

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

D₃ Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Вігтменер лише
1 капсула на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D^{*}

1 капсула
на тиждень
(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D^{*}

2 капсули
на тиждень
(протягом 6–12 тижнів)
потім



1 капсула
на тиждень
(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

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 від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІВЕ Україна». Склад: 1 капсула містить холкальциферолу 2000 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D₃ у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D₃ або з високим ризиком нестачі вітаміну D₃. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нейролітіаз. 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 Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

Том 18,
№ 1,
2022



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International
journal of endocrinology**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 18, № 1, 2022

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



mif.ua.com



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 1, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Курпіненко 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 25.11.2021 р., протокол № 4

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,81
Тираж 3 000 прим. Зам. 2022-iej-121.

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

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

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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)

Іващук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилюк М.Л. (Київ)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Козаков О.В. (Харків)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Корпачов В.В. (Київ)

Кравченко В.І. (Київ)

Кравчун Н.О. (Харків)

Луцицький 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)

Мохорт 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.
(Александрополіс, 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, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



**International
journal of endocrinology**

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 18, № 1, 2022

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» (25.11.2021, Protocol № 4)

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 10,81
Circulation 3000. Order 2022-iej-121.*

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
DK № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

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) | Khyzhniak O.O. (Kharkiv) |
| Bolshova O.V. (Kyiv) | Yuzvenko T.Yu. (Kyiv) |
| Bondarenko V.O. (Kharkiv) | Alimov A.V.
(Tashkent, Uzbekistan) |
| Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia) | Dedov I.I.
(Moscow, Russia) |
| Vlasenko M.V. (Vinnytsia) | Melnichenko G.A.
(Moscow, Russia) |
| Gendeleka H.F. (Odesa) | Mokhort T.V. (Minsk, Belarus) |
| Goncharova O.A. (Kharkiv) | Sviridenko N.Yu.
(Moscow, Russia) |
| Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk) | Shestakova M.V.
(Moscow, Russia) |
| Ivashchuk O.I. (Chernivtsi) | Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) |
| Karachentsev Yu.I. (Kharkiv) | Dr. Atashi H. (Tehran, Iran) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv) | Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) |
| Kobyliak N.M. (Kyiv) | Prof. Holick M.
(Boston, USA) |
| Kozakov O.V. (Kharkiv) | Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal) |
| Komisarenko Yu.I. (Kyiv) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Korpachev V.V. (Kyiv) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv) | Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Kravchun N.O. (Kharkiv) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Luchytskyi Ye.V. (Kyiv) | Prof. Tkáč I.
(Košice, Slovakia) |
| Mitchenko O.I. (Kyiv) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| 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) | |

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, 2022
© Zaslavsky O. Yu., 2022

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Паламарчук В.О., Смоляр В.А., Товкай О.А., Куц В.В.</i>		<i>V.O. Palamarchuk, V.A. Smolyar, O.A. Tovkay, V.V. Kuts</i>	
Аналіз значущості деяких прогностичних факторів метастазування медулярного раку щитоподібної залози	10	Analysis of some prognostic factors significance for medullary thyroid cancer metastasis	10
<i>Sanjay Kumar, Satyanath Reddy Kodidala, Srinivasa Jayachandra</i>		<i>Sanjay Kumar, Satyanath Reddy Kodidala, Srinivasa Jayachandra</i>	
Взаємозв'язок показників інтервалу QT з кардіальною автономною нейропатією у хворих на цукровий діабет	18	Association of QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients	18
<i>Семенина Х.Б., Коритко О.О.</i>		<i>Semenyna H.B., Korytko O.O.</i>	
Ефективність екстракту Vitex agnus castus у лікуванні первинної дисменореї	23	Effectiveness of Vitex agnus castus extract in the treatment of primary dysmenorrhea	23
<i>Чмир Н.В.</i>		<i>N.V. Chmyr</i>	
Динаміка ендокринних і метаболічних зрушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом при лікуванні телмісартаном	28	Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan	35
<i>Сорокман Т.В., Попелюк Н.О.</i>		<i>T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk</i>	
Стан тиреоїдного гомеостазу в дітей із ожирінням	42	Thyroid homeostasis in obesity children	42
<i>Kasim Okan, Mehmet Sencan, Gulhan Duman</i>		<i>Kasim Okan, Mehmet Sencan, Gulhan Duman</i>	
Зв'язок між рівнями гормонів щитоподібної залози, інсулінорезистентністю та індексом маси тіла в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом	47	The relationship between thyroid hormone levels, insulin resistance and body mass index, in patients with subclinical hypothyroidism and euthyroid patients	47

Огляд літератури**Literature Review***Камінський О.В.*

Біомаркери йодного дефіциту,
методи його профілактики
та лікування 55

O.V. Kaminsky

Biomarkers of iodine deficiency,
methods of its prevention
and treatment 55

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Цукровий діабет і хронічна
серцева недостатність 63

