінурії

не є дуже частим, однак її наявність значно підвищує смертність, навіть більше, ніж перехід до термінальних стадій ДХХН. Надлишкова смертність пацієнтів із ДХХН обумовлена перш за все кардіоваскулярними причинами, а не безпосередньо прогресуванням ниркової недостатності і може досягати 20 % на рік [5, 6]. ДХХН є причиною початку замісної ниркової терапії (ЗНТ, діалізу) у 47 % випадків, що визначає її як найпоширенішу причину такої терапії [7, 8]. У той же час недостатнє забезпечення пацієнтів із цукровим діабетом ЗНТ визначають як одну з основних причин високої смертності. На сьогодні ДХХН близька до того, щоб перевершити всі інші ускладнення діабету з точки зору спричиненої захворюваності та смертності [6]. Дійсно, на глобальному рівні очікується, що хронічна хвороба нирок стане п'ятою причиною смерті в усьому світі протягом 20 років, а ДХХН, асоційована з діабетом, є ключовим фактором зростання поширеності ХХН [9]. ДХХН при ЦД2 є доволі гетерогенною, і зниження ШКФ можливе й у пацієнтів без значної альбумінурії, що відрізняє її від класичного варіанта діабетичної нефропатії, описаної Карлом Еріком Могенсеном для цукрового діабету 1-го типу (ЦД1).

Особливості ДХХН при ЦД2. У розвитку ДХХН у пацієнтів із ЦД2 існує низка суттєвих відмінностей від генезу даного ускладнення при ЦД1. По-перше, ЦД2 вражає переважно людей старшого віку, тому на момент встановлення діагнозу діабету у цих пацієнтів можливий розвиток ураження нирок внаслідок вікових змін (старіння) та наявності супутніх патологічних станів, здатних призводити до погіршення ниркової функції, у той час як при ЦД1 саме діабет є єдиною причиною ураження нирок. По-друге, якщо ЦД1 маніфестує яскраво і є можливість простежити розвиток змін у нирках з самого початку захворювання, то ЦД2 тривало залишається нерозпізнаним. У той же час протягом терміну розвитку ЦД2 відбувається розвиток і хронічних діабетичних уражень, зокрема ДХХН. На час його діагностики нирки тривалий час перебувають під впливом гіперглікемії і низки супутніх факторів. По-третє, для ЦД2 характерна більша кількість метаболічних порушень, здатних відображатися на функціональному стані нирок. Ці патогенетичні відмінності знаходять своє підтвердження у результатах клінічних досліджень, які продемонстрували, що ураження нирок при ЦД2 може бути більш складним явищем, ніж те, що спостерігається при ЦД1 [10]. Цікавими є результати морфологічного дослідження біопсії нирок у пацієнтів з ЦД2 в США. Типові діабетичні мікросудинні зміни були наявні в 37 % випадків, недіабетична хвороба нирок (нефросклероз або імунологічне захворювання нирок) — у 36 % випадків, поєднання діабетичної та недіабетичної хвороби нирок — у 27 % випадків [11]. За результатами іншого генетичного дослідження, різні типи резистентності до інсуліну при ЦД2 асоціюються з ризиком розвитку різних типів ДХХН [12]. На жаль, дане дослідження є невеликим і питання потребує подальшого вивчення.

Під час діагностики ЦД2 доволі часто у пацієнтів уже спостерігається ДХХН з альбумінурією та/або помірно зниженою ШКФ. При ЦД2 рідко вдається виявити гіперфільтрацію, яка є першою ознакою діабетичного ураження нирок при ЦД1 [13]. В патогенезі ураження нирок при ЦД2 відзначається вплив інших метаболічних зрушень (дисліпідемії, гіперурикемії) та системного запалення, розвиваються не лише мікро-, але й макросудинні ураження [4]. Ці зміни можуть розвиватися не лише паралельно діабету, але й випереджати його. Комплексний вплив дисметаболических і гемодинамічних факторів врешті-решт призводить до порушення цілісності базальної мембрани клубочка. Внаслідок цього спочатку дрібні альбуміни, а згодом і більші молекули протеїнів починають потрапляти в сечу. Відповідно до сучасних рекомендацій більшості нефрологічних та ендокринологічних товариств, з метою діагностики ДХХН потрібно виконувати визначення UACR в першій ранковій пробі сечі. Діагностична значимість цього методу вважається більшою, ніж в оцінці добової екскреції альбуміну. За рівнем UACR виділяють помірну альбумінурію, яку раніше називали мікроальбумінурією (30–300 мг/г), та явну альбумінурію, яку раніше називали протеїнурією (≥ 300 мг/г).

Протягом тривалого часу підходи до терапії та профілактики ДХХН у пацієнтів із ЦД1 та ЦД2 були ідентичними. Наріжним каменем такої терапії було досягнення оптимального глікемічного контролю, застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС): інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та сартанів, а також уникнення застосування нефротоксичних препаратів [8, 14–18]. Інгібітори РАС продемонстрували одночасне зниження артеріального тиску (АТ) і протеїнурії. Відповідно до останніх рекомендацій клінічної практики KDIGO [19], для лікування хворих на ЦД рекомендується комплексна допомога, включаючи також статини для всіх пацієнтів з ЦД та ДХХН незалежно від рівня холестерину для профілактики серцево-судинних захворювань, помірне фізичне навантаження, відмову від куріння, зниження маси тіла при ожирінні, обмеження солі та білка в дієті.

Ще дослідження UKPDS і DCCT продемонстрували, що прогресування нефропатії пов'язане з глікемічним контролем, і дуже важливою є підтримка рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) нижче або рівним 6,5–7,0 % [19–21]. Нормалізація рівня глюкози в крові може діяти нефропротективно за допомогою різних механізмів: зменшення гіперфільтрації на рівні нефрону [8, 22], зниження глікозилювання та генерації токсичних проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів [23], зниження активності поліолу, гексазаміну та протеїнази С [24]. Посилений контроль глюкози в крові знижує ризик розвитку протеїнурії та її прогресування [14–16]. Необхідність зниження АТ з метою запобігання зниженню ниркової функції у пацієнтів ЦД вперше визначив Карл Ерік Могенсен в 1976 році [25]. Метою терапії є АТ нижче 130/80 мм рт.ст. [17, 26].

Найбільш ефективним для зменшення протеїнурії та збереження функції нирок є блокування РАС незалежно від рівня АТ [27–29]. Сартани та іАПФ знижують фільтраційний тиск, розширюючи еферентну клубочкову артеріолу. Клінічні ефекти цих двох класів препаратів вважаються еквівалентними [30]. За присутності білків у сечі вкрай важливо зменшити рівень протеїнурії, щоб знизити ризик прогресування хвороби нирок [14–16, 31].

Вплив цукрознижувальної терапії на ДХХН. Класичні гіпоглікемізати, з інсуліном включно, не надавали особливих переваг у профілактиці прогресування ДХХН зі зниженою ШКФ. Більше того, ці препарати мають низку обмежень у застосуванні при ДХХН. Похідні сульфонілсечовини (ПСС) та інсулін мають високий ризик повторних гіпоглікемічних епізодів [32], а метформін може викликати потенційно небезпечний лактоацидоз [33, 34]. Протягом тривалого часу застосування базового цукрознижувального препарату метформіну було дозволено виключно для пацієнтів з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м². Потреба в відміні або зменшенні дози препарату при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² існує також для ПСС (глібенкламід, глімпіриду). Таким чином, при ЦД2 доволі рано виникла потреба у призначенні інсулінотерапії для пацієнтів не лише з тяжкими, але й з помірними стадіями ДХХН, що ще більше споріднювало тактику терапії при ЦД обох типів. Однак інсулін також виводиться нирками, і його застосування також потребує ретельного моніторингу глікемії та постійного титрування дози.

Останнє десятиліття суттєво розширило можливості цукрознижувальної терапії при ДХХН. Було змінено підходи до можливостей застосування метформіну — граничну межу ШКФ було знижено до 50 мл/хв, потім до 45 мл/хв, а на сьогодні застосування метформіну вважається можливим при ШКФ > 30 мл/хв (зі зменшенням дози до 1000 мг/добу) [4, 19]. До того ж суттєво розширився арсенал препаратів, що знижують рівень глюкози в крові у пацієнтів з ЦД2: інгібітори дипептидилпептидази 4 (іДПП-4), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2). Якщо іДПП-4 не показали особливих переваг щодо застосування у хворих з ДХХН, то для двох інших класів було продемонстровано додатковий сприятливий ефект у пацієнтів із ураженням нирок, крім безпосередньо гіпоглікемізуючого ефекту.

Вивчення впливу нових гіпоглікемізатів на перебіг ДХХН в рамках клінічних досліджень зазвичай було вторинною кінцевою точкою, оскільки за досвідом класичних препаратів не вбачалося особливих передумов щодо можливості досягнення позитивного впливу. При вторинному аналізі досліджень SAVOR-TIMI-53 [35] та CARMELINA [36] іДПП-4 саксагліптин та лінагліптин продемонстрували деяке сповільнення розвитку макроальбумінурії, але вплив на основні серцево-судинні точки не був вираженим.

Для арГПП-1 вторинні ниркові кінцеві точки були вивчені і проаналізовані для п'яти молекул в шести великих дослідженнях: ліксисенатид (ELIXA [37]), ліраглутид (LEADER [38]), семаглутид (SUSTAIN-6 [39]), ексенатид (EXSCEL [40]), дулаглутид (REWIND [41] та AWARD-7 [42]). У той же час у жодному опублікованому дослідженні арГПП-1 ниркові події не були первинними кінцевими точками. У всіх дослідженнях первинними кінцевими точками були великі серцево-судинні події (CVOT). З цієї причини уявлення про вплив арГПП-1 на нирки було надано за допомогою результатів кардіоваскулярних досліджень. На відміну від серцево-судинних точок, методологія оцінки яких є стандартизованою для всіх клінічних досліджень, ниркові кінцеві точки не були уніфікованими. Спільним для всіх цих досліджень був аналіз динаміки протеїнурії та зміни ШКФ, проте інші складові композитної ниркової кінцевої точки відрізнялися. Компоненти композитної ниркової кінцевої точки були однаковими у дослідженнях REWIND, LEADER та SUSTAIN-6, що дозволяє говорити про досягнення певного консенсусу і початок стандартизації підходів до оцінки впливу на функцію нирок у клінічних дослідженнях.

У дослідженні ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) [37, 43] вихідний рівень ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² був у 25 % пацієнтів групи ліксисенатиду та у 22 % пацієнтів, які отримували плацебо. Ліксисенатид зменшував відсоток зростання альбумінурії відносно вихідного рівня порівняно з плацебо виключно у пацієнтів з макроальбумінурією. Не відзначалося жодних відмінностей щодо зниження ШКФ. У дослідженні ексенатиду EXSCEL [40] ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² була лише у 17 % пацієнтів, які приймали ексенатид і плацебо. Ниркові кінцеві точки не були заздалегідь визначені. Ретроспективний аналіз [44] продемонстрував значне зниження ризику комбінованої ниркової кінцевої точки (40% зниження ШКФ, початок діалізу або трансплантація нирки, смерті, обумовленої патологією нирок, та початок макроальбумінурії) на 15 % (p = 0,027).

У дослідженні LEADER [39, 45] 23 % пацієнтів мали ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², 36 % — альбумінурію > 30 мг/г і 10 % — альбумінурію > 300 мг/г. Ліраглутид знижив на 22 % (p = 0,003) ризик вторинної композитної ниркової кінцевої точки, яка визначалася як вперше виникла макроальбумінурія, стійка дуплікація креатиніну сироватки, початок ЗНТ або смерть, обумовлена патологією нирок. Однак цей ефект був досягнутий в основному за рахунок зниження макроальбумінурії, без суттєвих змін інших параметрів кінцевої точки. Найкращий результат був отриманий при стратифікації за вихідним рівнем ШКФ. У пацієнтів із вихідним рівнем ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² зниження ШКФ становило 2 мл/хв/1,73 м² у групі ліраглутиду порівняно з 4 мл/хв/1,73 м² у групі плацебо (p < 0,001) [39].

У дослідженні альбіглутиду HARMONY [46], яке було завершено достроково через 1,6 року спостереження, не було помічено значної користі альбіглутиду щодо зниження ШКФ. Однак у цьому дослідженні

лише в 11 % пацієнтів ШКФ була < 60 мл/хв/1,73 м². У дослідженні REWIND [41] ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² відзначалася у 22 % пацієнтів. Дулаглутид продемонстрував значне зниження ниркової композитної точки (вперше виникла макроальбумінурія, стійке зниження ШКФ < 30 %, початок ЗНТ, нововиявлена макроальбумінурія) на 15 % ($p = 0,0004$). Дулаглутид знижував частоту стійкого зменшення ШКФ на 40 % або більше і 50 % або більше ($p = 0,0002$).

У дослідженні SUSTAIN-6 [39] ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² була у 28,5 % пацієнтів, 12,7 % мали вихідну макроальбумінурію. Семаглутид зменшив на 36 % ($p = 0,005$) вторинну комбіновану ниркову кінцеву точку (нововиникла макроальбумінурія, подвоєння рівня креатиніну в сироватці, зниження ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², потреба в замісній нирковій терапії або смерть, обумовлена патологією нирок). Результат був досягнутий головним чином впливом на макроальбумінурію, що виникла вперше (2,7 % у групі семаглутиду проти 4,9 % у групі плацебо, $p = 0,001$). Аналіз post-hoc показав зниження альбумінурії на 30 % і регрес до мікро- або нормоальбумінурії для всіх ступенів альбумінурії у пацієнтів, які отримували семаглутид [47]. У аналізі post-hoc пацієнти, які отримували 1 мг семаглутиду підшкірно щотижня, мали значно повільнішу втрату ШКФ, ніж пацієнти, які отримували плацебо ($-1,05$ мл/хв/1,73 м²/рік проти $-1,92$ мл/хв/1,73 м²/рік, $p < 0,001$). Сповільнення зниження ШКФ спостерігалось при розподілі пацієнтів за ШКФ на групи < 60 та > 60 мл/хв/1,73 м² [47]. Дослідження перорального семаглутиду PIONEER 6 [48] включало 27 % пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², однак аналізу впливу на ниркові кінцеві точки не проводилося.

Нині тривають декілька рандомізованих клінічних досліджень арГПП-1, у яких ниркова кінцева точка вивчається як вторинна. Серед них дослідження впливу семаглутиду на серцево-судинні захворювання у пацієнтів із ЦД2 (SOUL) (NCT03914326). Вторинна композитна кінцева точка ДХХН у цьому клінічному дослідженні в подальшому була задіяна як первинна у дослідженні FLOW [49].

Загалом усі п'ять молекул арГПП-1: ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид та дулаглутид — продемонстрували позитивний вплив на композитні ниркові кінцеві точки і певною мірою поліпшували функцію нирок. Але цей ефект переважно був зумовлений сповільненням прогресування альбумінурії (переходом мікро- в макроальбумінурію), а не стабілізацією ШКФ [37, 38, 40]. Позитивний вплив на рівень ШКФ було доведено виключно для дулаглутиду порівняно з інсуліном гларгін у пацієнтів із ЦД2 у дослідженні AWARD-7 [42] та певною мірою — для семаглутиду [48].

На сьогодні немає чіткого розуміння, яким чином арГПП-1 позитивно впливають на функцію нирок. Єдиним доведеним механізмом сприятливої дії на нирки є зниження рівня глікемії [50]. Непрямий нефропротекторний ефект може залежати від впливу на інші фактори ризику ДХХН: масу тіла та АТ. Зниження маси тіла при застосуванні арГПП-1 перевищує вплив

інших препаратів, що теоретично має призводити до зменшення гіперфільтрації та протеїнурії. Тим не менш у дослідженні LEADER функція нирок не змінювалася при поліпшенні глікемічного контролю, зниженні маси тіла та систолічного АТ [45]. Нефропротекцію при застосуванні арГПП-1 пробують пояснити також збільшенням натрійурезу у ниркових каналцях, ймовірно, шляхом інгібування ізоформи натрію/водню 3 (NHE3) [51, 52]. Таким чином, знижуються внутрішньоклубочковий тиск, гіперфільтрація та активація PAC [53]. Але при застосуванні арГПП виникає клубочкова вазодилатація, яка мала би нейтралізувати позитивний ефект на ниркову гемодинаміку [54]. Загалом дані щодо впливу арГПП-1 на натрійурез та ниркову гемодинаміку є суперечливими: виявлено як підвищення, так і зниження ШКФ [55–57]. Можливо, це обумовлено відмінностями в нирковій гемодинаміці у здорових осіб та пацієнтів із ЦД, впливом інсулінорезистентності та змінами залежної від оксиду азоту вазодилатації у пацієнтів із ЦД2. Значний вплив може мати також вихідний рівень ШКФ. Усе це може бути поясненням, чому в дослідженнях LEADER [45] та SUSTAIN [39] пацієнти мали різнонаправлені зміни ШКФ залежно від її початкового рівня. Як можливий механізм нефропротекції можна розглядати те, що арГПП-1 можуть мати ефекти слабких проксимальних діуретиків і ниркових вазодилаторів [56], здатні знижувати циркулюючі концентрації ангіотензину II [58] та активність передсердного натрійуретичного пептиду [59]. Також є припущення, що застосування арГПП-1 призводить до зменшення системного запалення й окисного стресу шляхом стимуляції аденозинмонофосфат-протеїнкінази A [60].

На сьогодні тривають дослідження впливу трьох арГПП-1 на первинні ниркові точки: ліраглутиду (NCT01847313), ліксисенатиду (ELIXIRS, NCT02276196) та семаглутиду (дослідження FLOW, NCT03819153) [49]. Останнє дослідження — «Вплив семаглутиду на прогресування ниркової недостатності у пацієнтів з діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок» є найбільшим, покликаним оцінити ефект застосування 1 мг підшкірного семаглутиду тривалої дії 1 раз на тиждень у пацієнтів із ЦД2 з помірною/розвинутою ДХХН та альбумінурією. Дослідження FLOW передбачає набір більше 3000 дорослих пацієнтів із ЦД2 та ДХХН, які застосовують максимальну переносиму дозу блокаторів PAC. ДХХН визначається як альбумінурія 300–5000 мг/г і ШКФ в межах 50–75 мл/хв/1,73 м² або альбумінурія 100–5000 мг/г і ШКФ 25–50 мл/хв/1,73 м². Первинною композитною нирковою точкою є стійке зниження ШКФ на ≥ 50 %, або стійкий рівень ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², або початок ЗНТ (діаліз або трансплантація нирки), або ниркової чи серцево-судинної смерті. Набір пацієнтів до дослідження триває, оцінку результатів буде проведено після набору достатньої кількості кінцевих точок або через 5 років.

Також триває клінічне дослідження AMPLITUDE-O з вивчення впливу нового арГПП-1 ефпегленатиду на серцево-судинні події у пацієнтів із ЦД2 з встановленими серцево-судинними захворюваннями або ШКФ в межах ≥ 25 та < 60 мл/хв/1,73 м² та принаймні од-

ним серцево-судинним фактором ризику. Нирковими кінцевими точками даного дослідження є: поява альбумінурії або прогресування до макроальбумінурії (> 300 мг/г), збільшення UACR на ≥ 30 % від вихідного рівня, зниження ШКФ від вихідного рівня (протягом ≥ 30 днів), хронічний діаліз (протягом ≥ 90 днів), трансплантація нирки, стійка ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² (протягом ≥ 30 днів).

На підставі результатів завершених клінічних досліджень Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалило використання всіх комерційно доступних арГПП-1 до ШКФ ≥ 15 мл/хв/1,73 м².

Найбільш багатообіцяючі результати щодо поліпшення функції нирок були продемонстровані для іНЗКТГ-2. Спочатку позитивні результати були отримані як вторинні кінцеві точки при проведенні досліджень серцево-судинної безпеки. Подібні позитивні результати були отримані для всіх молекул іНЗКТГ-2, які на сьогодні застосовуються у клінічній практиці: емпагліфлозину (EMPA-REG), канагліфлозину (CANVAS) та дапагліфлозину (DECLARE-TIMI 58) [61–64]. На відміну від арГПП-1, для всіх указаних препаратів іНЗКТГ-2 було встановлено, що вони не лише зменшують протеїнурію, але й сповільнюють прогресування зниження функції нирок (ШКФ). Навіть дослідження VERTIS, яке стало першим і, поки що, єдиним дослідженням іНЗКТГ-2, яке не продемонструвало позитивного впливу представника даного класу ертугліфлозину на профілактику значних серцево-судинних подій, показало сприятливий вплив на збереження ШКФ порівняно з плацебо [65].

Зниження ШКФ вивчалось як вторинна кінцева точка у двох дослідженнях іНЗКТГ-2, де первинною точкою був вплив препаратів на кардіоваскулярні події у пацієнтів з серцевою недостатністю як з ЦД, так і без нього. Дослідження EMPEROR-Reduce, яке вивчало вплив емпагліфлозину, виявило, що щорічне зниження рШКФ було повільнішим у групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо (0,55 мл/хв/1,73 м² проти 2,28 мл/хв/1,73 м²) [66]. Натомість дослідження DAPA-HF, яке вивчало вплив дапагліфлозину, не виявило відмінностей між групами (дапагліфлозин і плацебо) щодо композитної ниркової точки [67]. Слід зазначити, що у дослідженні DAPA-HF на момент рандомізації кількість пацієнтів із ХХН була незначною. Ймовірно, що мала кількість пацієнтів вплинула на можливість виявити статистично значущі відмінності. У той же час обидва дослідження продемонстрували значимий вплив на ризик погіршення серцевої недостатності або смерті від серцево-судинних причин у групі лікування, незалежно від наявності діабету.

Механізми позитивного впливу іНЗКТГ-2 на функцію нирок вбачаються більш зрозумілими. Нирки є органом, який відіграє значну роль у метаболізмі глюкози. Наявність рецепторів НЗКТГ-2 є важливим механізмом збереження енергії за рахунок затримки в нирках глюкози, яку інакше було б втрачено. Цей механізм відігравав дуже важливу роль у часи, коли доступ до екзогенних енергетичних ресурсів, перш за все вуглеводів, був обмежений. За умов звичного нам сучасного

харчування нирки щодня реабсорбують близько 180 г глюкози. При надмірному аліментарному надходженні вуглеводів, при ЦД та інших видах гіперглікемії реабсорбція глюкози та натрію збільшується ще більше. Таким чином, значна кількість натрію повертається в кров'яне русло і все менше натрію потрапляє до дистального відділу петлі Генле. Такі зміни активують механізм тубулогломерулярного зворотного зв'язку, що призводить до розширення аферентної артеріоли, підвищення осмотичного тиску та збільшення ШКФ. Гіперфільтрація є механізмом компенсації постійної канальцевої реабсорбції натрію, але в довгостроковій перспективі вона є згубною для клубочків нирок. При застосуванні препаратів іНЗКТГ-2 екскреція натрію в сечу збільшується, що призводить до нормалізації тонусу аферентної артеріоли [68]. Нормалізація тонусу аферентної артеріоли призводить до зниження фільтраційного тиску в клубочках і до зменшення навантаження на них.

Додатковими потенційними позитивними механізмами іНЗКТГ-2 можуть бути [69]:

- посилення оксигенації канальцевих клітин;
- зменшення токсичного впливу на ниркові канальці внаслідок зменшення альбумінурії;
- збереження внутрішньосудинного об'єму та зменшення об'ємного перевантаження за рахунок помірного діуретичного ефекту;
- покращення метаболічних параметрів (маса тіла та HbA1c).

В одному дослідженні було виявлено постгломерулярну вазодилатацію при застосуванні іНЗКТГ-2 дапагліфлозину на відміну від прегломерулярної вазоконстрикції у пацієнтів із ЦД2, які отримували метформін [70].

Позитивні результати досліджень іНЗКТГ-2 на вторинну композитну ниркову точку обґрунтували доцільність проведення цілеспрямованих досліджень впливу даної групи препаратів безпосередньо на перебіг ДХХН з оцінкою впливу на основні показники функції нирок на різних стадіях патологічного процесу.

Першим дослідженням, яке було направлене на вивчення впливу іНЗКТГ-2 безпосередньо на перебіг ДХХН, було дослідження канагліфлозину — CREDENCE [71]. Це було велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження понад 4000 пацієнтів із ЦД2 та ДХХН II–III стадії (ШКФ від 30 до 90 мл/хв/1,73 м² та UACR в межах 300–5000 мг/г). Композитна ниркова кінцева точка, яка вивчалася у цьому дослідженні, включала розвиток термінальної ниркової недостатності, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або смерть від ниркової специфічної причини. Окремо аналізувався вплив на кожен з компонентів композитної кінцевої точки. Дослідження було завершено достроково через 2,6 року від початку в зв'язку з досягненням доказовості заздалегідь визначених критеріїв ефективності терапії. Застосування канагліфлозину призводило до високовірогідного зменшення сукупної ниркової специфічної кінцевої точки. Найбільш цікавим та значимим було те, що ці результати були дійсними

ми також для пацієнтів з найбільш низькою функцією нирок у дослідженні. Загальновідомим є факт, що цукрознижувальний ефект препаратів іНЗКТГ-2 різко зменшується при зниженні ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² [72], у зв'язку з чим ці препарати не є рекомендованими як цукрознижувальна терапія при ШКФ < 45 – 60 мл/хв/1,73 м². Дослідження CREDENCE продемонструвало, що у підгрупі пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² і до 30 мл/хв/1,73 м² на час рандомізації безпека застосування канагліфлозину та ефективність нефропротекції відповідають пацієнтам з більш високою ШКФ. Отже, нефропротективні властивості іНЗКТГ-2 реалізуються при будь-якому рівні ШКФ у всій досліджуваній популяції (ШКФ від 30 до 90 мл/хв/1,73 м²) незалежно від цукрознижувальної ефективності терапії [73]. Нефропротекторні ефекти зберігаються на рівнях ШКФ, де зниження глюкози більше не відбувається. Дослідження CREDENCE стало першим дослідженням, яке задокументувало нефропротективні ефекти іНЗКТГ-2 у групі пацієнтів із ШКФ від 30 до 45 мл/хв/1,73 м² і навіть нижче та обґрунтувало доцільність застосування іНЗКТГ-2 при рівні ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² з метою нефропротекції.

Дослідження DAPA-CKD вивчало, чи може іНЗКТГ-2 дапагліфлозин мати сприятливий вплив на нирки також у пацієнтів із ЦД і ДХХН. Особливістю даного дослідження було те, що у нього включалися не лише пацієнти з ЦД, але й пацієнти без нього. У дослідженні брали участь 4304 пацієнти з ДХХН, з яких лише 68 % хворіли на ЦД2. До дослідження включали пацієнтів зі ШКФ > 25 мл/хв/1,73 м², що є найнижчою межею ШКФ, при якій проводилося вивчення впливу іНЗКТГ-2 на функцію нирок. Первинною кінцевою точкою у даному дослідженні була композитна точка, яка включала зниження ШКФ щонайменше на 50 %, термінальну стадію захворювання нирок або смерть від ниркових чи серцево-судинних причин. Додатково проводився аналіз впливу терапії на кожен з компонентів композитної ниркової точки. Дослідження було завершено достроково через доведений різко позитивний вплив терапії на ниркові кінцеві точки [74]. Дане дослідження стало першим великим дослідженням, яке продемонструвало нефропротекторний ефект іНЗКТГ-2 у пацієнтів без ЦД аналогічно до хворих на діабет.

Поточне дослідження EMPA-KIDNEY також стосується ниркових наслідків застосування іНЗКТГ-2 емпагліфлозину в осіб з ХХН. У це дослідження включені не лише пацієнти з ЦД2, але й з ЦД1 та пацієнти без діабету (NCT03594110). Дослідження планує набір загалом 5000 пацієнтів із порушенням функції нирок (ШКФ ≥ 20 до < 45 мл/хв/1,73 м² або ШКФ ≥ 45 до < 90 мл/хв/1,73 м² та UACR ≥ 200 мг/г). Таким чином, порогове значення ШКФ, при якому вивчаються ефекти іНЗКТГ-2, знижено до 20 мл/хв/1,73 м². Очікується, що результати будуть оприлюднені до літа 2022 року.

Усі дослідження впливу іНЗКТГ-2 на перебіг ДХХН проводяться у пацієнтів, які отримують інгібітори РАС переважно у максимальних (максимальних переносимих) дозах, оскільки це є безумовною

базовою терапією. Цілком ймовірно, що в майбутньому обов'язкова базова терапія ДХХН, яка ґрунтується на застосуванні іАПФ/сартанів, буде доповнена іНЗКТГ-2. Тим не менше результати клінічних досліджень уже знайшли своє відображення в клінічних рекомендаціях. У Керівних принципах KDIGO 2020 року щодо лікування ЦД2 та ДХХН комбінація метформіну з іНЗКТГ-2 рекомендується як перша лінія для всіх хворих ЦД2 з ДХХН, якщо ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² незалежно від рівня глікемічного контролю (навіть у пацієнтів з HbA1c у межах цільового діапазону). Якщо пацієнт не досягає індивідуальної глікемічної мети, рекомендується додавання арГПП-1 [19]. Поєднане застосування іНЗКТГ-2 і арГПП-1 має справляти оптимальний вплив на функцію нирок як щодо альбумінурії (переважний ефект арГПП-1), так і щодо гальмування зниження ШКФ (переважний ефект іНЗКТГ-2). Такої ж позиції дотримуються Американська діабетологічна асоціація та Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету. Комбінація іНЗКТГ-2 і арГПП-1 є ефективною у зниженні глікемії у пацієнтів із ЦД2, але невідомо, чи має ця комбінація препаратів посилений або ослаблений кардіоренальний захисний ефект у пацієнтів із помірно розвиненою ДХХН. Порогове значення ШКФ для арГПП-1 становить 15 мл/хв/1,73 м², але це пов'язано головним чином з відсутністю клінічних досліджень у пацієнтів з ДХХН п'ятої стадії, які перебувають на діалізі або після трансплантації нирки. Таким чином, питання безпеки цього класу ліків у цій специфічній популяції також ще не вирішено. Потрібні додаткові дослідження у пацієнтів з ЦД2 та термінальною ДХХН.

Висновки

Тривалий час підходи до лікування ДХХН не відрізнялися для пацієнтів з ЦД1 та ЦД2. Завершені протягом останніх років дослідження продемонстрували, що нові цукрознижувальні препарати здатні не лише знижувати рівень глікемії, але й сприятливо впливати на функцію нирок. Такі властивості притаманні арГПП-1 та, особливо, іНЗКТГ-2. Перевагами їх є також відсутність підвищеного ризику гіпоглікемій та зниження маси тіла. Механізми нефропротективного впливу не повністю вивчені, але зрозуміло, що вони знаходяться поза межами лише поліпшення глікемічного контролю. Не вивченим залишається можливість нефропротективного впливу даних препаратів при ШКФ у діапазоні 30 – 15 мл/хв/1,73 м² та нижче. Не з'ясованим залишається також питання впливу поєданого застосування арГПП-1 та іНЗКТГ-2: чи буде дана комбінація переважати монотерапію, якщо так, то наскільки.

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

Список літератури

1. Nordheim E., Jenssen T.G. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr. Connect.* 2021. 10(5). R151-R159. Doi: 10.1530/EC-21-0097.

2. Rodriguez-Poncelas A., Garre-Olmo J., Franch-Nadal J., Diez-Espino J., Mundet-Tuduri X., Barrot-De la Puente J., Coll-de Tuero G.; RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013 Feb 22. 14. 46. doi: 10.1186/1471-2369-14-46.
3. Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res. Notes.* 2014 Jul 2. 7. 415. doi: 10.1186/1756-0500-7-415.
4. Umanath K., Lewis J.B. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis.* 2018 Jun. 71(6). 884-895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
5. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., Bilous R.W., Cull C.A., Holman R.R.; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 Jan. 63(1). 225-32. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x. PMID: 12472787.
6. Afkarian M., Sachs M.C., Kestenbaum B., Hirsch I.B., Tuttle K.R., Himmelfarb J., de Boer I.H. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2013. 24. 302-308. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>.
7. Yamazaki T., Mimura I., Tanaka T., Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab. J.* 2021 Jan. 45(1). 11-26. doi: 10.4093/dmj.2020.0217.
8. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017 Dec 7. 12(12). 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
9. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018. 392. 2052-2090. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
10. Tong X., Yu Q., Ankawi G., Pang B., Yang B., Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. *Diabetes Ther.* 2020 Sep. 11(9). 1983-1999. doi: 10.1007/s13300-020-00888-w.
11. Sharma S.G., Bombardier A.S., Radhakrishnan J., Herlitz L.C., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013 Oct. 8(10). 1718-24. doi: 10.2215/CJN.02510213.
12. Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet: Diabetes and Endocrinology.* 2018. 6. 361-369. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
13. Mogensen C.E. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes.* 1997 Sep. 46(Suppl. 2). S104-11. doi: 10.2337/diab.46.2.s104. PMID: 9285510.
14. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J. Pediatr.* 1994 Aug. 125(2). 177-88. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70190-3. PMID: 8040759.
15. DCCT/EDIC Research Group, de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011 Dec 22. 365(25). 2366-76. doi: 10.1056/NEJMoa1111732.
16. King P., Peacock I., Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999 Nov. 48(5). 643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
17. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan. 43(Suppl. 1). S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
18. Martínez-Castelao A., Górriz J.L., Segura-de la Morena J., Cebollada J., Escalada J., Esmatjes E., Fácila L. et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014. 34(2). 243-62. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455. PMID: 24658201.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct. 98(4S). S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: 32998798.
20. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes.* 1988 Apr. 37(4). 476-81. PMID: 2897940.
21. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan. 43(Suppl. 1). S66-S76. doi: 10.2337/dc20-S006. PMID: 31862749.
22. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G., Venkatachalam M.A., Brenner B.M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.* 1981 Jul. 241(1). F85-93. doi: 10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85. PMID: 7246778.
23. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000. 49. 1939-1945. DOI: 10.2337/diabetes.49.11.1939.
24. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec 13. 414(6865). 813-20. doi: 10.1038/414813a. PMID: 11742414.
25. Mogensen C.E. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1976 Jul. 36(4). 383-8. doi: 10.1080/00365517609055274. PMID: 959756.
26. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 7. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
27. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993 Nov 11. 329(20). 1456-62. doi: 10.1056/NEJM199311113292004.
28. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G. et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001 Sep 20. 345(12). 861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161. PMID: 11565518.

29. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E. et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001 Sep 20. 345(12). 851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
30. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P., Karlberg B., Madsbad S., Jervell J., Mustonen J.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004 Nov 4. 351(19). 1952-61. doi: 10.1056/NEJMoa042274.
31. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M., Maschio G., de Jong P.E., de Zeeuw D. et al.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003 Aug 19. 139(4). 244-52. doi: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006. PMID: 12965979.
32. Ginsberg J.S., Zhan M., Diamantidis C.J., Woods C., Chen J., Fink J.C. Patient-reported and actionable safety events in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014 Jul. 25(7). 1564-73. doi: 10.1681/ASN.2013090921.
33. Farrington K., Covic A., Nistor I., Aucella F., Clyne N., De Vos L., Findlay A. et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017 Jan 1. 32(1). 9-16. doi: 10.1093/ndt/gfw411. PMID: 28391313.
34. Martínez-Castelao A., Górriz J.L., Ortiz A., Navarro-González J.F. ERBP guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3B or higher. Metformin for all? *Nefrologia.* 2017 Nov-Dec. 37(6). 567-571. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.06.001.
35. Mosenzon O., Leibowitz G., Bhatt D.L., Cahn A., Hirshberg B., Wei C., Im K. et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2017 Jan. 40(1). 69-76. doi: 10.2337/dc16-0621.
36. Perkovic V., Toto R., Cooper M.E., Mann J.F.E., Rosenthal J., McGuire D.K., Kahn S.E. et al.; CARMELINA investigators. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2020 Aug. 43(8). 1803-1812. doi: 10.2337/dc20-0279.
37. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology.* 2018. 6. 859-869. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
38. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016. 375. 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
39. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016 Nov 10. 375(19). 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
40. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C. et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017 Sep 28. 377(13). 1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
41. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., Probstfield J. et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13. 394(10193). 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
42. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., Busch R.S., Zimmermann A.G., Woodward D.B., Botros F.T. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug. 6(8). 605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
43. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V., Lawson F.C. et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015 Dec 3. 373(23). 2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225. PMID: 26630143.
44. Bethel M.A., Mentz R.J., Merrill P., Buse J.B., Chan J.C., Goodman S.G., Iqbal N. et al. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. *Diabetes Care.* 2020 Feb. 43(2). 446-452. doi: 10.2337/dc19-1065.
45. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K., Marso S.P., Poulter N.R., Rasmussen S., Tørnøe K. et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017 Aug 31. 377(9). 839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011. PMID: 28854085.
46. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018. 392. 1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
47. Perkovic V., Bain S., Bakris G. et al. eGFR loss with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue treatment: Data from SUSTAIN 6 and LEADER. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019. 34(Suppl. 1). gfz106.FP482. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz106.FP482>.
48. Husain M., Birkenfeld A.L., Donsmark M., Dungan K., Eliaschewitz F.G., Franco D.R., Jeppesen O.K. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019 Aug 29. 381(9). 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
49. Study F. Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0383. 1915.* Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0383>.
50. Thomas M.C. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017 Apr. 43(Suppl. 1). 2S20-2S27. doi: 10.1016/S1262-3636(17)30069-1.
51. Farah L.X., Valentini V., Pessoa T.D., Malnic G., McDougall A.A., Girardi A.C. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016 Jan 15. 310(2). F123-7. doi: 10.1152/ajprenal.00394.2015.
52. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A., Zehnder C.E., Huber A.R., Kreyenbuehl M., Gutmann H. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Jun. 89(6). 3055-61. doi: 10.1210/jc.2003-031403. PMID: 15181098.
53. Sloan L.A. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with

chronic kidney disease and their renal effects. *J. Diabetes*. 2019 Dec. 11(12). 938-948. doi: 10.1111/1753-0407.12969.

54. Muskiet M.H., Tonneijck L., Smits M.M., Kramer M.H., Diamant M., Joles J.A., van Raalte D.H. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes. Metab.* 2016 Feb. 18(2). 178-85. doi: 10.1111/dom.12601.

55. Tsimihodimos V., Elisaf M. Effects of incretin-based therapies on renal function. *Eur. J. Pharmacol.* 2018 Jan 5. 818. 103-109. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.049.

56. Thomson S.C., Kashkouli A., Singh P. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013 Jan 15. 304(2). F137-44. doi: 10.1152/ajprenal.00064.2012.

57. Tonneijck L., Smits M.M., Muskiet M.H.A., Hoekstra T., Kramer M.H.H., Danser A.H.J., Diamant M. et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016 Jul. 59(7). 1412-1421. doi: 10.1007/s00125-016-3938-z.

58. Górriz J.L., Soler M.J., Navarro-González J.F., García-Carro C., Puchades M.J., D'Marco L. et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J. Clin. Med.* 2020 Mar 30. 9(4). 947. doi: 10.3390/jcm9040947.

59. Thomas M.C. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017 Apr. 43(Suppl. 1). 2S20-2S27. doi: 10.1016/S1262-3636(17)30069-1. PMID: 28431667.

60. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C. et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017 Sep 28. 377(13). 1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.

61. Zinman B., Lachin J.M., Inzucchi S.E. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016 Mar 17. 374(11). 1094. doi: 10.1056/NEJMc1600827. PMID: 26981940.

62. Wanner Ch., Inzucchi S.E., Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016 Nov 3. 375(18). 1801-2. doi: 10.1056/NEJMc1611290. PMID: 27806236.

63. Neal B., Perkovic V., Matthews D.R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017 Nov 23. 377(21). 2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572. PMID: 29166232.

64. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019. 380. 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

65. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020. 383. 1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.

66. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P., Januzzi J. et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators.

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 8. 383(15). 1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

67. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019 Nov 21. 381(21). 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

68. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019 Nov 21. 381(21). 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

69. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N., Maione M., Lai V., Lee A., Fagan N.M. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4. 129(5). 587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.

70. Heerspink H.J.L., Kosiborod M., Inzucchi S.E., Cherney D.Z.I. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018 Jul. 94(1). 26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.

71. van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Tonneijck L., Smits M.M., Emanuel A.L., Bozovic A. et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020 Jan. 97(1). 202-212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013.

72. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompont S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R. et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019 Jun 13. 380(24). 2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.

73. Halden T.A.S., Kvite K.E., Midtvedt K., Rajakumar L., Robertsen I., Brox J., Bollerslev J. et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2019 Jun. 42(6). 1067-1074. doi: 10.2337/dc19-0093.

74. Bakris G., Oshima M., Mahaffey K.W., Agarwal R., Cannon C.P., Capuano G., Charytan D.M. et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR < 30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Dec 7. 15(12). 1705-1714. doi: 10.2215/CJN.10140620.

75. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med* 2020. 383. 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

Отримано/Received 28.10.2021

Рецензовано/Revised 18.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2021 ■

Information about author

Vitaliy Katerenchuk, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-5039-1770

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.

V.I. Katerenchuk

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The effect of modern hypoglycemic therapy on the course of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. The article presents the literature review of the possibilities of modern antidiabetic therapy in the prevention of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. The mechanisms of development and features of kidney disease in type 2 diabetes mellitus are described. The results of most recent clinical trials for studying the possibility of nephroprotection with new groups of hypoglycemic agents are reviewed: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. The advantages of usage and the nephroprotective effects of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors and sodium-glucose loop cotransporter-2 inhibitors are determined. Particular attention is paid to the nephroprotective effect of sodium-glucose loop co-transporter inhibitors as the only class of drugs that have demonstrated a reduction in the rate of decrease in glomerular filtration rate in patients with diabetes. The expediency of further study of the efficacy of the combined use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and agonists of glucagon-like pep-

tide-1 receptors in diabetic chronic kidney disease is indicated. For a long time, approaches to the treatment of diabetic kidney disease did not differ for patients with type 1 and type 2 diabetes. The studies of recent years have shown that new hypoglycemic drugs can not only lower blood glucose levels but also have a beneficial effect on renal function. The mechanisms of nephroprotective effects have not been fully studied, but it is clear that they are beyond the scope of improved glycemic control. The possibility of the nephroprotective effect of these drugs on a glomerular filtration rate in the range of 30–15 ml/min/1.73 m² and below remains unexplored. The effect of the combined use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors is also unclear: will this combination predominate over monotherapy, and, if so, to what extent?

Keywords: review; type 2 diabetes mellitus; diabetic chronic kidney disease; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; glucagon-like peptide receptor agonists

Кравчун Н.О.¹, Дунаєва І.П.²
¹Багатопрофільний медичний центр «Life Park», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ефективність використання R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти в клінічній практиці

Резюме. У статті наведені сучасні дані наукової медичної літератури щодо ефективного застосування R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти при різних патологічних станах. Подано аналіз літературних даних щодо порівняльної оцінки активності рацемічної і правообертальної форм тіктової (альфа-ліпоєвої) кислоти при болю в попереку, впливу R(+)-енантіомеру в поєднанні з гіпербаричною кисневою терапією на продукцію інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α і фактора росту ендотелію судин при загостренні хронічних виразок нижніх кінцівок, а також щодо використання R- α -ліпоєвої кислоти в пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу легкого й середнього ступеня тяжкості. Слід наголосити, що останнім часом в усьому світі спостерігається тенденція до поступового переходу від курсового лікування діабетичної нейропатії до тривалого й безперервного застосування засобів патогенетичної терапії з метою підтримання їх позитивних ефектів. Альфа-ліпоєва кислота широко використовується в неврологічній практиці, це засвідчують наведені нами дані. Також активно застосовується α -ліпоєва кислота в гастроентерології в схемах лікування хронічних захворювань печінки. На сьогодні дія α -ліпоєвої кислоти активно вивчається з метою профілактики й лікування атеросклерозу. Автори на підставі проаналізованих даних роблять висновок, що саме R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти реалізує позитивний біологічний ефект, а лікування ним слід проводити практично постійно, роблячи перерви в прийомі. Тривалість застосування R- α -ліпоєвої кислоти залежить від конкретної клінічної ситуації, а з урахуванням нинішнього персоналізованого підходу до лікування, як показує аналіз сучасних медичних джерел, в осіб із цукровим діабетом у стані декомпенсації вуглеводного обміну її слід призначати на 6 місяців поспіль з перервою на 2 місяці й повторними курсами.

Ключові слова: R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти; патологічні стани; аналіз

На сьогодні активно вивчаються можливості клінічного застосування R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти як терапевтичного засобу для лікування полінейропатій різного походження, нейродегенеративних захворювань, у першу чергу хвороби Альцгеймера, метаболічних порушень, у тому числі синдрому інсуліно-резистентності й цукрового діабету (ЦД).

Слід наголосити, що ефекти, за які відповідає α -ліпоєва кислота, певною мірою забезпечує саме її R(+)-енантіомер.

Дія в організмі R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти є багатовекторною: збільшує захоплення глюкози інсулінозалежними тканинами, покращує енергетичний обмін у нервових клітинах, захищає нервові клі-

тини від дії вільних радикалів, покращує провідність по нервовому волокну, стимулює ріст нервових волокон, перешкоджає прогресуванню судинних уражень, нормалізує метаболізм печінкових клітин і покращує її детоксикаційні функції, знижує рівень загального холестерину й підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності [1, 2].

Станом на даний час у науковій медичній літературі є достатня кількість цікавих досліджень щодо клінічного застосування R(+)-енантіомеру ліпоєвої кислоти при різних патологічних станах. Так, італійськими вченими проведено дослідження, яке ставило за мету порівняльну оцінку активності рацемічної і правообертальної форм тіктової (α -ліпоєвої) кислоти при болю в

поперек [3]. До дослідження було залучено 100 пацієнтів з радикулопатією нижніх кінцівок (однобічною або двобічною), яких було розподілено на дві групи по 50 осіб у кожній. Хворим було призначено 600 мг R-/S-тіоктової кислоти 1 раз на добу (перша група) або 600 мг R-тіоктової кислоти (друга група). Курс лікування становив 60 днів. Дослідження було проведено без контролю плацебо, оскільки хворих було неможливо залишати без лікування у зв'язку з вираженим больовим синдромом.

На підставі проведеного дослідження зроблено висновок, що група пацієнтів, які отримували R- α -ліпоєву кислоту, мала вірогідно більш виражений позитивний ефект від лікування за даними оцінки змін вираженості симптомів нейропатії і нейропатичних порушень. Також і щодо змін показників якості життя, значного зниження потреби в знеболювальних, покращення якості сну виявлено більшій відсоток хворих, які отримували R- α -ліпоєву кислоту.

Авторами зроблено висновок щодо переваг використання R(+)-тіоктової кислоти порівняно з рацемічною формою, що, швидше за все, обумовлено підвищеною біодоступністю цього енантіомеру, що збільшує його антиоксидантну активність [4, 5], а також більш високою біологічною активністю [6, 7].

Викликає інтерес дослідження впливу α -ліпоєвої кислоти та її R(+)-енантіомеру в поєднанні з гіпербаричною кисневою терапією (ГКТ) на продукцію інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) при загоєнні хронічних виразок нижніх кінцівок [8]. У дослідженні брали участь 27 хворих віком від 49 до 88 років. У всіх пацієнтів були виразки нижніх кінцівок різного походження (у тому числі діабетичного/ішемічного), з артеріальною і венозною недостатністю.

Важливо підкреслити, що ГКТ, а саме вплив кисню на тканини при тиску, що перевищує атмосферний, призводить до збільшення утворення активних форм кисню, тобто оксидативного стресу. Тому при ГКТ слід обов'язково призначати антиоксиданти.

Усім пацієнтам після ретельного обстеження була призначена ГКТ 5 разів на тиждень. Пацієнти в подальшому були розподілені на групи. Перша приймала рацемічну α -ліпоєву кислоту, а друга — R- α -ліпоєву кислоту.

Зазначено, що додавання R- α -ліпоєвої кислоти до ГКТ значно покращило загоєння виразок, зменшення виразкового ураження стало більш значимим на 20-й день лікування, у той час як у групі, що отримувала рацемічну α -ліпоєву кислоту, зменшення виразкового ураження стало значущим тільки на 40-й день лікування. Авторами зроблено висновок, що R- α -ліпоєва кислота є більш ефективною порівняно з рацемічною α -ліпоєвою кислотою. Одночасно доведено, що кращий ефект загоєння виразок нижніх кінцівок обумовлений підвищенням на тлі лікування продукції VEGF у тканині рани й зниженням рівнів ФНП- α та IL-6 у плазмі крові, оскільки саме ФНП- α і IL-6 є ключовими медіаторами запального процесу.

R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг для перорального прийому довів свою більшу ефективність порівняно з рацемічною сполукою в аналогічній дозі.

Ще одне цікаве проспективне рандомізоване контрольоване дослідження [9] присвячене використанню R- α -ліпоєвої кислоти в пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу легкого й середнього ступеня тяжкості. Синдром зап'ястного каналу — одна з найбільш поширених периферичних нейропатій. У дослідження були включені 134 пацієнти (74 жінки й 60 чоловіків), середній вік 66–69 років. Пацієнти отримували лікування R- α -ліпоєвою кислотою, приймали препарат 1 раз на добу впродовж двох місяців, що привело до позитивних результатів щодо зменшення болю. Також автори дослідження зробили висновок про необхідність продовжити дослідження з метою більш тривалого прийому R- α -ліпоєвої кислоти й спостереження за такими пацієнтами.

Доведено, що одним з ключових патогенетичних механізмів формування нейропатій є оксидативний стрес, який призводить до ураження ендотелію судин, α -ліпоєва кислота має щодо цього найбільш переконливу доказову базу і є ліпофільним антиоксидантом. Також слід наголосити, що основну доказову базу отримано в серії досліджень ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), ALADIN II, ALADIN III [10].

Привертає увагу тривалість отримання препаратів α -ліпоєвої кислоти як внутрішньовенно, так і перорально в різних дозах. Так, у дослідженні ALADIN III [11–13] пацієнтам після п'ятиденного внутрішньовенного введення α -ліпоєвої кислоти протягом двох років (!) проводили пероральне лікування. Найтривалішим щодо лікування діабетичної полінейропатії було дослідження NATHAN-1 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy) [14]. Пацієнти отримували терапію α -ліпоєвою кислотою протягом чотирьох років. Пацієнти добре переносили лікування й не мали побічних ефектів. З огляду на такі дані слід проводити лікування α -ліпоєвою кислотою більш тривалий час з метою досягнення позитивного ефекту. Більшість пацієнтів і, на жаль, деякі лікарі хочуть отримати швидкий ефект від призначеного препарату, що може в подальшому негативно відбитися на його призначеннях.

Оскільки доведено, що α -ліпоєва кислота — ліпофільний антиоксидант, який при потраплянні в організм нейтралізує вільні радикали, слід приймати його практично постійно, безумовно, якщо немає ніяких побічних реакцій, і робити перерви в його використанні.

Так, у дослідженні Gerd Bohe та співавт. (2020) метою була оцінка впливу R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти в дорослих пацієнтів з надлишковою масою тіла на підвищений рівень тригліцеридів. Вторинними цілями було визначення впливу R- α -ліпоєвої кислоти на масу тіла, окиснювальний стрес і запалення. Отримували R- α -ліпоєву кислоту пацієнти упродовж

шести місяців. Пацієнти не змінювали спосіб життя, дієтичний режим і не збільшували фізичні навантаження. При цьому не було встановлено ніякої побічної реакції на прийом R- α -ліпоєвої кислоти. Автори роботи зробили висновок, що тривалий прийом R- α -ліпоєвої кислоти приводить до зниження маси тіла, більшого синтезу антиоксидантних ферментів і зниження ймовірності запалення в пацієнтів з надлишковою масою тіла. Вплив R- α -ліпоєвої кислоти на рівні тригліцеридів плазми корелював з індексом маси тіла. В осіб, які тривало отримували R- α -ліпоєву кислоту, встановлено покращення клітинної біоенергетики.

Слід наголосити, що останнім часом в усьому світі спостерігається тенденція до поступового переходу від курсового лікування діабетичної нейропатії до тривалого й безперервного застосування засобів патогенетичної терапії з метою підтримання їх позитивних ефектів. При цьому розглядається лікування саме препаратами R(+)-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти [15].

Отже, за наявності діабетичної полінейропатії R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти дозволяє впливати на декілька патогенетичних механізмів, оскільки сприяє зменшенню утворення вільних радикалів, покращує ендоневральний кровотік, підвищує активність глутатіону, що в подальшому значно зменшує клінічні прояви цього поширеного діабетичного ускладнення. Однак позитивний вплив R(+)-енантіомеру не обмежується діабетичною полінейропатією: α -ліпоєва кислота широко використовується в неврологічній практиці, це засвідчують наведені нами дані. Також активно застосовується α -ліпоєва кислота в гастроентерології у схемах лікування хронічних захворювань печінки.

На сьогодні дія α -ліпоєвої кислоти активно вивчається з метою профілактики й лікування атеросклерозу [16–18].

Наприкінці хочемо наголосити, що саме R(+)-енантіомер α -ліпоєвої кислоти реалізує позитивний біологічний ефект. Лікування R(+)-енантіомером слід проводити практично постійно, роблячи перерви в його прийомі. Тривалість застосування R- α -ліпоєвої кислоти залежить від конкретної клінічної ситуації, а з урахуванням нинішнього персоніфікованого підходу до лікування, як показує аналіз сучасних медичних джерел, в осіб із ЦД у стані декомпенсації вуглеводного обміну її слід призначати на 6 місяців поспіль з перервою на 2 місяці і повторними курсами.

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

Список літератури

1. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. *Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim. Biophys. Acta.* 2009 Oct. 1790(10). 1149-60. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026.

2. Паньків І.В. Ефективність терапії альфа-ліпоєвою кислотою при синдромі діабетичної стопи. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2014. (59). 53-55. doi: 10.22141/2224-0721.3.59.2014.76603.

3. Pacini A., Tomassoni D., Trallori E., Micheli L., Amenta F., Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Traini E. *Comparative Assessment of the Activity of Racemic and Dextrorotatory Forms of Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid in Low Back Pain: Preclinical Results and Clinical Evidences From an Open Randomized Trial. Front. Pharmacol.* 2021 Feb 24. 12. 607572. doi: 10.3389/fphar.2021.607572.

4. Maglione E., Marrese C., Migliaro E., Marcuccio F., Panico C., Salvati C., Citro G. et al. *Increasing bioavailability of (R)-alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. Acta Biomed.* 2015 Dec 14. 86(3). 226-33. PMID: 26694149.

5. Mrakic-Sposta S., Vezzoli A., Maderna L., Gregorini F., Montorsi M., Moretti S., Greco F. et al. *R(+)-Thioctic Acid Effects on Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Type II Diabetic Patients: Preliminary Results by Electron Paramagnetic Resonance and Electroneurography. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 Apr 10. 2018. 1767265. doi: 10.1155/2018/1767265.

6. Passiatore M., Perna A., De-Vitis R., Taccardo G. *The use of alpha-lipoic acid-R (ALA-R) in patients with mild-moderate carpal tunnel syndrome: a randomised controlled open label prospective study. Malaysian Orthop. J.* 2020. 14(1). 1-6. doi: 10.5704/MOJ.2003.001.

7. Salehi B., Berkay Yilmaz Y., Antika G., Boyunegmez Tumer T., Fawzi Mahomoodally M., Lobine D., Akram M. et al. *Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. Biomolecules.* 2019 Aug 9. 9(8). 356. doi: 10.3390/biom9080356.

8. Nasole E., Nicoletti C., Yang Z.J., Girelli A., Rubini A., Giuffreda F., Di Tano A. et al. *Effects of alpha lipoic acid and its R+ enantiomer supplemented to hyperbaric oxygen therapy on interleukin-6, TNF- α and EGF production in chronic leg wound healing. J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2014 Apr. 29(2). 297-302. doi: 10.3109/14756366.2012.759951.

9. Dua K., Osterman A.L., Abzug J.M. *Carpal Tunnel Syndrome: Initial Management and the Treatment of Recalcitrant Patients. Instr. Course Lect.* 2017 Feb 15. 66. 141-152. PMID: 28594494.

10. Маньковський Б.М. *Діабетична нейропатія: від голови до кінчиків пальців. Київ, 2021. 400 с. ISBN 978-617-95107-1-7.*

11. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care.* 1999 Aug. 22(8). 1296-301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296. PMID: 10480774.

12. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. *Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. 107(7). 421-30. doi: 10.1055/s-0029-1212132. PMID: 10595592.

13. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Loq P.A., Munzel U. et al. *Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care.* 2006. 29(11). 2365-2370. <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>.

14. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. *Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN*

1 trial. *J. Diabetes Complications*. 2016 Mar. 30(2). 350-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018.

15. Юзвенко Т., Тарасенко С., Марченко О. Новые возможности применения альфа-липоевой кислоты: роль энантиомеров. *Международный эндокринологический журнал*. 2019. 15(6). 507-14. doi:10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414.

16. Zhang W.J., Bird K.E., McMillen T.S., LeBoeuf R.C., Hagen T.M., Frei B. Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2008 Jan 22. 117(3). 421-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725275.

17. Sztanek F., Seres I., Lorincz H. et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with diabetic neuropathy. *Atherosclerosis*. 2017. 263. e111-e282. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.852.

18. Ying Z., Kherada N., Farrar B., Kampfrath T., Chung Y., Simonetti O., Deilius J. et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sci*. 2010 Jan 16. 86(3-4). 95-102. doi: 10.1016/j.lfs.2009.11.009.

Отримано/Received 03.11.2021

Рецензовано/Revised 25.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2021 ■

Information about authors

N.O. Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067) 577-33-44; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

I.P. Dunaieva, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

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.

N.O. Kravchun¹, I.P. Dunaieva²

¹Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Efficacy of the R(+)-enantiomer of alpha-lipoic acid in clinical practice

Abstract. The article presents current data from the scientific medical literature on the effective use of the R(+)-enantiomer of α -lipoic acid in various pathological conditions. The authors analyze the literature data on the comparative assessment of the activity of racemic and dextrorotatory forms of thioctic (alpha-lipoic) acid in low back pain, the effect of the R(+)-enantiomer in combination with hyperbaric oxygen therapy on the production of interleukin-6, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower extremities, as well as the use of R- α -lipoic acid in patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. It should be noted that recently around the world there is a tendency to gradual transition from the course treatment of diabetic neuropathy towards long-term and continuous use of pathogenetic therapies in order to maintain their positive effects. Alpha-lipoic acid is widely used in neurological practice, as

evidenced by our data. Also, α -lipoic acid is actively used in gastroenterology in the treatment of chronic liver diseases. Currently, the action of α -lipoic acid is being actively studied in terms of the prevention and treatment of atherosclerosis. Based on the analyzed data, the authors concluded that it is the R(+)-enantiomer of α -lipoic acid that has a positive biological effect, and treatment with it should be carried out almost constantly, taking breaks in its intake. The duration of R- α -lipoic acid use depends on the specific clinical situation, and given the current personalized approach to treatment, as shown by the analysis of modern medical sources, people with diabetes in a state of decompensation of carbohydrate metabolism should be prescribed it for 6 months continuously with a break of 2 months and repeated courses.

Keywords: R(+)-enantiomer of α -lipoic acid; pathological conditions; analysis

УДК 616.379-008:616.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799>

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

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

Зниження ефективності агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1: у чому причина?

Резюме. Огляд присвячено препаратам групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, в основі дії яких лежить інкретиновий ефект. Крім інсулінотропної і глюкагоностатичної дії агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 сприяють покращанню глікемічного контролю, зниженню маси тіла, а також полегшують серцево-судинні наслідки у хворих на цукровий діабет. Представники даної групи поділяються на препарати короткої і тривалої дії, що визначається їх фармакокінетичними властивостями. Дослідження показали, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, які вводяться один раз на тиждень, демонструють кращий глікемічний контроль при аналогічному або меншому ризику розвитку гіпоглікемії і небажаних ефектів щодо шлунково-кишкового тракту, ніж їх аналоги короткої дії. Однак при тривалому використанні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 подовженої дії спостерігається скорочення цукрознижувального ефекту, пов'язане зі зменшенням гальмування кишкової моторики, обумовленим явищем тахіфілаксії (десенситизації) рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 у результаті вагусної нервової активації. Розглянуто перспективні способи подолання даного недоліку, такі як розробка модифікованих і комбінованих співагоністів рецепторів дипептидилпептидази-1, а також пероральних форм агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1. Крім того, описано можливі механізми впливу на ефективність агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 з огляду на вироблення антитіл до різних препаратів даної групи, а також взаємозв'язок ефектів інкретиноміметиків зі станом кишкової мікробіоти. Отже, група інкретинових препаратів має широкі перспективи застосування в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з можливістю корекції як базальної, так і прандіальної глікемії, при цьому активно створюються нові ефективні й безпечні форми препаратів даної групи.

Ключові слова: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду; тахіфілаксія; модифіковані аналоги; антитіла до агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; кишкова мікробіота; огляд

Терапевтичні підходи, засновані на дії інкретинового гормону глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), сьогодні широко використовуються в лікуванні цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Хоча цукрознижувальний ефект ГПП-1 у першу чергу зумовлений глюкозозалежним збільшенням секреції інсуліну й пригніченням вивільнення глюкагону, ключовим механізмом, що забезпечує нормалізацію постпрандіальної глікемії під впливом ГПП-1, є виражене уповільнення спорожнення шлунка, що призводить до затримки надходження глюкози в кровотік [1–4].

Перший агоніст рецептора ГПП-1 (арГПП-1), ексенатид, був схвалений для лікування ЦД2 у 2005 році. Далі були отримані ефективні препарати, які подолали проблему, пов'язану з коротким періодом напіввиведення, що потребувала невеликих інтервалів між ін'єкціями (для ексенатиду — двічі на день). У даний час арГПП-1 вводять двічі на день (ексенатид), один раз на день (ліксисенатид і ліраглутид) або один раз на тиждень (ексенатид, дулаглутид, альбіглутид і семаглутид). Крім того, вже понад 2 роки успішно застосовується пероральний препарат семаглутид для

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

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

Для кореспонденції: Кушнарєва Наталія Миколаївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, факс: (044) 430-10-36; natalijakush@gmail.com; тел.: +38 (067) 209 97 27

For correspondence: Nataliia Kushnarova, MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism» NAMS of Ukraine, Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; fax: (044) 430-10-36; e-mail: natalijakush@gmail.com; phone +38 (067) 209 97 27

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

щоденного прийому, який продемонстрував клінічну ефективність, близьку до препарату для підшкірного введення один раз на тиждень.

Усі арГПП-1 мають спільні механізми дії, що включають три основних ефекти: глюкозозалежний інсулінотропний, глюкагоностатичний та уповільнення евакуації зі шлунка, що зменшує варіабельність показників глікемії після їжі. Крім того, арГПП-1 впливають на рецептори, розташовані в головному мозку, сприяючи зниженню апетиту, зменшенню споживання калорій і зниженню маси тіла [6]. Агоністи рецепторів ГПП-1 короткої дії (ексенатид, ліксисенатид) найбільш ефективні відносно зниження рівня глюкози в плазмі крові в нічний час і натще, але впливають на спорожнення шлунка під час тривалого лікування. АрГПП-1 тривалої дії (ліраглутид, ексенатид, дулаглутид, альбіглутид і семаглутид) справляють сильніший вплив на рівень глюкози в плазмі крові протягом ночі й натще як на тлі застосування пероральних глюкозознижуючих засобів, так і в поєднанні з базальним прийомом інсуліну.

Низкою досліджень доведено, що арГПП-1 можуть ефективно запобігати серцево-судинним подіям, таким як гострий інфаркт міокарда або інсульт, а також знижувати пов'язану з цим смертність. Тому особливо рекомендовано призначення арГПП-1 пацієнтам з уже існуючим атеросклеротичним судинним захворюванням (наприклад, із серцево-судинними подіями в анамнезі). АрГПП-1, такі як ліраглутид, дулаглутид, також можуть допомогти запобігти нирковим ускладненням при ЦД2. Іншим активним напрямком досліджень є застосування фармакогеномних підходів для визначення підгруп у популяції пацієнтів з ЦД2, яким особливо показане лікування арГПП-1, а також характеристика груп, які не відповідають на лікування арГПП-1 [4].

Стійкий агонізм до рецепторів ГПП-1 при використанні препаратів тривалої дії не призводить до помітної десенсибілізації цих рецепторів щодо глюкорегуляторних або аноректичних реакцій, у той же час швидко розвивається тахіфілаксія (десенситизація) щодо уповільнення спорожнення шлунка, що призводить до зменшення цукрознижувальних ефектів препарату [7].

Як було вже зазначено, агоністи рецепторів ГПП-1 короткої дії (такі як ексенатид і ліксисенатид) характеризуються короткими піками концентрації діючої речовини в плазмі після кожної ін'єкції, що чергуються з періодами близьких до нульових концентрацій. Отже, профіль часу — дії розрізняється між двома фазами (які тривають кілька годин): протягом одного періоду пацієнти перебувають під дією ефективних концентрацій циркулюючого препарату, а після цього настає період «відпочинку», упродовж якого рецептори ГПП-1 не активуються. На противагу цьому арГПП-1 тривалої дії після досягнення рівноважного стану характеризуються стабільно підвищеними концентраціями лікарського засобу в діапазоні, що викликає значну стимуляцію рецептора ГПП-1, з невеликими коливаннями між ін'єкціями (наприклад, 24 години для ліраглутиду або тиждень для семаглутиду). Тому визначення часу дії препарату базується не лише на частоті ін'єкцій, але

й на фармакокінетиці. Так, ліксисенатид для застосування один раз на добу є препаратом короткої дії, тоді як ліраглутид для застосування один раз на добу являє собою засіб тривалої дії.

Явищем тахіфілаксії пояснюється інша важлива особливість застосування різних арГПП-1: у той час як періодична стимуляція рецепторів ГПП-1 пов'язана в основному з впливом на моторику шлунка, який зберігається протягом тривалого часу, безперервна стимуляція призводить до десенсибілізації (тахіфілаксії), яка, імовірно, починається вже протягом 4–24 год і досягає свого повного прояву через кілька тижнів або місяців [8]. Оскільки швидкість спорожнення шлунка тісно пов'язана з абсорбцією харчових вуглеводів, подовжене спорожнення шлунка означає уповільнення швидкості зростання рівня глікемії після їжі. Даний ефект частково нівелюється внаслідок тахіфілаксії інкретинових рецепторів. При цьому вплив на спорожнення шлунка стосується лише прийому їжі, перед яким вводили арГПП-1 короткої дії (один раз на день для ліксисенатиду або двічі на день для ексенатиду), з незначними ефектами на інші прийоми їжі. АрГПП-1 тривалої дії також знижують рівень глюкози після прийому їжі, в основному за рахунок стимуляції секреції інсуліну й пригнічення секреції глюкагону [9].

У метааналізі, у якому порівнювали ефекти арГПП-1 короткої і тривалої дії на фоні базального інсуліну, не відзначено істотної різниці між підвищенням постпрандіального рівня глюкози для двох типів препаратів [10]. Для кожної зі змінних результати були значно кращими для засобів тривалої дії (ліраглутид, щоденний ексенатид, дулаглутид і семаглутид — за даними шести досліджень) порівняно з короткодійними препаратами (ексенатид і ліксисенатид — за даними восьми досліджень).

Питання про те, за яких умов зниження коливань глікемії після їжі за рахунок тривалого уповільнення спорожнення шлунка може забезпечити перевагу препаратів арГПП-1 короткої або тривалої дії, все ще потребує дослідження [17].

Тахіфілаксія при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1

Як відомо, тахіфілаксія — це послаблення фармакологічної відповіді, до якого може призвести тривалий або повторний вплив препарату. Тахіфілаксія може бути наслідком зниження чутливості рецепторів у відповідь на постійну стимуляцію лікарським агоністом, що призводить до зниження фармакологічної відповіді. До механізмів тахіфілаксії належать, наприклад, обмеження передачі сигналів на основі циклічного аденозинмонофосфату (АМФ), порушення системи вторинних месенджерів, зменшення доступності рецепторів на клітинній мембрані, зміна пострецепторних процесів передачі сигналу. Добре відомо, що розвиток тахіфілаксії змінює дію нітратів, місцевих анестетиків, опіоїдів або катехоламінів під час постійного фармакологічного впливу [11]. На відміну від толерантності тахіфілаксія, як окремий випадок десенсибілізації, не залежить від дози (введення більшої дози

препарату не відновлює максимальний ефект), проте швидко минає після відносно короткого періоду відміни препарату. Зазвичай вважається, що більша тривалість дії, яка охоплює всі 24 години доби, може забезпечити кращий глікемічний контроль, проте постійна активація рецептора ГПП-1 може призводити також до зменшення чутливості рецепторів до інкретину, що може знижувати ефективність арГПП-1 [11].

Раніше було виявлено, що після внутрішньовенного введення ГПП-1 протягом семи днів пацієнтам із ЦД2 постпрандіальна концентрація глюкози знижувалась лише після першого споживання їжі, тоді як після наступних прийомів гіпоглікемічний ефект не спостерігався [12]. Відзначимо, що в цьому дослідженні не проводилися вимірювання спорожнення шлунка під час повторюваних прийомів їжі при хронічному введенні ГПП-1.

У дослідженнях на тваринах ефект тахіфілаксії щодо швидкості випорожнення шлунка був продемонстрований у тесті з абсорбцією парацетамолу при впливі ліраглутиду (200 мг/кг) і ексенатиду (3 і 10 мг/кг). Після гострого тесту щурам вводили аналоги ГПП-1 двічі на день протягом 14 днів, протягом яких контролювали споживання їжі і масу тіла [13]. Показано, що як ліраглутид, так і ексенатид знижували швидкість спорожнення шлунка, однак ефект був помітно менший після 14 днів введення ліраглутиду на відміну від введення ексенатиду. Обидві сполуки справляли однаковий вплив на масу тіла. Докази також свідчать, що рецептори ГПП-1 у гепатопортальній ділянці й на аферентних парасимпатичних нервових закінченнях у слизовій оболонці кишечника можуть генерувати сигнали до центральної нервової системи, що впливають на секрецію і метаболізм інсуліну [14, 15].

Відносний внесок сигналів з різних ділянок, які трансдукують аноректичні ефекти арГПП-1 у периферичній або центральній нервовій системі, точно невідомий; кандидати включають блукаючий нерв, нодозні ганглії, ядра гіпоталамуса й стовбур мозку. ГПП-1, який походить з мозку, синтезується в підгрупі нейронів у nucleus tractus solitarius (NTS). Останні проєктуються на ділянки, що експресують рецептори ГПП-1 у задньому мозку й гіпоталамусі, включно з паравентрикулярним ядром (PVN), дорсальним медіальним ядром гіпоталамуса й дугоподібним ядром (ARC). Невелика кількість ГПП-1 може також синтезуватися в самому гіпоталамусі, а ГПП-1 кишкового походження може зв'язуватися з мозком, отримуючи доступ до рецепторів ГПП-1 всередині волокон, що іннервують ворітну вену або нодозний ганглії черевного блукаючого нерва [16].

У дослідженні, проведеному за участі дев'яти здорових добровольців, вивчали моторику шлунка й вплив на постпрандіальний глікемічний контроль при внутрішньовенному введенні ГПП-1 (0,8 пмоль/кг/хв) або плацебо протягом 8,5 год. Амінокисотно-вуглеводну тестову суміш вводили назогастральну у 2 прийоми з інтервалом у 4 години. Показано, що за час інфузії ГПП-1 концентрація глюкози в крові знижувалась після першого прийому їжі, але підвищувались після дру-

гого прийому ($p < 0,05$). Зниження постпрандіальних рівнів інсуліну й С-пептиду, а також рівня глюкагону було більшим після першого прийому їжі. ГПП-1 значно уповільнював спорожнення шлунка після першого прийому їжі порівняно з другим прийомом їжі, що супроводжувалося зниженням рівнів панкреатичного поліпептиду (маркера вагусної активації) після першого, але не після другого прийому їжі. Результати дозволили зробити висновок, що індукована ГПП-1 затримка випорожнення шлунка відзначається тенденцією до швидкої тахіфілаксії на рівні вагусної нервової активації. Як наслідок, постпрандіальний контроль глюкози за допомогою ГПП-1 послаблювався після його хронічного введення [17, 20].

Перспективні медичні підходи до впливу на рецептор ГПП-1 як терапевтичну мішень

Недавні досягнення дозволили з'ясувати структуру рецептора ГПП-1, його мембранну топологію і більш детально зрозуміти, як структурно різні ліганди взаємодіють з різними позаклітинними ділянками рецептора; описані взаємодії «рецептор — G-білок», критичні для передачі сигналу. На основі цих даних проводяться пошук нових пептидних і низькомолекулярних арГПП-1, включно з повними або зміненими агоністами й алостеричними модуляторами [18–20]. Розробку більш ефективних і селективних пептидних і низькомолекулярних агоністів арГПП-1 і алостеричних модуляторів називають святом Граалем терапевтичних засобів на основі ефекту інкретинів, що, імовірно, буде досяжним при більш глибокому розумінні структури рецептора ГПП-1.

Серед стратегій пролонгування періоду напівжиття агоністів рецепторів ГПП-1 *in vivo* застосовуються: амінокислотні заміни в молекулі нативного ГПП-1, що підвищують його стійкість до дії дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) (ексенатид, ліксисенатид); хімічні добавки (такі як цинк), що гальмують абсорбцію з підшкірної клітковини (таспоглутид); ковалентне зв'язування з великими молекулами, такими як альбумін або IgG, що уповільнює ниркову елімінацію (альбіглутид, дулаглутид); прикріплення залишку жирної кислоти, яке сприяє нековалентному зв'язуванню з альбуміном (ліраглутид). Зв'язування з мікросферами з біодеградабельного полімеру уповільнює вивільнення їх з підшкірної клітковини (ексенатид) [14].

Висловлено припущення, що ідентифікація пептидів зі зміненою агоністичною активністю щодо рецептора ГПП-1 (зниженою передачею сигналів, пов'язаних з β -арестином) може забезпечити більшу терапевтичну активність зі зменшеним потенціалом десенсibilізації рецептора при тривалому введенні [7, 15]. Ще належить визначити, чи будуть ліганди рецептора ГПП-1, які сприяють змінній передачі сигналів, забезпечувати більшу переносимість або ефективність при збереженні безпеки й встановлених клінічних переваг арГПП-1. Оскільки дія алостеричних модуляторів залежить від присутності ендogenous ГПП-1, цей вид сполук може особливо підходити пацієнтам після

баріатричної хірургії або в комбінації з метформіном (який збільшує рівні ГПП-1 в плазмі), як особам, які страждають від діабету, так і пацієнтам без нього [21].

Прогрес у розробці пептидних композицій, які можна застосувати для перорального введення, дозволив створити препарат перорального семаглутиду — невеликий ацильований пептидний агоніст, що вже схвалений для лікування ЦД2. Препарат семаглутид для перорального застосування містить N-[8(2-гідроксилбензоїл)аміно]каприлат натрію (SNAC), що забезпечує рН-залежне підвищення розчинності, стійкість до протеолітичної деградації і посилення трансцелюлярної проникності, переважно в шлунку. Дослідження фази 2, у яких вивчалася дія перорального семаглутиду впродовж 26 тижнів у пацієнтів з ЦД2, продемонстрували профіль ефективності й переносимості, який можна порівняти з профілем, досягнутим при використанні семаглутиду один раз на тиждень, включно з шлунково-кишковими ускладненнями [3, 22].

Додатковий підхід до підвищення ефективності агоністів рецептора ГПП-1, що враховує передбачуваний скоординований внесок кількох кишкових пептидів, визначає розробку мономолекулярних мультиагоністів, які містять два або три пептидних епітопи в межах однієї молекули. Прототипом такого співагоніста є природний пептид оксинтомодулін, який складається з 37 амінокислот, секретується ентероцитами спільно з ГПП-1 і ГПП-2 (глюкозозалежним інсулінотропним поліпептидом 2) і здійснює свої метаболічні ефекти за рахунок активації рецепторів ГПП-1 і глюкагону. Нативний оксинтомодулін демонструє змінену передачу сигналів до рецептора ГПП-1 незалежно від накопичення циклічного АМФ і концентрації кальцію [23]. Уведення оксинтомодуліну тричі на день протягом чотирьох тижнів особам з надмірною вагою або ожирінням зменшувало споживання їжі й викликало втрату маси тіла; оксинтомодулін також збільшував пов'язану з фізичною активністю витрату енергії протягом 4-денного періоду лікування [24].

Деякі співагоністи ГПП-1 тривалої дії в доклінічних дослідженнях викликають більшу втрату ваги, ніж один ГПП-1, покращуючи при цьому контроль глюкози за допомогою передачі сигналів на рецептор ГПП-1 [25]. У даний час вивчається, чи будуть нові мономолекулярні мультиагоністи викликати стійку втрату ваги і яким буде глікемічний контроль порівняно з арГПП-1 у клінічних умовах — порівнянним або кращим.

Ацильований співагоніст, що розпізнає як рецептори ГПП-1, так і рецептори ГПП, у доклінічних дослідженнях продемонстрував більше метаболічних переваг (у плані контролю глюкози й втрати ваги) порівняно з агоністом лише до рецептора ГПП-1. Крім того, введення співагоніста людям із ЦД2 протягом шести тижнів викликало дозозалежне зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c) при низькій частоті шлунково-кишкових ускладнень [26]. Дослідження ефектів збалансованого ацильованого співагоніста ГПП-1/ГПП NNC0090-2746 у дозі 1,8 мг на добу в пацієнтів з ЦД2, недостатньо контрольованим метформіном, показало, що через 8 і 12 тижнів відбулося зниження HbA1c і маси

тіла, рівнів ліпідів натще за умов прийнятного профілю шлунково-кишкових побічних явищ. Метаболічні переваги, досягнуті за допомогою цього комбінованого препарату, були порівнянними, але не перевищували зниження HbA1c і маси тіла, що спостерігалось у групі порівняння, яка одержувала ліраглутид [27].

Перспективними в плані застосування в терапії для схуднення показали себе агоністи амілінових рецепторів. Ці молекули мають декілька фармакологічних ефектів, що перетинаються з ефектами агоністів рецепторів ГПП-1, наприклад гальмування евакуації зі шлунка, зменшення секреції глюкагону й сприяння зниженню ваги, однак вони мають різний вплив на прандіальну секрецію інсуліну, тому поєднання цих двох механізмів може дати значні переваги [23]. Адитивний ефект застосування ліраглутиду й подвійного агоніста кальцитонінового й інкретинового рецептора КВР-089 був показаний в експерименті на щурах, які отримували обезожену дієту, збагачену жиром. Лікування окремо КВР-089 або ліраглутидом залежно від дози знижувало масу тіла на 7–15 %, тоді як комбінація давала зменшення маси тіла на 21 %, що відображалося зменшенням розмірів жирових депо. Той факт, що КВР-089 діяв комплементарно з арГПП-1 на споживання їжі, втрату ваги й толерантність до глюкози, вказує на можливість додаткового покращання метаболічного профілю [28].

Проте результати й спостереження стосовно розробки нових молекулярних структур потребують ретельного розгляду й підтвердження в клінічних випробуваннях на людях. По-перше, швидкість і величина втрати ваги, виявлена за допомогою співагоністів у доклінічних дослідженнях, може відображати не тільки підвищену ефективність, але й менші обмеження щодо підвищення дози в мишей і щурів порівняно з людьми. Крім того, підвищена витрата енергії, виявлена в тварин при використанні агоністів рецепторів ГПП-1 і глюкагону, сприяє зниженню ваги, але цей ефект з меншою імовірністю може проявлятися у людей [29]. Також фіксовані співвідношення кожного пептидного епітопу, оптимізовані для відповідних рецепторів гризунів, не обов'язково можуть призводити до оптимальної активації відповідних рецепторів людини. Нарешті, ще належить встановити, чи можна відтворити профіль клінічної безпеки, включно з користю для серцево-судинної системи, встановлений у даний час для моноагонізму до рецепторів ГПП-1, шляхом одночасної активації декількох значно поширених клітинних рецепторів. Ці проблеми свідчать, що метаболічні переваги, досягнуті за допомогою мономолекулярних мультиагоністів у доклінічних дослідженнях, може бути важко повністю відтворити в клінічних умовах [3].

Імуногенність аналогів ГПП-1 і вплив антитіл на їх ефективність

Серед можливих причин недостатньої ефективності фармацевтичних препаратів, що мають білкову й пептидну структуру, називають виникнення імунної відповіді, тобто утворення антитіл (АТ) до цих пептидів. Відповідно до імуногенних властивостей білкових

і пептидних препаратів вважають, що в пацієнтів під впливом екзогенних аналогів інкретинів (арГПП-1) може також розвинути імунна реакція, що перешкоджатиме взаємодії арГПП-1 з клітинними рецепторами. На імуногенність аналогів ГПП-1 можуть впливати їх молекулярна структура й гомологія до нативної молекули ГПП-1. Загалом терапевтичні білки/пептиди з високою структурною подібністю до ендогенних білків/пептидів мають менший ризик небажаної імуногенності [30–33]. Розглянемо результати клінічних досліджень, у яких визначались АТ до різних аналогів ГПП-1 і оцінювався можливий вплив антитіл на біологічні ефекти цих препаратів.

Ліраглутид є рекомбінантним аналогом ГПП-1 людини, що застосовується один раз на добу, за амінокислотною послідовністю на 97 % ідентичний ендогенному людському ГПП-1, а ексенатид — це синтетичний ексендин-4, ксенопептид, спочатку ідентифікований у слині ящірки ядозуба *Heloderma suspectum*, його амінокислотна послідовність на 53 % ідентична такій у ГПП-1 людини щодо перших 31 амінокислот; послідовність решти восьми амінокислот не має схожості з будь-яким відомим пептидом ссавців. Антиліраглутидні АТ були виявлені у 8,6 % хворих, що відносно менше, ніж при лікуванні ексенатидом, через високу ідентичність послідовності ліраглутиду з нативним ГПП-1 людини. Загалом наявність АТ не впливала на клінічну ефективність [34].

У рамках дослідження LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) було поставлено завдання виміряти й охарактеризувати утворення АТ до ліраглутиду, дослідити вплив на глікемічний контроль і безпеку порівняно з ексенатидом у хворих на ЦД2. Після 26 тижнів лікування 32 із 369 (8,7 %) і 49 з 587 (8,3 %) пацієнтів мали АТ низького рівня до ліраглутиду (دوزи 1,2 і 1,8 мг відповідно), що не послаблювало глікемічну ефективність (зниження HbA1c на 1,1–1,3 % у АТ-позитивних проти 1,2 % у АТ-негативних пацієнтів). У програмі розвитку ексенатиду у 38 і 6 % пацієнтів розвивалися антиексенатидні АТ з низьким і високим титром відповідно до 30 тижнів. Половина пацієнтів з АТ високого титру (3 % від загальної популяції) мали послаблену глікемічну відповідь на лікування ексенатидом [35, 36]. У LEAD-6 на 26-му тижні в 113 із 185 пацієнтів (61 %) були виявлені антиексенатидні АТ. Високий рівень антиексенатидних АТ корелював із значно меншим зниженням HbA1c ($p = 0,0022$). Після переходу від ексенатиду до ліраглутиду антиексенатидні АТ не порушували подальшої глікемічної відповіді на ліраглутид (додаткове зниження HbA1c на 0,4 %). Зроблено висновок, що ліраглутид був менш імуногенним, ніж ексенатид; частота й рівень антиліраглутидних АТ були низькими і не впливали на глікемічну ефективність або безпеку [37].

Семаглутид — це агоніст рецепторів ГПП-1 тривалої дії, розроблений для застосування раз на тиждень. Семаглутид має деякі структурні подібності з ліраглутидом з модифікаціями для збільшення зв'язування з альбумінами й стабільності щодо ДПП-4. Випробування другої фази показали значне зниження HbA1c при

застосуванні семаглутиду у високих дозах ($\geq 0,8$ мг) порівняно з 1,8 мг ліраглутиду [38].

Ліксисенатид має структуру, схожу до ексенатиду, але з деякими змінами, що забезпечують період напіввиведення 2–3 год. Попри необхідність багаторазового дозування, дослідження не показали значної різниці в ефективності між дозуванням один або два рази на день, тому препарат рекомендований до призначення 1 раз на добу. Ліксисенатид є потенційно імуногенним, як і інші продукти на основі білків/пептидів; у 69,8 % пацієнтів виявляли АТ до препарату наприкінці 24-тижневих плацебо-контрольованих досліджень. Зміна HbA1c порівняно з вихідним показником була незалежною від статусу АТ (позитивного чи негативного).

Ексенатид, який має 53 % гомології до нативної молекули ГПП-1 [9], часто призводить до утворення антиексенатидних АТ (до 43 %) [37]. Клінічна актуальність цих антитіл не є певною, але в більшості пацієнтів їх присутність, здається, не погіршувала ефективність.

Про формування антиексенатидних АТ повідомлялось відносно часто, що може бути результатом лише 53% гомології ексенатиду до нативної молекули ГПП-1 людини. У трьох плацебо-контрольованих випробуваннях ($n = 963$) 38 % пацієнтів мали низький титр антиексенатидних АТ протягом 30 тижнів. Наявність цих АТ, як правило, не впливала на глікемічну реакцію в пацієнтів. Додатково 6 % пацієнтів мали високий титр АТ, близько половини з них мали ослаблену глікемічну відповідь на ексенатид [36].

У пацієнтів з високими титрами АТ викликане ексенатидом зменшення рівня HbA1c було значно меншим, ніж у пацієнтів з низькими титрами АТ [36]. Це підтверджено в клінічному дослідженні ексенатиду двічі на день, у якому АТ до ексенатиду були виявлені в ~ 40–60 % пацієнтів. Однак зниження рівня HbA1c було значно меншим у пацієнтів з високим титром АТ, при цьому викликаний ексенатидом гіпоглікемічний ефект не поступався ефекту, індукованому ліраглутидом та ексенатидом [9, 39].

Застосування ексенатиду в мікросферах раз на тиждень під час п'яти активних досліджень, контрольованих компараторами, показало, що близько 49 % хворих мали антиексенатидні АТ; однак це, очевидно, не впливало на глікемічну відповідь, за винятком випадків, коли АТ виявлялись у високих титрах [41].

Дулаглутид демонстрував відносно низьку імуногенність у клінічних випробуваннях: 1,6 % обстежених пацієнтів виробляли АТ до препарату. Це свідчить про те, що структурні модифікації молекули ГПП-1 і модифіковані частини молекули дулаглутиду, разом з високою гомологією до нативного людського ГПП-1 і IgG4, мінімізували ризик імунної відповіді проти дулаглутиду [42].

Так само клінічні випробування виявляли розвиток АТ до альбіглутиду в малій кількості — 4 % пацієнтів, що не вплинуло на його ефективність [43].

Підшкірний **ефпегленатид** для застосування один раз на тиждень є аналогом ексендину з єдиною амінокислотою модифікацією, який з'єднаний з Fc-

фрагментом молекули імуноглобуліну G людини для повільного виведення, що дозволяє вводити препарат раз на тиждень. Оскільки імуногенність може гальмувати фармакологічні ефекти, у дослідженнях на мавпах *Сynomolgus* оцінювали частоту утворення АТ до ефпегленатиду, при цьому в жодного примата не розвивалися АТ. У клінічних дослідженнях (< 3 місяці) не було виявлено *in vitro* АТ нейтралізуючих або тих, що виникають при лікуванні. Аналіз даних окремих пацієнтів свідчить про те, що наявність АТ не впливає на ефективність, не повідомлялося про серйозні або тяжкі випадки імуногенності. У цілому модифікація ексендину й кон'югація з Fc були пов'язані з низьким рівнем розвитку АТ, без явних ефектів імуногенності на фармакологічну дію [44].

У дев'яти дослідженнях фази 2 і 3 (дулаглутид, n = 4006; ексенатид, n = 276; не-ГПП-1 компаратори, n = 1141) оцінювали імуногенність арГПП-1 дулаглутиду один раз на тиждень, зокрема частоту виникнення АТ, розвитку реакцій гіперчутливості в місці ін'єкцій і вплив на глікемічний контроль. АТ до дулаглутиду визначали за допомогою твердофазного аналізу, нейтралізуючі антитіла виявляли з використанням культивованих клітин ендотелію нирок людини (HEK293). Усього 64 хворі, які лікувались дулаглутидом (1,6 % обстежених), були АТ-позитивними проти восьми (0,7 %) з групи порівняння (не-ГПП-1). З цих 64 хворих 34 (0,9 %) мали АТ, що нейтралізують дулаглутид, 36 (0,9 %) мали АТ, що перехресно реагували з нативним ГПП-1, а 4 (0,1 %) мали АТ, що нейтралізують нативний ГПП-1. Частота реакцій гіперчутливості була подібною в групах дулаглутиду й плацебо. У жодного АТ-позитивного пацієнта не виявлено реакції гіперчутливості. Через низьку частоту виявлення АТ не вдалося встановити їх вплив на глікемічний контроль [32].

Отже, при застосуванні препаратів групи арГПП-1 досить часто спостерігається продукція АТ проти цих молекул, а інтенсивність імунної реакції залежить від ступеня гомології амінокислотної послідовності аналога щодо нативного людського ГПП-1. Проте в численних дослідженнях для різних препаратів не було виявлено суттєвого впливу АТ на гіпоглікемічний ефект агоністів рецепторів ГПП-1, за винятком випадків високих титрів цих АТ. Клінічне значення АТ до аналогів ГПП-1 залишається не до кінця вивченим, але не виключена можливість, що утворення комплексів зі специфічними імуноглобулінами може сприяти подовженню циркуляції препаратів арГПП-1.

Мікробіота кишечника як модулятор секреції інкретинів та ефективності арГПП-1

Згідно з останніми даними встановлено, що однією з причин резистентності до інкретиноміметиків може бути дисбіоз кишкової мікробіоти. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника призводить до зменшення експресії в нервовій системі кишечника рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) і синтази оксиду азоту (nNOS) і перешкоджає індукованому ГПП-1 виро-

бленню оксиду азоту. Блокування сигналів рецепторів ГПП-1 перешкоджає активації осі «кишечник — мозок», що здійснює контроль секреції інсуліну й евакуацію зі шлунка [48, 49]. Ці результати дають нове уявлення про роль мікробіоти кишечника в підтримці нормальних умов метаболізму шляхом регулювання біології ГПП-1.

Коли пробіотики надходять до кишечника, вони сприяють зброджуванню неперетравлених вуглеводів з їжі й підвищенню в кишечнику вмісту коротколанцюгових жирних кислот, головним чином ацетату, пропіонату й бутирату. Було виявлено, що ці метаболіти стимулювали секрецію кишкових гормонів, зокрема ГПП-1, а також серотоніну (5-гідрокситриптофану) — нейромедіатора, що бере участь у регулюванні шлунково-кишкової моторики, секреторних функцій, кишкової проникності, і РУУ (викликає звуження судин, пригнічення секреції шлункової кислоти, зменшення панкреатичної і кишкової секреції, регулює апетит і гальмує шлункову моторику) [50].

У багатьох дослідженнях продемонстровано, що пребіотики збільшують вивільнення ГПП-1 і зменшують метаболічне запалення й інсулінорезистентність. Разом з ГПП-1 секретується ГПП-2, який може стимулювати проліферацію епітелію кишечника, зменшити проникність, сприяти уповільненню моторики кишечника, покращенню поглинання поживних речовин і посиленню імунної функції. ГПП-2 у центральних нейронах підвищує чутливість печінки до інсуліну й відіграє ключову роль у контролі гомеостазу глюкози [45–47].

Клінічними й експериментальними дослідженнями продемонстровано, що модуляція мікробіоти кишечника за допомогою прийому пребіотиків чи пробіотиків може сприяти зменшенню ваги, зниженню рівня глюкози в плазмі крові й ліпідів у сироватці крові, зменшуючи частоту серцево-судинних захворювань і ЦД2. Відомо, що такі мікробні продукти, як коротколанцюгові жирні кислоти, гідролаза солей жовчних кислот, ліпополісахариди й система ендоканабіноїдів, мають важливе значення для регулювання адипогенезу, секреції інсуліну, накопичення жиру, гомеостазу енергії і рівня холестерину в плазмі. Тому мікробіота кишечника може бути потенційною терапевтичною мішенню для впливу на ініціювання й розвитку метаболічного синдрому і ЦД2 [51–54].

Висновки

Агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 — новий клас цукрознижувальних препаратів, в основі дії яких лежить інкретиновий ефект, який часто знижений у хворих на ЦД2. Проте, крім основних ефектів — глюкозозалежної стимуляції секреції інсуліну й зниження секреції глюкагону, арГПП-1 також покращують серцево-судинні наслідки й допомагають зниженню маси тіла. АрГПП-1 тривалої дії демонструють значимо кращий глікемічний контроль при аналогічному або меншому ризику розвитку гіпоглікемії і небажаних ефектів щодо шлунково-кишкового тракту, ніж їх аналоги короткої дії. Крім того,

лікарські форми, що вводяться 1 раз на тиждень, дозволяють зменшити кількість ін'єкцій і тим самим підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Переваги арГПП-1 визнані в міжнародних керівництвах з терапії цукрового діабету, які рекомендують їх як терапевтичні опції для пацієнтів з ЦД2 при недостатньому глікемічному контролі, особливо для пацієнтів з атеросклеротичними ускладненнями. Однак при тривалому використанні арГПП-1 подовженої дії спостерігається зменшення цукрознижувального ефекту, пов'язане зі скороченням ефекту гальмування кишкової моторики, що обумовлено тахіфілаксією (десенситизацією) рецепторів ГПП-1 у результаті вагусної нервової активації.

Перспективними засобами подолання даного недоліку є розробка модифікованих і комбінованих співангоністів рецепторів ГПП-1, а також ефективних пероральних форм арГПП-1.

Згідно з даними літератури, у багатьох клінічних спостереженнях не було доведено, що імунітетність — утворення специфічних антитіл до різних препаратів групи інкретиноміметиків імунною системою — справляє помітний вплив на гіпоглікемічний ефект агоністів рецепторів ГПП-1, окрім випадків високих титрів цих антитіл, отже, клінічне значення антитіл до аналогів ГПП-1 на сьогодні вивчено не до кінця.

Останнім часом також приділяється все більше уваги механізмам регуляції інкретинового ефекту за участі кишкової мікробіоти, що є одним з важливих чинників підтримки метаболічного статусу організму.

Аналізуючи наведені дані, варто зазначити, що на сьогодні не існує розроблених схем лікування при виникненні тахіфілаксії. Тому очевидним способом впливу є короткочасна відміна препарату, додаткове призначення пребіотиків і пробіотиків, а також застосування комбінованих агоністів рецепторів.

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

Інформація про фінансування. Огляд літератури не потребував жодного додаткового фінансування.

Внесок кожного з авторів у роботу над статтею: Кушнар'ова Н.М. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Зінич О.В. — концепція і дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Корпачев В.В., Ковальчук А.В., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. — збір даних.

Список літератури

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan. 44 (Suppl. 1). S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.
2. Drucker D. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell. Metab*. 2018. 27(4). 740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.

3. Madsbad S., Holst J. Treatment with GLP-1 Receptor Agonists. Bonora E., DeFronzo R. (eds) *Diabetes. Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27317-4_20-1.
4. Nauck M.A. The rollercoaster history of using physiological and pharmacological properties of incretin hormones to develop diabetes medications with a convincing benefit-risk relationship. *Metabolism*. 2020 Feb. 103.154031. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154031.
5. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Mol. Metab*. 2021 Apr. 46. 101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
6. Nauck M.A., Kemmeries G., Holst J.J., Meier J.J. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011 May. 60(5). 1561-5. doi: 10.2337/db10-0474.
7. Graaf C., Donnelly D., Wootten D. et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes. *Pharmacol. Rev*. 2016. 68. 954-1013. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
8. Umapathysivam M.M., Lee M.Y., Jones K.L., Annink C.E., Cousins C.E., Trahair L.G., Rayner C.K. et al. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of the glucagon-like peptide 1 receptor on gastric emptying and glycemia. *Diabetes*. 2014 Feb. 63(2). 785-90. doi: 10.2337/db13-0893.
9. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012 Dec. 8(12). 728-42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140.
10. Huthmacher J.A., Meier J.J., Nauck M.A. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Sep. 43(9). 2303-2312. doi: 10.2337/dc20-0498.
11. Münzel T., Daiber A., Mülsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ. Res*. 2005. 97. 618-628. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000184694.03262.6d>.
12. Larsen J., Hylleberg B., Ng K., Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care*. 2001 Aug. 24(8). 1416-21. doi: 10.2337/diacare.24.8.1416.
13. Jelsing J., Vrang N., Hansen G., Raun K., Tang-Christensen M., Knudsen L.B. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying — long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes. Metab*. 2012 Jun. 14(6). 531-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x.
14. Nishizawa M., Nakabayashi H., Uehara K., Nakagawa A., Uchida K., Koya D. Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatoportal-pancreatic vagal reflex pathways. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2013 Aug 1. 305(3). E376-87. doi: 10.1152/ajpendo.00565.2012.
15. Zhang Y., Sun B., Feng D., Hu H., Chu M., Qu Q., Tarasch J.T. et al. Cryo-EM structure of the activated GLP-1 receptor in complex with a G protein. *Nature*. 2017 Jun 8. 546(7657). 248-253. doi: 10.1038/nature22394.
16. Baggio L.L., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J. Clin. Invest*. 2014 Oct. 124(10). 4223-6. doi: 10.1172/JCI78371.
17. Nauck M.A., Kleine N., Orskov C., Holst J.J., Willms B., Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-depen-

- dent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993 Aug. 36(8). 741-4. doi: 10.1007/BF00401145. PMID: 8405741.
18. Jazayeri A., Rappas M., Brown A.J.H., Kean J., Errey J.C., Robertson N.J., Fiez-Vandal C. et al. Crystal structure of the GLP-1 receptor bound to a peptide agonist. *Nature*. 2017 Jun 8. 546(7657). 254-258. doi: 10.1038/nature22800.
19. Song G., Yang D., Wang Y., de Graaf C., Zhou Q., Jiang S., Liu K. et al. Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators. *Nature*. 2017 Jun 8. 546(7657). 312-315. doi: 10.1038/nature22378.
20. Wootten D., Reynolds C.A., Smith K.J., Mobarec J.C., Koole C., Savage E.E., Pabreja K. et al. The Extracellular Surface of the GLP-1 Receptor Is a Molecular Trigger for Biased Agonism. *Cell*. 2016 Jun 16. 165(7). 1632-1643. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.023.
21. Preiss D., Dawed A., Welsh P., Heggie A., Jones A.G., Dekker J., Koivula R. et al.; DIRECT consortium group. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017 Mar. 19(3). 356-363. doi: 10.1111/dom.12826.
22. Davies M., Pieber T.R., Hartoft-Nielsen M.L., Hansen O.K.H., Jabbour S., Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 17. 318(15). 1460-1470. doi: 10.1001/jama.2017.14752.
23. Sonne N., Karsdal M.A., Henriksen K. Mono and dual agonists of the amylin, calcitonin, and CGRP receptors and their potential in metabolic diseases. *Mol. Metab.* 2021 Apr. 46. 101109. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101109.
24. Wynne K., Park A.J., Small C.J., Meeran K., Ghatei M.A., Frost G.S., Bloom S.R. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006 Dec. 30(12). 1729-36. doi: 10.1038/sj.ijo.0803344.
25. Sadry S.A., Drucker D.J. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013 Jul. 9(7). 425-33. doi: 10.1038/nrendo.2013.47.
26. Finan B., Ma T., Ottaway N., Müller T.D., Habegger K.M., Heppner K.M., Kirchner H. et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl. Med.* 2013 Oct 30. 5(209). 209ra151. doi: 10.1126/scitranslmed.3007218. PMID: 24174327.
27. Frias J., Bastyr E., Vignati L., Tschop M. et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2017. 26. 343-352. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.011>.
28. Larsen A., Gydesen S., Sonne N. et al. The dual amylin and calcitonin receptor agonist KBP-089 and the GLP-1 receptor agonist liraglutide act complementarily on body weight reduction and metabolic profile. *BMC Endocr. Disord.* 2021. 21(10). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00678-2>.
29. Finan B., Yang B., Ottaway N., Smiley D.L., Ma T., Clemmensen C., Chabenne J. et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat. Med.* 2015 Jan. 21(1). 27-36. doi: 10.1038/nm.3761.
30. Kalra S., Baruah M.P., Sahay R.K., Unnikrishnan A.G., Upal S., Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016 Mar-Apr. 20(2). 254-67. doi: 10.4103/2230-8210.176351.
31. Zhao L., Chen Y., Xia F., Abudukerimu B., Zhang W., Guo Y., Wang N., Lu Y. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018 May 17. 9. 233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.
32. Milicevic Z., Anglin G., Harper K., Konrad R.J., Skrivanek Z., Glaesner W., Karanikas C.A., Mace K. Low incidence of anti-drug antibodies in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Obes. Metab.* 2016 May. 18(5). 533-6. doi: 10.1111/dom.12640.
33. Buse J.B., Garber A., Rosenstock J., Schmidt W.E., Brett J.H., Videbæk N., Holst J., Nauck M. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jun. 96(6). 1695-702. doi: 10.1210/jc.2010-2822.
34. Mehta A., Marso S.P., Neeland I.J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes. Sci Pract.* 2017 Mar. 3(1). 3-14. doi: 10.1002/osp4.84.
35. Chung J.W., Hartzler M.L., Smith A., Hatton J., Kelley K. Pharmacological Agents Utilized in Patients With Type-2 Diabetes: Beyond Lowering A1c. *P T*. 2018 Apr. 43(4). 214-227. PMID: 29622942. PMID: PMC5871242.
36. Bond A. Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2006 Jul. 19(3). 281-4. doi: 10.1080/08998280.2006.11928181. PMID: 17252050. PMID: PMC1484540.
37. Rigato M., Fadini G.P. Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014 Mar 18. 7. 107-20. doi: 10.2147/DMSO.S37644.
38. Lund A., Knop F.K., Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur. J. Intern. Med.* 2014 Jun. 25(5). 407-14. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.005.
39. Åhrén B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: A rational drug development. *J. Diabetes Investig.* 2019 Mar. 10(2). 196-201. doi: 10.1111/jdi.12911.
40. Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: A focus on exenatide. *Clin. Diabetes*. 2005. 23. 56-62. <https://doi.org/10.2337/diaclin.23.2.56>.
41. Painter N.A., Morello C.M., Singh R.F., McBane S.E. An evidence-based and practical approach to using Bydureon™ in patients with type 2 diabetes. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013 Mar-Apr. 26(2). 203-10. doi: 10.3122/jabfm.2013.02.120174. PMID: 23471935.
42. Scheen A.J. Dulaglutide (Trulicity®), a new once-weekly agonist of glucagon-like peptide-1 receptors for type 2 diabetes. *Rev. Med. Liege*. 2016 Mar. 71(3). 154-60. (in French). PMID: 27311248.
43. Poole R.M., Nowlan M.L. Albiglutide: first global approval. *Drugs*. 2014 Jun. 74(8). 929-38. doi: 10.1007/s40265-014-0228-2. PMID: 24861909.
44. Del Prato S., Choi I.Y., Keng J. Efgpeglatide, a Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist — Immunogenicity Profile Based on Preclinical and Clinical Studies. *Diabetes*. 2018. 67(1). <https://doi.org/10.2337/db18-1097-P>.
45. Nauck M., Meier J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. 20(1). 5-21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>.

46. Nauck M., Rizzo M., Mantzoros C. *The incretin hormones and incretin-based glucose-lowering medications*. Elsevier. Special issue. 2018. Vol. 86. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154031>.
47. Arora T., Bäckhed F. *The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives*. *J. Intern. Med.* 2016 Oct. 280(4). 339–49. doi: 10.1111/joim.12508.
48. Yamane S., Inagaki N. *Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis*. *J. Diabetes Investig.* 2018 Mar. 9(2). 262–264. doi: 10.1111/jdi.12762.
49. Grasset E., Puel A., Charpentier J., Collet X., Christensen J.E., Tercé F., Burcelin R. *A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism*. *Cell. Metab.* 2017 May 2. 25(5). 1075–1090.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013.
50. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M. *Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics*. *Genes. Nutr.* 2011 Aug. 6(3). 209–40. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
51. He M., Shi B. *Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics*. *Cell. Biosci.* 2017 Oct 25. 7. 54. doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.
52. Mahboobi S., Rahimi F., Jafarnejad S. *Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Adv. Pharm. Bull.* 2018 Nov. 8(4). 565–574. doi: 10.1517/apb.2018.065.
53. Прибила О.В. *Фармакокінетичні характеристики й морфометричні ефекти інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2 в чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури й власні результати)*. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. 17(4). 35–45. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237342>.
54. Tanase D.M., Gosav E.M., Neculae E., Costea C.F., Cioicoiu M., Hurjui L.L., Tarniceriu C.C. et al. *Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM)*. *Nutrients*. 2020 Dec 2. 12(12). 3719. doi: 10.3390/nu12123719.

Отримано/Received 18.10.2021

Рецензовано/Revised 17.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021 ■

Information about authors

N. Kushnareva, PhD, Senior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

O. Zynych, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

V. Korpachev, MD, PhD, DrSci, Professor, Chief researcher of Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>

O. Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

A. Kovalchuk, Leading Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

O. Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

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

Information about funding. The literature review did not require any additional funding.

Information about the contribution of each author: N.M. Kushnarova — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing the article; O.V. Zynych — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, critical review of the article, final approval of the article; V.V. Korpachev, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova — data collection.

N.M. Kushnarova, O.V. Zynych, V.V. Korpachev, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova

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

Decrease in the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: what is the reason?

Abstract. The review deals with the drugs of a group of glucagon-like peptide-1 receptors agonists (GLP-1RA) the action of which is based on the incretin effect. In addition to insulinotropic and glucagonostatic action, GLP-1RA contributes to the improvement of glycemic control, a decrease in body weight, and also reduces cardiovascular effects in diabetic patients. The members of this group are divided into short- and long-acting preparations that is determined by their pharmacodynamic properties. Studies have shown that the long-acting GLP-1RA, which are administered once a week, demonstrate better glycemic control with a similar or less risk of the hypoglycemia and gastrointestinal side effects than their short-acting analogues. However, with long-term use of GLP-1RA, there is a reduction in the hypoglycemic action associated with a decrease in the inhibition of intestinal motility due to the phenomenon of tachyphylaxis (desensitization) of the GLP-1

receptors as a result of the vagus nerve activation. Promising means to overcome this shortcoming are considered, such as the development of modified and combined coagonists of dipeptidyl peptidase 1 receptors, as well as oral forms of GLP-1RA. In addition, we have described possible mechanisms influencing the effectiveness of GLP-1RA due to the production of antibodies to various drugs in this group, and the relationship between the effects of incretin mimetics with the state of the intestinal microbiota. In conclusion, the group of incretin-based drugs provides broad perspectives for use in type 2 diabetic patients, with the possibility of correction of both basal and prandial glycemia, and new efficient and safe forms of drugs of this group are actively creating.

Keywords: glucagon-like peptide receptor agonists; tachyphylaxis; modified analogs; antibodies to glucagon-like peptide-1 receptor agonists; intestinal microbiota; review

UDC 577.161.2+577.175.6:616.69

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246801>

Pankiv I.V.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D effects on androgen levels in men

Abstract. Background. Accumulating evidence from animal and human studies suggests that vitamin D is involved in many functions of the reproductive system. Considering the potential link between vitamin D and human fertility, authors performed this review summarizing current literature on vitamin D and possible mechanisms explaining the link of vitamin D with androgen metabolism in men. The purpose of this review was to provide an overview on the effects of vitamin D on androgen metabolism in men. **Methods.** Author performed a systematic literature search in PubMed for relevant English language publications published from January 2011 until September 2021. **Results.** The vitamin D receptor and vitamin D-metabolizing enzymes are found in reproductive tissues. In men, vitamin D status has been associated with androgen levels and hypogonadism. Further, there is some evidence for a favorable effect of vitamin D supplementation on testosterone concentrations, although others failed to show a significant effect on testosterone levels. Vitamin D might play an important role in androgen metabolism. Existing evidence from available trials evaluating the effect of vitamin D supplementation on androgen levels in men is insufficient to recommend measurement of 25(OH)D levels or vitamin D supplementation in hypogonadal men. We cannot exclude vitamin D effects on androgen levels in men with low TT levels or in men with severe vitamin D deficiency. This question remains to be answered in future investigations. **Conclusions.** Vitamin D deficiency is associated with adverse fertility outcomes including hypogonadism, but the evidence is insufficient to establish causality. High-quality trials are needed to further evaluate the effects of vitamin D supplementation on androgen levels in men.

Keywords: vitamin D; testosterone; hypogonadism; review

Considering the high prevalence of an insufficient vitamin D status in many populations as well as the potential link between low vitamin D status and adverse health outcomes [1], vitamin D deficiency is classified as an important public health problem [2]. Vitamin D has been well known for its role in maintaining calcium homeostasis and promoting bone mineralization [3]. Beyond the established relationship between vitamin D deficiency and musculoskeletal diseases, evidence is accumulating that vitamin D deficiency is also a risk marker for insulin resistance [4], cardiovascular disease [5], infectious and autoimmune diseases [6], cancer [7], increased mortality [8] as well as decreased fertility [9].

Infertility is a complex disorder with significant medical, psychosocial and economic aspects, which affects about 15 % of couples [10]. Besides the important causes of female infertility, population-based studies found that in 30–40 % of infertile couples, the underlying cause is the male factor [11]. One major aspect regarding male fertility is the complex interaction between pituitary gland and testis. Of note,

testosterone is not only an important regulator of spermatogenesis, but decreasing testosterone levels might also contribute to many adverse aspects of male aging [12].

It is therefore worth mentioning that similar to the above stated association of low vitamin D status with adverse health outcomes, several lines of evidence suggest that low testosterone levels are associated with adverse events including higher cardiovascular and all-cause mortality [13, 14]. In this context, it should be noted that androgen and vitamin D metabolism seem to be associated [15].

Considering the potential link between vitamin D and human fertility, we performed this review summarizing current literature on vitamin D and possible mechanisms explaining the link of vitamin D with androgen metabolism in men.

We performed a systematic literature search in PubMed for relevant publications published from January 2011 until September 2021. We used the following search terms: “vitamin D” and “testosterone”, “vita-

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

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

Для кореспонденції: Паньків Іван Володимирович, доктор медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: endocr@i.ua

For correspondence: Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

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

min D” and “hypogonadism”. In addition, we also used the search terms “25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)”, “1,25-dihydroxyvitamin D” and “calcitriol” instead of vitamin D. We also used listed references from selected articles to expand the search.

In addition to its important regulatory effect on spermatogenesis, testosterone is an anabolic hormone with a wide range of beneficial effects on men’s health, including important physiological effects on brain, muscle, bone and fat mass [16]. There is accumulating evidence suggesting that androgen deficiency may contribute to the onset and progression of cardiovascular disease and play an important role in the development of the metabolic syndrome in men [17]. Men with combined vitamin D and androgen deficiencies are at high risk for all-cause and cardiovascular mortality, suggesting that a parallel deficiency of both hormones is a marker of poor overall health [18]. Thus, a causal relationship between vitamin D and testosterone and in particular a potential increase of testosterone levels after vitamin D treatment is of high clinical interest.

Testosterone is produced in the Leydig cells following pituitary pulsatile luteinizing hormone (LH) secretion, but its production is also modulated by paracrine and autocrine signals supplied by growth factors and cytokines secreted within the testis [19]. The vitamin D receptor (VDR) is almost ubiquitously expressed in human cells, which underlines the clinical significance of the vitamin D endocrine system [20]. VDR and vitamin D-metabolizing enzymes are concomitantly expressed in the entire reproductive male tract, including Leydig cells [21]. This VDR expression suggests local autocrine as well as paracrine action of vitamin D and indicates that vitamin D is involved in regulation of testis function. Obviously, vitamin D metabolites are locally synthesized and degraded and vitamin D metabolism seems to be regulated by local as well as systemic factors [22]. The negative effect of orchiectomy as well as testis dysfunction on circulating 25(OH)D levels, supports the hypothesis of vitamin D synthesis in the testis [23]. It has been shown in an experimental study that mouse Leydig cells basally secrete 25(OH)D, which is also stimulated by human chorionic gonadotropin (hCG) [24]. This notion is supported by the fact that hCG treatment in men with late-onset hypogonadism increased circulating 25(OH)D levels [24]. Despite this hypothesis of a local 25(OH)D production in the testis driven by Leydig cells, the exact regulation of testis vitamin D metabolism is largely unknown. Some evidence suggests that regulatory mechanisms resembling renal vitamin D metabolism exist. These mechanisms include parathyroid hormone (PTH) related molecules and fibroblast growth factor (FGF-23) pathways [22].

It has been shown that androgens increase 1- α -hydroxylase, a key enzyme in vitamin D metabolism that converts 25(OH)D to 1,25(OH)₂D [25]. The regulation of gene expression by vitamin D metabolites is modified according to androgen levels [26]. Vitamin D significantly increased testosterone production in a human primary testicular cell culture model [27]. After 1,25(OH)₂D supplementation, 63 genes were significantly upregulated in human testicular cells, such as *IGF-1*, *ALPL*, *DPP4* and other bone- and immune system-associated genes [27].

In male VDR-knockout mice, high LH and follicle-stimulating hormone (FSH) levels indicate the presence of hypergonadotropic hypogonadism [28].

Vitamin D may be critical for testicular function because vitamin D treatment upregulates certain testis-specific genes in mice including ATP-binding cassette transporter 1 [29]. ATP-binding cassette transporter 1-knockout mice have significantly reduced intratesticular testosterone levels as well as reduced sperm counts compared with wild-type animals [30].

Vitamin D effects on testosterone production might also be mediated via osteocalcin, which is produced by osteoblasts and involved in bone metabolism. It has been postulated that vitamin D-induced stimulation of osteocalcin expression might have an indirect relevant role in modulating testosterone production by the testis [22]. In humans a direct stimulatory genomic effect of vitamin D on steroidogenesis enzymes has been postulated [22].

The majority of studies found an independent association of vitamin D with circulating androgen levels or hypogonadism in men. K. Nimptsch et al. [31] reported an independent association of 25(OH)D with total testosterone (TT) and free testosterone (FT) levels in 1362 male participants of the Health Professionals Follow-up study. D.M. Lee et al. [32] observed no independent association of TT or FT with 25(OH)D in 3369 community-dwelling men aged 40–79 years from the European Male Aging study. There was, however, an independent association of 25(OH)D levels < 50 nmol/L with compensated as well as with secondary hypogonadism [32]. Similarly, R. Jorde et al. [33] found a significant positive association of vitamin D and TT levels (adjusted for age, BMI, season, presence of cardiovascular disease and DM and physical activity) in 893 men from the Tromsø Study. In that study, no significant association was found between 25(OH)D and FT, sex hormone binding globulin (SHBG), FSH or LH [33].

In 2854 Chinese men, 25(OH)D was positively associated with TT and estradiol after adjustments for age, residence area, economic status, smoking, BMI, HOMA-IR, diabetes mellitus (DM) and systolic pressure. Increasing quartiles of 25(OH)D were associated with significantly decreased odds ratios of hypogonadism [34].

A.C. Heijboer et al. [35] observed a significant positive association of 25(OH)D and TT levels in 183 men. In addition, a significant positive association of TT and SHBG with 25(OH)D levels was reported in 382 Chinese and Malaysian men [36]. Y.J. Tak et al. [37] found an independent association of 25(OH)D levels with TT (adjusted for body fat, WC, BMI, fasting plasma glucose, DM and dyslipidemia) and FT levels (adjusted for age, total muscle mass, smooth muscle mass, total cholesterol, DM, dyslipidemia and alcohol use) in 652 Korean men aged 56.7 ± 7.9 years. Vitamin D deficiency (< 50 nmol/L) was associated with an increased risk of TT and FT deficiency (adjusting for age, season, BMI, body composition, chronic disease, smoking and alcohol use) [37].

Data from the Longitudinal Aging Study Amsterdam, an ongoing population-based cohort study of older Dutch individuals ($n = 643$), documented an independent association of 25(OH)D levels with TT and bioavailable TT (adjusted for age, BMI, alcohol consumption, smoking status,

season of blood collection, number of chronic diseases, serum creatinine and physical performance) [38]. Others reported a significant positive association of 25(OH)D and TT as well as SHBG in 1315 men (NHANES III) and 318 men (NHANES 2001–2004), respectively (adjusted for age, race/ethnicity, body fat percentage and smoking) [39].

Data from 1427 infertile men indicated lower SHBG and TT/estradiol ratios but higher FT and estradiol in men with 25(OH)D levels < 25 nmol/L compared to men with 25(OH)D levels > 75 nmol/L [40]. This authors observed no independent association of 25(OH)D levels with hypogonadism, estradiol, SHBG, LH or FSH, respectively. In 3016 older men, lower 25(OH)D levels were associated with lower SHBG and higher FT levels after adjusting for demographic and lifestyle variables, whereas no independent association with TT was observed [41].

A.O. Hammoud et al. [42] observed no independent association of 25(OH)D levels with TT or FT levels in 170 healthy men. Similarly, results from NHANES III suggested no significant association of 25(OH)D with TT, FT, SHBG or estradiol in 1412 middle-aged men [43]. Cross-sectional results from 225 middle-aged men suggest a U-shaped association of vitamin D status and risk of hypogonadism [44]. Previous studies showing no association of vitamin D and androgens in linear analyses might therefore be supported by previous inconsistent results with possible U-shaped or non-linear associations that have been suggested for vitamin D and cancer [45], cardiovascular disease and mortality [8]. Furthermore, inconsistent results reported in observational studies might be related to different study populations with respect to sample size, age, comorbidities, ethnicity as well as to various statistical methods used for data analyses.

In addition to the above mentioned observational studies, there are some intervention studies evaluating vitamin D effects on androgen levels in men.

A small study investigating men with Klinefelter syndrome found no significant effect of vitamin D supplementation (vitamin D treatment, vitamin D and testosterone treatment) on androgen levels in men with baseline 25(OH)D < 50 nmol/L [46]. C. Foresta et al. [47] investigated the effect of cholecalciferol (5000 IU per week) or calcidiol (4000 IU per week) in 66 patients with hypogonadism and 25(OH)D < 50 nmol/L and found no significant effect on TT levels.

In contrast, O. Canguven et al. [48] observed a significant increase in TT levels (12.46 ± 3.30 to 15.99 ± 1.84 nmol/L) in 102 middle-aged men with 25(OH)D < 75 nmol/L who received an initial vitamin D dose and followed a vitamin D treatment regime thereafter. The authors observed an increase of erectile dysfunction scores as well as a decrease in estradiol levels after treatment.

Evidence from randomized controlled trials (RCTs) on vitamin D and TT is sparse. S. Pilz et al. [49] investigated the effects of 1 year of vitamin D supplementation (3332 IU daily) on androgens in 54 men undergoing a weight reduction program. The authors observed a significant increase in TT levels, bioactive testosterone levels, and FT levels compared to baseline levels, whereas no significant change was found in the placebo group. The study included men with vitamin D deficiency (25(OH)D < 50 nmol/L) and rela-

tively low baseline TT levels (11.4 nmol/L). Of note, no statistical analysis on treatment effect (between group differences) was performed.

In contrast, A.C. Heijboer et al. [35] failed to find an effect of vitamin D supplementation on serum TT concentrations in 3 independent intervention studies including male patients with heart failure, male nursing home residents and male non-Western immigrants in the Netherlands. Those studies were designed to investigate vitamin D effects on the renin-angiotensin-aldosterone system, effects of different vitamin D doses and vitamin D effects on insulin sensitivity. Similarly, R. Jorde et al. [33] failed to show a significant vitamin D effect on androgen concentrations (TT and FT) in pooled data from 3 vitamin D RCTs performed in Tromsø with weight reduction, insulin sensitivity and depression scores as endpoints. In that study, serum 25(OH)D and androgens were measured in 282 men at baseline and after 6–12 months of vitamin D supplementation (20.000–40.000 IU weekly vs placebo).

E. Lerchbaum et al. [50] presented results of the first RCT (Graz Vitamin D&TT-RCT) designed for the evaluation of vitamin D effects on serum androgens in men. Authors randomly assigned 100 men with TT levels ≥ 10.4 nmol/L and 25(OH)D levels < 75 nmol/L to receive 20.000 IU/week of vitamin D₃ or placebo for 12 weeks. They found no significant effect on androgen levels in these healthy men with relatively high TT levels at baseline.

Conclusions

Vitamin D might play an important role in androgen metabolism. Existing evidence from available trials evaluating the effect of vitamin D supplementation on androgen levels in men is insufficient to recommend measurement of 25(OH)D levels or vitamin D supplementation in hypogonadal men. We cannot exclude vitamin D effects on androgen levels in men with low testosterone levels or in men with severe vitamin D deficiency. This question remains to be answered in future investigations.

References

1. Trummer C., Pilz S., Schwetz V., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr. Connect.* 2018 Mar. 7(3). 95–113. doi: 10.1530/EC-18-0009.
2. Chen Z., Lv X., Hu W., Qian X., Wu T., Zhu Y. Vitamin D Status and Its Influence on the Health of Preschool Children in Hangzhou. *Front. Public Health.* 2021, May 17. 9. 675403. doi: 10.3389/fpubh.2021.675403.
3. Muñoz-Garach A., García-Fontana B., Muñoz-Torres M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients.* 2019, Mar 16. 11(3). 642. doi: 10.3390/nu11030642.
4. Aludwan M., Kobyliak N., Abenavoli L., Kyriienko D., Fagonee S., Pellicano R., Komisarenko I. Vitamin D₃ deficiency is associated with more severe insulin resistance and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2020 Sep. 45(3). 172–180. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03161-2.
5. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017 Dec. 46(4). 1039–1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.

6. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2019 Jan. 23(2). 1-44. doi: 10.3310/hta23020.
7. Jeon S.M., Shin E.A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp. Mol. Med.* 2018, Apr 16. 50(4). 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
8. Heath A.K., Kim I.Y., Hodge A.M., English D.R., Muller D.C. Vitamin D Status and Mortality: A Systematic Review of Observational Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019, Jan 29. 16(3). 383. doi: 10.3390/ijerph16030383.
9. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C., Lerchbaum E. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018, Oct 12. 15(10). 2241. doi: 10.3390/ijerph15102241.
10. Grzechocinska B., Dabrowski F.A., Cyganek A., Wielgos M. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013. 34(8). 756-62. PMID: 24522025.
11. Babakhanzadeh E., Nazari M., Ghasemifar S., Khodadadian A. Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *Int. J. Gen. Med.* 2020, Feb 5. 13. 29-41. doi: 10.2147/IJGM.S241099.
12. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihlajev V., Pomm K., Ladvla R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum. Reprod.* 2017 Jan. 32(1). 18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284.
13. Fantus R.J., Chang C., Platz E.A., Bennett N.E., Helfand B.T., Brannigan R.E., Halpern J.A. Serum Total Testosterone and Premature Mortality Among Men in the USA. *Eur. Urol. Open Sci.* 2021, Jun 7. 29. 89-92. doi: 10.1016/j.euro.2021.05.008.
14. Holmboe S.A., Skakkebaek N.E., Juul A., Scheike T., Jensen T.K., Linneberg A., Thuesen B.H., Andersson A.M. Individual testosterone decline and future mortality risk in men. *Eur. J. Endocrinol.* 2018 Jan. 178(1). 123-130. doi: 10.1530/EJE-17-0280.
15. Lerchbaum E., Pilz S., Trummer C., Schwetz V., Pacher-negg O., Heijboer A.C., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, Nov 1. 102(11). 4292-4302. doi: 10.1210/je.2017-01428.
16. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R., Matsumoto A.M., Stephens-Shields A.J., Cauley J.A., Gill T.M. et al.; Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N. Engl. J. Med.* 2016, Feb 18. 374(7). 611-24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.
17. Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J. Androl.* 2015 Mar-Apr. 17(2). 192-6. doi: 10.4103/1008-682X.148068.
18. D'Amelio P. Vitamin D Deficiency and Risk of Metabolic Syndrome in Aging Men. *World J. Mens Health.* 2021 Apr. 39(2). 291-301. doi: 10.5534/wjmh.200189.
19. Nieschlag E., Nieschlag S. Endocrine history: The history of discovery, synthesis and development of testosterone for clinical use. *Eur. J. Endocrinol.* 2019, Jun 1. 180(6). 201-212. doi: 10.1530/EJE-19-0071.
20. Maestro M.A., Molnár F., Mouriño A., Carlberg C. Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2016 Nov. 26(11). 1291-1306. doi: 10.1080/13543776.2016.1216547.
21. Campolina-Silva G.H., Maria B.T., Mahecha G.A.B., Oliveira C.A. Reduced vitamin D receptor (VDR) expression and plasma vitamin D levels are associated with aging-related prostate lesions. *Prostate.* 2018 May. 78(7). 532-546. doi: 10.1002/pros.23498.
22. de Angelis C., Galdiero M., Pivonello C., Garifalos F., Menafra D., Cariati F., Salzano C. et al. The role of vitamin D in male fertility: a focus on the testis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017. 18. 285-305. Doi: 10.1007/s11154-017-9425-0.
23. Foresta C., Selice R., Di Mambro A., Strapazzon G. Testiculopathy and vitamin D insufficiency. *Lancet.* 2010. 376. 1301. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61916-2.
24. De Toni L., De Filippis V., Tescari S., Ferigo M., Ferlin A., Scattolini V., Avogaro A. et al. Uncarboxylated osteocalcin stimulates 25-hydroxy vitamin D production in Leydig cell line through a GPR-C6a-dependent pathway. *Endocrinology.* 2014. 155. 4266-4274. Doi: 10.1210/en.2014-1283.
25. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, Sep 8. 21(18). 6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
26. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L., Gaupel A.C., Welsh J., Tenniswood M. Tumor progression in the LPB-tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2010. 121. 368-371. Doi: 10.1016/j.jsmb.2010.03.062.
27. Hofer D., Münzker J., Schwetz V., Ulbing M., Hutz K., Stiegler P., Zigeuner R., Pieber T.R., Müller H., Obermayer-Pietsch B. Testicular synthesis and vitamin D action. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014. 99. 3766-3773. Doi: 10.1210/jc.2014-1690.
28. Yilmazel F.K., Karabulut İ., Yilmaz A.H., Keskin E., Bedir F., Özbey İ. A review of hypogonadotropic hypogonadism cases followed up in our clinic in the last decade. *Urologia.* 2021 Feb. 88(1). 50-55. doi: 10.1177/0391560319882231.
29. Rajakumar K., de las Heras J., Chen T.C., Lee S., Holick M.F., Arslanian S.A. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011. 96. 1560-1567. Doi: 10.1210/jc.2010-2388.
30. Selva D.M., Hirsch-Reinshagen V., Burgess B., Zhou S., Chan J., McIsaac S., Hayden M.R. et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *Journal of Lipid Research.* 2004. 45. 1040-1050. Doi: 10.1194/jlr.M400007-JLR200.
31. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clinical Endocrinology.* 2012. 77. 106-112. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04332.x.
32. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R., Boonen S., Vanderschueren D., Bouillon R., O'Neill T.W. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology.* 2012. 166. 77-85. Doi: 10.1530/EJE-11-0743.
33. Jorde R., Grimnes G., Hutchinson M.S., Kjærgaard M., Kamycheva E., Svartberg J. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Hormone and Metabolic Research.* 2013. 45. 675-681. Doi: 10.1055/s-0033-1345139.
34. Wang N., Han B., Li Q., Chen Y., Chen Y., Xia F., Lin D. et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: results from a cross-sectional SPECT-China study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2014. 13. 74. Doi: 10.1186/s12958-015-0068-2.
35. Heijboer A.C., Oosterwerff M., Schrotten N.F., Eekhoff E.M., Chel V.G., de Boer R.A., Blankenstein M.A., Lips P. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clinical Endocrinology.* 2015. 83. 105-110. Doi: 10.1111/cen.12711.

36. Chin K.Y., Ima-Nirwana S., Wan Ngah W.Z. Vitamin D is significantly associated with total testosterone and sex hormone-binding globulin in Malaysian men. *Aging Male*. 2015. 18. 175-179. Doi: 10.3109/13685538.2015.1034686.
37. Tak Y.J., Lee J.G., Kim Y.J., Park N.C., Kim S.S., Lee S., Cho B.M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study. *Asian Journal of Andrology*. 2015. 17. 324-328. Doi: 10.4103/1008-682X.142137.
38. Rafiq R., van Schoor N.M., Sohl E., Zillikens M.C., Oosterwerff M.M., Schaap L., Lips P., de Jongh R.T. Associations of vitamin D status and vitamin D-related polymorphisms with sex hormones in older men. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016. 164. 11-17. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.013.
39. Anic G.M., Albanes D., Rohrmann S., Kanarek N., Nelson W.G., Bradwin G., Rifai N. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and serum sex steroid hormones among men in NHANES. *Clinical Endocrinology*. 2016. 85. 258-266. Doi: 10.1111/cen.13062.
40. Blomberg Jensen M., Gerner Lawaetz J., Andersson A.M., Petersen J.H., Nordkap L., Bang A.K., Ekblom P. et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Human Reproduction*. 2016. 31. 1875-1885. Doi: 10.1093/humrep/dew152.
41. Zhao D., Ouyang P., de Boer I.H., Lutsey P.L., Farag Y.M., Guallar E., Siscovick D.S. et al. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas*. 2017. 96. 95-102. Doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.017.
42. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian Journal of Andrology*. 2012. 14. 855-859. Doi: 10.1038/aja.2012.77.
43. Wulaningsih W., Van Hemelrijck M., Michaelsson K., Kanarek N., Nelson W.G., Ix J.H., Platz E.A., Rohrmann S. Association of serum inorganic phosphate with sex steroid hormones and vitamin D in a nationally representative sample of men. *Andrology*. 2014. 2. 967-976. Doi: 10.1111/andr.285.
44. Lerchbaum E., Pilz S., Trummer C., Rabe T., Schenk M., Heijboer A.C., Obermayer-Pietsch B. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men. *Andrology*. 2014. 2. 748-754. Doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00247.x.
45. Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A., Ritz E., Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B., Matz V. et al. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2013. 13. 107-117. Doi: 10.2174/187152013804487407.
46. Ferlin A., Selice R., Di Mambro A., Ghezzi M., Di Nisio A., Caretta N., Foresta C. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporosis International*. 2015. 26. 2193-2202. Doi: 10.1007/s00198-015-3136-8.
47. Foresta C., Calogero A.E., Lombardo F., Lenzi A., Ferlin A. Late-onset hypogonadism: beyond testosterone. *Asian Journal of Andrology*. 2015. 17. 236-238. Doi: 10.4103/1008-682X.135985.
48. Canguven O., Talib R., El Ansari W., Yassin D.J., Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male*. 2017. 20. 9-16. Doi: 10.1080/13685538.2016.1271783.
49. Pilz S., Frisch S., Koertke H., Kuhn J., Dreier J., Obermayer-Pietsch B., Wehr E., Zittermann A. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and Metabolic Research*. 2011. 43. 223-225. Doi: 10.1055/s-0030-1269854.
50. Lerchbaum E., Pilz S., Trummer C., Schwetz V., Pachernegg O., Heijboer A.C., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and testosterone in healthy men: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017. 102. 4292-4302. Doi: 10.1210/jc.2017-01428.

Отримано/Received 29.10.2021

Рецензовано/Revised 24.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2021 ■

Information about author

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>.

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.

Паньків І.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Вплив вітаміну D на рівень андрогенів у чоловіків

Резюме. Актуальність. Отримані в попередніх дослідженнях на тваринах і людях дані показують, що вітамін D бере участь у багатьох функціях репродуктивної системи. Розглядаючи потенційний зв'язок між вітаміном D і рівнями андрогенів у чоловіків, автори огляду узагальнили поточну літературу про вітамін D та можливі механізми, що пояснюють зв'язок вітаміну D із метаболізмом андрогенів у чоловіків. **Метою** цього огляду було оцінити вплив вітаміну D на метаболізм андрогенів у чоловіків. **Методи.** Проведений систематичний пошук літератури в PubMed, щоб знайти відповідні публікації англійською мовою, опубліковані із січня 2011 року по вересень 2021 року. **Результати.** Рецептори вітаміну D і ферменти, що метаболізують вітамін D, знаходяться і в репродуктивних тканинах. У чоловіків рівень вітаміну D пов'язаний із концентрацією андрогенів у сироватці крові і наявністю гіпогонадизму. Крім того, наявні деякі докази сприятливого впливу додаткового призначення вітаміну D на концентрацію тестостерону. При цьому в окремих дослідженнях не встановлено істотного впливу адекватно-

го забезпечення вітаміном D на рівень тестостерону. Вітамін D відіграє важливу роль у метаболізмі андрогенів. Більшість опублікованих результатів досліджень підтверджують позитивний вплив додаткового призначення холекальциферолу на рівень андрогенів у чоловіків. Однак цих даних все ще недостатньо, щоб рекомендувати визначення рівня 25(OH)D або включати в комплекс лікування вітамін D у чоловіків із гіпогонадизмом. Автори констатують позитивний вплив вітаміну D на рівень андрогенів у чоловіків із низьким рівнем тестостерону або у чоловіків із тяжким дефіцитом вітаміну D. Остаточну відповідь на розглянуті аспекти проблеми ще потрібно отримати в подальших дослідженнях. **Висновки.** Дефіцит вітаміну D асоціюється з несприятливими наслідками репродуктивної функції, включаючи гіпогонадизм. При цьому все ще недостатньо доказів для встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Для подальшої оцінки впливу додаткового призначення вітаміну D на рівень андрогенів у чоловіків необхідні подальші дослідження. **Ключові слова:** вітамін D; тестостерон; гіпогонадизм; огляд

Ніжинська-Астапенко З.П.¹, Власенко М.В.¹, Вернигородський В.С.¹,
Холод Л.П.², Шведка О.В.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна

Ліпоїдний некробіоз: рідкісний клінічний та патоморфологічний випадок

Резюме. Згідно із сучасними науковими дослідженнями, ліпоїдний некробіоз (ЛН) — це захворювання, що характеризується вогнищевою дезорганізацією та ліпідною дистрофією колагену. Вважають, що в основі шкірних змін при цьому дерматозі лежить діабетична мікроангіопатія, яка супроводжується склерозуванням та облітерацією кровоносних судин, що призводить до некробіозу дерми з подальшим відкладанням у ній ліпідів. Цю патологію реєструють порівняно рідко, у середньому в 1 % хворих на цукровий діабет (ЦД). Поєднання ЛН із ЦД, за даними літератури, становить у межах від 25 до 70 %; частіше (у 40–60 % випадків) ЦД передує ЛН, а у 10–25 % випадків вони виникають одночасно. До того ж у 10–50 % випадків ЛН діагностується в осіб без супутнього ЦД. Варіативність клінічних, епідеміологічних особливостей та відносна незначна поширеність цієї патології досить часто є приводом помилкового чи пізнього діагнозу. Описаний клінічний випадок типовий стосовно епідеміологічних даних: стать, вік, наявність ЦД. Одночасно він є рідкісним щодо клінічної картини: не є класично діабетичним за локалізацією (типovими є симетричні ділянки гомілок), за зовнішнім виглядом ділянок некробіозу — гранулематозний тип некробіозу у вигляді кільцеподібної гранульоми, за гістологічною будовою — ділянка хронічного периваскулярного лімфоплазмоцитарного запалення за участі поодиноких гігантських клітин, що потребувало додаткових клінічних та анамнестичних даних для об'єктивного висновку патоморфолога. Біопсія в даному випадку використовувалась для диференціальної діагностики між кільцеподібною грануломою та некробіотичною некрогрануломою. До того ж цей метод діагностики відіграв додаткову роль у лікуванні. Даний випадок продемонстрував, можливо, активацію клітинної та гуморальної імунної відповіді в зоні хронічного запалення у відповідь на механічне пошкодження та завершення запалення з повним відновленням тканини.

Ключові слова: цукровий діабет; ліпоїдний некробіоз; диференціальна діагностика; лікування

Вступ

Зміни з боку шкіри нерідко є першими проявами латентного чи субклінічного перебігу цукрового діабету (ЦД), тому їх своєчасне виявлення і зіставлення з рівнем глікемії в пацієнтів сприяють ранній діагностиці та лікуванню ЦД.

Згідно із сучасними науковими дослідженнями, ліпоїдний некробіоз (ЛН) — це захворювання, що характеризується вогнищевою дезорганізацією та ліпідною дистрофією колагену. Вважають, що в основі шкірних змін при цьому дерматозі лежить діабетична мікроангіопатія, яка супроводжується склерозуванням та облітерацією кровоносних судин, що призводить до не-

кробіозу дерми з подальшим відкладанням у ній ліпідів [1, 2].

Цю патологію реєструють порівняно рідко, у середньому в 1 % хворих на ЦД. Поєднання ЛН із ЦД, за даними літератури [3], становить у межах від 25 до 70 %; частіше (у 40–60 % випадків) ЦД передує ЛН, а в 10–25 % випадків вони виникають одночасно. До того ж у 10–50 % випадків ЛН діагностується в осіб без супутнього ЦД [2, 4].

Варіативність клінічних, епідеміологічних особливостей та відносна незначна поширеність цієї патології досить часто є причиною помилкового чи пізнього діагнозу.



Рисунок 1. Ділянка ліпоїдного некробіозу у верхній частині живота зліва



Рисунок 2. Ділянка ліпоїдного некробіозу у верхній частині правого стегна

Ця хвороба може виникати у будь-якому віці — від новонароджених до старечого віку; хворіють здебільшого жінки [1, 5, 7].

Виділяють дві форми ЛН: діабетичний та гранулематозний.

Для типового діабетичного ЛН характерне симетричне розташування на гомілках рожево-коричневих щільних плям.

Крім класичних форм, виділяють рідкісні варіанти, зокрема такі:

- кільцеподібну гранульому;
- бляшкоподібну склеродермію;
- ксантоматоз;
- підвищену стійку еритему;
- червоний вовчак;
- злоякісний атрофічний папулоз Дегоса;
- саркоїдоз;
- папулонекротичний туберкульоз та ін. [8].

Таке розмаїття та маскування клінічних проявів спричиняють часті діагностичні помилки практичних лікарів.

Лікування ЛН також залишається різноманітним, без чітких рекомендацій, може включати: аспірин, пентоксифілін, інгібітор туморнекротичного фактора 1, системні ретиноїди, системно і/або місцево кортикостероїди, етарнецепт, інфліксимаб, циклоспорин, такролімус, протималярійні препарати, промогран, талідомід, бичачий колаген, нікотинамід, перекис бензоїлу, місцевий колонієстимулюючий фактор гранулоцитів-макрофагів, пересадку шкіри, гіпербаричну оксигенацію, фототерапію, ультрафіолетове опромінення з використанням фотоактивного псоралену [2, 9]. Існує кілька порівняльних досліджень між різними методами лікування ліпоїдного некробіозу, аналізуючи які отримують висновок, що, незважаючи на використання всіх цих методів лікування, продовжують відкрито дискутувати щодо складу основної терапії, що вимагає подальших великомасштабних досліджень [1, 2].

Мета: повідомити про рідкісний варіант ліпоїдного некробіозу в жінки з цукровим діабетом 2-го типу для запобігання діагностичним помилкам у практиці лікарів різних спеціальностей.

Клінічний випадок

Хвора О., 62 роки, звернулася в ендокринологічний центр за направленням дерматолога у зв'язку з високою глікемією при ЦД. Виказувала скарги на загальну слабкість, періодичний головний біль, сухість у роті, біль у ногах вночі, мерзлякуватість ніг, печіння стоп, появу великих плям діаметром 8 см на животі та верхній частині правого стегна, пластинчасте лущення шкіри по краю плями та свербіж шкіри в ділянці плям.

Анамнез хвороби. Діагноз ЦД 2-го типу встановлений у 2011 році після стресової ситуації під час лікування в стаціонарі з приводу пневмонії. Із 2011 року отримувала метформін 500 мг двічі на добу протягом п'яти років, контроль рівня глікемії не проводився. При повторному зверненні до ендокринолога у 2016 р. глікований гемоглобін (HbA1c) становив 10 %. Проведено корекцію лікування: гліметірид 4 мг, 1 таблетка вранці до сніданку, та метформін 1000 мг, двічі на добу під час їжі. Протягом останнього року глікемія, зі слів хворої, 8–10 ммоль/л, HbA1c — 8,5 %. У 2017 році пацієнтка почала відзначати на верхній частині правого стегна та животі невеликі вузлики, які нагадували внутрішньошкірні горштини. Через 3 місяці навколо вузлика утворювалися пухирці багряного кольору, які надалі протягом двох днів зрівнювалися зі шкірою та утворювали суцільну синьо-фіолетову пляму до 8 см у діаметрі. Пацієнтка у зв'язку з появою плям, які супроводжувалися свербіжем і лущенням, звернулася спочатку до ревматолога, який специфічної патології не виявив та направив хвору до дерматолога. Дерматолог при першому огляді хворої запідозрив саркоїдоз, але фтизіатр діагноз спростував. Пацієнтка тривало спостерігалася в дерматолога з діагнозом кільцеподібної еритеми. Лікування тривало протягом пів року і включало антигістамінні, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди у вигляді мазі місцево, однак бажаного ефекту від лікування не було. Після деталізації скарг та встановлення діагнозу ЦД хвору направили до ендокринолога.

Анамнез життя. Спадковий анамнез не обтяжений. У дитинстві перенесла хворобу Боткіна та вітряну віспу.

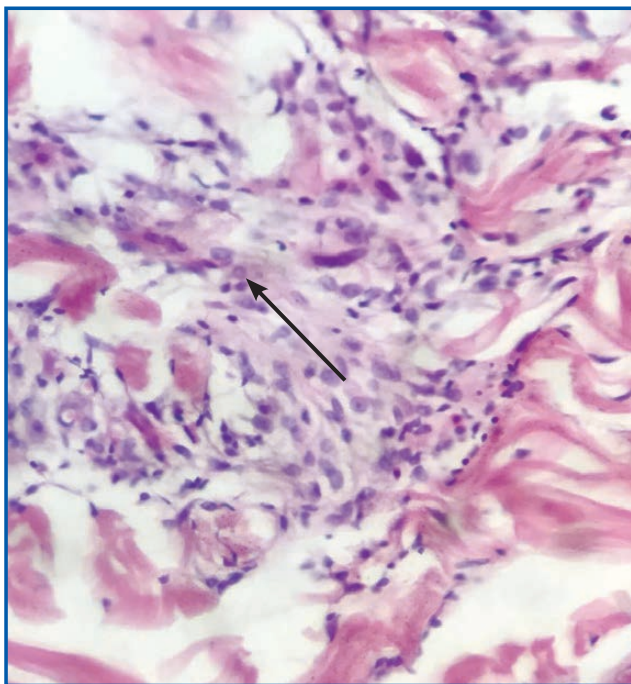


Рисунок 3. Багатоядерна клітина серед гранульомоподібного скупчення клітин (гематоксилін-еозин, $\times 400$)



Рисунок 4. Ліпоїдний некробіоз на животі після трьох тижнів лікування

У 1982 р. народила дівчинку масою 2850 г. Пологи природним шляхом, без ускладнень. У 1983 р. діагностовано полівалентну алергію, яка проявлялась набряком Квінке. Протягом 10 років відмічається гіпертонічна хвороба (постійно отримує еналаприл із гідрохлортизидом 10/12,5 мг).

Об'єктивно: зріст — 164 см, маса тіла — 84 кг, індекс маси тіла — $31,2 \text{ кг/м}^2$. Розподіл жирової клітковини за абдомінальним типом. Носове дихання вільне, при огляді ротової порожнини відзначається наявність каріозних зубів. Хвора у свідомості, адекватна, орієнтована в часі і просторі, положення в ліжку активне. Температура тіла в нормі, шкіра блідо-рожева, зниженої вологості, тургор відповідно до віку. Визначаються плями синюшно-фіолетового відтінку діаметром 4 см на верхній частині правого стегна та 8 см на животі. Плями з фестончастими контурами по краю, блискучою поверхнею, незначно втягнутим центром і фіолетово-синюшною облямівкою по периферії. Край плями товщий, шкіра в центрі блискуча, потоншена (рис. 1, 2). Пластинчасте лущення по краю рани. Відзначає свербіж плям при підвищенні потовиділення.

Усі слизові звичайного кольору. Аускультативно в легенях дихання везикулярне. Ліва межа серця знаходиться в п'ятому міжребер'ї по лівій середньоключичній лінії. Тони серця ритмічні, звучні. Артеріальний тиск — 140/90 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень — 75 на хвилину. Язик вологий, із білим нашаруванням. Живіт м'який, бере участь в акті дихання. Аускультативно: перистальтика задовільна. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряки на нижніх кінцівках відсутні. При пальпації

щитоподібна залоза розташована в типовому місці, не збільшена, її консистенція м'яко-еластична, безболісна, шкіра над залозою не змінена, додаткові утворення в залозі не визначаються, периферичні лімфовузли не збільшені.

Дані лабораторного та інструментального дослідження: загальний аналіз сечі відповідає нормі; загальний аналіз крові: гемоглобін — 134 г/л (норма — 120–140 г/л), еритроцити — $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($3,8\text{--}4,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$), лейкоцити — $10,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4\text{--}10 \cdot 10^9/\text{л}$), сегментоядерні — 65 %, еозинофіли — 1 %, лімфоцити — 26 %, моноцити — 5 %, швидкість осідання еритроцитів — 5 мм/год; HbA1c — 8,5 %, креатинін — 70,8 мкмоль/л (58–96 мкмоль/л), АЛТ — 20 Од/л ($< 35 \text{ Од/л}$), ГГТ — 33 Од/л ($< 35 \text{ Од/л}$), С-реактивний білок — 6 Од ($< 6 \text{ Од}$), загальний холестерин — 6,2 ммоль/л (до 4,5 ммоль/л), ліпопротеїди низької щільності — 3,78 ммоль/л (1,8–2,6 ммоль/л). Рентгенографія органів грудної клітки: гіпертрофія лівого шлуночка. Електрокардіограма: ритм синусовий, регулярний. Частота серцевих скорочень — 75 на 1 хв. Електрична вісь серця відхилена вліво. Порушення процесів реполяризації лівого шлуночка.

Тривалий діагностичний пошук фахівців різних спеціальностей був передумовою **гістопатологічного дослідження біоптату шкіри та дерми** в ділянці плями на стегні. В описі біоптату епідерміс без явних патологічних змін. У всіх відділах дерми з поширенням на прилеглу жирову клітковину (у межах взятого біоптату) дифузний тканинний набряк із розширенням лімфатичних судин та судин венозної ланки мікроциркуляторного русла, поля дезорганізації колагенових волокон у вигляді

ді інтенсивно забарвлених еозинофільних гомогенних мас із наявністю численних оптично-порожніх краплиноподібних порожнин. Запальні зміни представлені вогнищевою периваскулярною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та смугоподібними, гранульомоподібними скупченнями переважно епітеліоїдних клітин із наявністю поодиноких гігантських багатоядерних клітин (рис. 3). Висновок: гістологічна картина відповідає діагнозу діабетичного ліпоїдного некробіозу. Діагноз патоморфолога став остаточним після вивчення клінічного перебігу хвороби та спільної оцінки отриманих результатів із лікуючим лікарем.

Клінічний діагноз: цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, стан декомпенсації. Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія ніг, явна стадія. Ліпоїдний некробіоз за типом кільцеподібної гранульоми. Дисліпідемія. Гіпертонічна хвороба, II стадія, ступінь 2. Гіпертензивне серце. Серцева недостатність I ст., II функціональний клас. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. (індекс маси тіла — 31,2 кг/м²), стабільний перебіг.

Лікування. Хворий продовжено гіпоглікемізуючу терапію за умови дотримання режиму харчування при порушеному вуглеводному обміні. Призначено антиоксидантну метаболічну терапію: тіоктову кислоту 600 мг внутрішньовенно краплинно, бенфотіамін і піридоксину гідрохлорид 2 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів. Терапію продовжили препаратом α -ліпоевої кислоти перорально протягом двох місяців. Зважаючи на гіперліпідемію та наявність факторів серцево-судинного ризику, призначено аторвастатин у дозі 40 мг на добу. Щодо супутньої патології (гіпертонічної хвороби), то призначені валсартан 80 мг та бісопролол 5 мг. Для розрідження крові препарати не отримує, оскільки наявна алергічна реакція при їх застосуванні, що супроводжувалась набряком Квінке. Полівалентна алергія в пацієнтки стала приводом для використання лише базової терапії ЦД.

Обговорення

Ліпоїдний некробіоз, за даними літератури, є хронічним ускладненням ЦД, що характеризується стійкістю до описаних методів лікування і тривалим перебігом без вилікування [1, 2, 9].

Цікавим для аналізу був результат проведення механічного втручання в місці плями на стегні — хірургічного забору тканини для гістологічного дослідження разом із консервативним лікуванням ЦД та його ускладнень, що призвело до повного зникнення ділянки некробіозу.

Зазвичай біопсію використовують із метою проведення диференціальної діагностики (відрізнити некробіоз від кільцеподібної гранульоми, саркоїдозу, некробіотичної ксантогранульоми, при виразці — від плоскоклітинного раку) [5, 6].

У наведеному клінічному випадку хвора продовжувала комплексне патогенетичне лікування (гі-

поглікемізуюча терапія, тіоктова кислота, пентоксифілін), внаслідок чого зникла пляма на стегні та спостерігались позитивні зміни місцевого характеру в ділянці плями на животі: збліднення периферійного вінчика, відновлення товщини та шкірного рисунка шкіри в центральній частині кільцеподібного утворення, забарвлення більшої частини плями зрівнялося з природним кольором шкіри (рис. 4). Вищеописані дані свідчили про позитивний ефект базового лікування ЦД та його ускладнень без використання додаткових препаратів чи фізіотерапевтичних методів лікування.

Проведення забору тканини за наполяганням хворої в ділянці живота згодом також завершилось зникненням ділянки некробіозу. Патогенетичне лікування та хірургічне втручання закінчились зникненням ділянки некробіозу та відновленням структури шкіри та дерми. За даними літератури, лише окремі фахівці вказують на ефективність хірургічних методів лікування [5].

Висновки

Даний клінічний випадок був типовим стосовно епідеміологічних даних: стать, вік, наявність цукрового діабету. Одночасно він є рідкісним щодо клінічної картини: не є класично діабетичним за локалізацією (типovими є симетричні ділянки гомілок), за зовнішнім виглядом ділянок некробіозу — гранулематозний тип некробіозу у вигляді кільцеподібної гранульоми, за гістологічною будовою — ділянка хронічного периваскулярного лімфоплазмоцитарного запалення за участі поодиноких гігантських клітин, що потребувало додаткових клінічних та анамнестичних даних для об'єктивного висновку патоморфолога.

Біопсія в даному випадку використовувалась для диференціальної діагностики між кільцеподібною гранульомою та некробіотичною некрогранульомою. До того ж цей метод діагностики відіграв додаткову роль у лікуванні. Даний випадок продемонстрував, можливо, активацію клітинної та гуморальної імунної відповіді в ділянці хронічного запалення у відповідь на механічне пошкодження та завершення запалення з повним відновленням тканини.

Будемо раді діалогу з клініцистами, які мають свій досвід у діагностиці та лікуванні ліпоїдного некробіозу і готові ним поділитись у публікаціях.

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

Подяки. Автори висловлюють вдячність Т.В. Селет за оформлення ілюстрацій.

Список літератури

1. Feily A., Mehraban S. Treatment Modalities of Necrobiosis Lipoidica: A Concise Systematic Review. *Dermatol. Reports*. 2015, Jun 8. 7(2). 5749. doi: 10.4081/dr.2015.5749. PMID: 26236446; PMCID: PMC4500868.

2. Semenova D.A., Tokmakova A.Yu. *Necrobiosis lipidica in diabetic patients: pathogenetic and clinical features. Diabetes mellitus. 2011. 14(4). 51-54. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5817>. (In Russian)*
 3. Mistry B.D., Alavi A., Ali S., Mistry N. *A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. Int. J. Dermatol. 2017 Dec. 56(12). 1319-1327. doi: 10.1111/ijd.13610.*
 4. Fehlman J.A., Burkemper N.M., Missall T.A. *Ulcerative necrobiosis lipidica in the setting of anti-tumor necrosis factor- α and hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. JAAD Case Rep. 2017, Mar 12. 3(2). 127-130. doi: 10.1016/j.jdc.2017.01.006.*
 5. Reid S.D., Ladizinski B., Lee K., Baibergenova A., Alavi A. *Update on necrobiosis lipidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. J. Am. Acad. Dermatol. 2013 Nov. 69(5). 783-791. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.034.*
 6. Hammer E., Lilienthal E., Hofer S.E., Schulz S., Bollow E., Holl R.W. *DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipidica in Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 2017 Jan. 34(1). 86-92. doi: 10.1111/dme.13138.*
 7. Erfurt-Berge C., Dissemond J., Schwede K., Seitz A.T., Al Ghazal P., Wollina U., Renner R. *Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipidica in a retrospective multicentre study. Eur. J. Dermatol. 2015 Nov-Dec. 25(6). 595-601. doi: 10.1684/ejd.2015.2636. PMID: 26575980.*
 8. Hashemi D.A., Nelson C.A., Elenitsas R., Rosenbach M. *An atypical case of papular necrobiosis lipidica masquerading as sarcoidosis. JAAD Case Rep. 2018, Sep 14. 4(8). 802-804. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.011. PMID: 30246132; PMCID: PMC6141674.*
 9. Pourang A., Sivamani R.K. *Treatment-resistant ulcerative necrobiosis lipidica in a diabetic patient responsive to ustekinumab. Dermatol. Online J. 2019, Aug 15. 25(8). 13030/qt2q05z4rw. PMID: 31553866.*
- Отримано/Received 09.11.2021
Рецензовано/Revised 24.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021 ■

Information about authors

Nizhynska-Astapenko Z.P., MD, PhD, Assistant at the Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: zorinanezinska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1832-1780>.

Vlasenko M.V., MD, PhD, DSc, Prof. Head of the Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: vlasenkoendocrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>.

Vernigorodsky V.S., MD, PhD, DSc, Prof. Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, e-mail: viktorsergver@gmail.com.

Shvedka O.V., MD, pathologist, Head of the Department of Pediatric Pathology of Vinnytsia Regional Pathological Bureau; Vinnytsia, Ukraine; e-mail: shvedkayalena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5179-1186>.

Kholod L.P., MD, Medical Director of the Vinnytsia Regional Pathological Bureau of the Vinnytsia Regional Council; Vinnytsia, Ukraine; e-mail: chuprina230665@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9245-8646>.

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.

Z.P. Nizhynska-Astapenko¹, M.V. Vlasenko¹, V.S. Vernigorodsky¹, L.P. Kholod², O.V. Shvedka²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Vinnytsia Regional Pathological Bureau of the Vinnytsia Regional Council, Vinnytsia, Ukraine

Necrobiosis lipidica: a rare clinical and pathomorphological case

Abstract. According to modern scientific researches, necrobiosis lipidica (NL) is a disease characterized by focal disorganization and lipid collagen dystrophy. It is believed that the basis of skin changes in this dermatosis is diabetic microangiopathy that is accompanied by sclerosis and obliteration of blood vessels, which leads to necrobiosis with subsequent deposition of lipids in the dermis. This pathology is registered relatively rarely, in 1 % of patients with diabetes mellitus (DM) on average. The combination of NL with DM, according to the literature data, ranges from 25 to 70 %; more often (in 40–60 % of cases) DM is preceded by NL, and in 10–25 % of cases they occur simultaneously. In addition, in 10–50 % of cases NL is diagnosed in people without concomitant diabetes. The variability of clinical, epidemiological features and the relatively low prevalence of this pathology is often the cause for misdiagnosis or late diagnosis. The described clinical case is typical in terms of the epidemiological data: sex, age, presence of

DM. At the same time, it is rare in terms of the clinical picture: it is not classically diabetic by localization (symmetrical areas of the legs are typical), by appearance of necrobiosis areas — granulomatous type of necrobiosis in the form of granuloma annulare, by histological structure — area of chronic perivascular lymphoplasmocytic inflammation with the involvement of single giant cells, which required additional clinical and anamnestic data for an objective report of the pathologist. Biopsy in this case was used as a differential diagnosis between granuloma annulare and necrobiotic necrogranuloma. In addition, this method of diagnosis has played an additional therapeutic role. This case may have demonstrated the activation of the cellular and humoral immune response in the area of chronic inflammation in response to a mechanical damage and the resolution of inflammation with complete tissue repair.

Keywords: diabetes mellitus; necrobiosis lipidica; differential diagnosis; treatment

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 A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

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

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://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 (титовий 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 вдавайся 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: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу статті.

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, PИНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), 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 приставного 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 англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advengo plagiat. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора (Паньків Володимир Іванович):
endocr@i.ua

або через форму надсилання рукопису на сайті
<http://http://iej.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імуномодулюючу дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток слишкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запалення захворювання (сальпінгіт, оофорит, періофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія слишкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. 3 інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції зникають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm





Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



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, симпозіумах з медичної тематики.
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію крохмалемоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. 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. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25-100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антиптерозної терапії при птеріозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Надмірна кількість надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антиптерозними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми птеріозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, підвищення тиску, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищення 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 Хелска КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно 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 U. 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.
UA-EUTH-IMI-082021-032