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Diabetes mellitus and congestive
heart failure 63

*Шідловський О.В., Шідловський В.О.,
Шеремет М.І., Паньків І.В., Кравців В.В.,
Лазарук О.В., Головатий В.З.*

Патогенетичні механізми,
клінічні ознаки і наслідки впливу
автоімунного тиреоїдиту на системи
організму (огляд літератури) 76

*O.V. Shidlovskyy, V.O. Shidlovskyy,
M.I. Sheremet, I.V. Pankiv, V.V. Kravtsiv,
A.V. Lazaruk, V.Z. Golovaty*

Pathogenetic mechanisms,
clinical signs and consequences of the
autoimmune thyroiditis impact on body
systems (a literature review) 76

Урбанович А.М., Шикла С.І.

Вітамін D та цукровий діабет 84

A.M. Urbanovych, S.I. Shykula

Vitamin D and diabetes mellitus 84

Лист в редакцію**Letter to the Editor***Рудковська О.Д.*

Діабетична ретинопатія:
перспективи лікування 90

O.D. Rudkovska

Diabetic retinopathy:
treatment prospects 90

Ювілеї**Jubilee**

Директору Українського
науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин
МОЗ України професору
Олександрю Андрійовичу Товкаю — 50! 92

Director of Ukrainian scientific
and practical center of endocrine surgery,
transplantation of endocrine organs
and tissues of the Ministry of Health
of Ukraine Professor
Alexander Andreevich Tovka — 50! 92

До ювілею ендокринолога,
заслуженого лікаря України,
кандидата медичних наук, доцента
Анатолія Йосиповича Гурського 93

To the anniversary of the endocrinologist,
honored doctor of Ukraine,
candidate of medical sciences, associate
professor Anatoliy Yosypovych Gursky 93

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Шановні читачі!



Новий, 2022 рік ми традиційно розпочинаємо з огляду оновлених клінічних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA). Рекомендації 2022 року закликають до проведення більш широкого скринінгу популяції, а також до подальшого розвитку в напрямку індивідуалізації лікування цукрового діабету (ЦД) за допомогою сучасних технологій.

ЦД справді є динамічним процесом, лікування якого потребує постійного оновлення і прогресу.

Однією з нових вагомих рекомендацій є зниження віку для початку скринінгу населення на предіабет і ЦД з 45 до 35 років, незалежно від наявності чинників ризику, зокрема ожиріння. Відомо, що кількість осіб з ЦД, що розвивається в молодшому віці, зростає. Ще в серпні 2021 року Preventive Services Task Force (США) знизила рекомендований вік скринінгу на ЦД з 40 до 35 років лише для осіб з надмірною масою тіла або ожирінням. ADA підійшла до здійснення скринінгової програми більш радикально.

Також розширені рекомендації стосовно тестування вагітних жінок на ранніх термінах гестації (< 15 тижнів) як на вже наявний, так і на недиагностований ЦД. Обстеження слід здійснювати в жінок з факторами ризику вже під час першого пренатального візиту, хоча як найкращий варіант розглядається скринінг ЦД на етапі

планування вагітності. Згодом на 24–38-му тижні проводиться скринінг на гестаційний діабет.

В оновлених рекомендаціях наведені настанови щодо скринінгу на автоантитіла у дорослих з підозрою на ЦД 1-го типу та генетичного тестування для осіб, які не відповідають типовим критеріям для будь-якого з двох основних типів. Ці настанови ґрунтуються на спільному консенсусі ADA та Європейської асоціації з вивчення діабету щодо ЦД 1-го типу у дорослих, опублікованому в жовтні 2021 року.

Концепція індивідуалізації надання допомоги людям з ЦД продовжує вдосконалюватися за рахунок нових підходів до лікування та нових доступних інструментів управління. Клінічні рекомендації 2022 року містять декілька таблиць щодо лікування ЦД 2-го типу, які допомагають приймати оптимальні рішення. Зокрема, наводяться специфічні для конкретного препарату чинники, а також наявність супутніх захворювань, які слід враховувати при виборі гіпоглікемізуючих засобів. Одна з таблиць зображує будівлю з чотирма «стовпами» для зниження ризику ускладнень, включаючи контроль артеріального тиску, показників ліпідогрामी, глікемії, шляхом використання засобів, які впливають на серцево-судинну систему та функцію нирок.



Вибір терапії ЦД 2-го типу викладений у вигляді чіткої діаграми з корисною інформацією про різні класи препаратів, що дає змогу клініцистам приймати рішення про їх переваги для конкретної людини.

Алгоритм медикаментозного лікування містить дані про масу тіла, епізоди гіпоглікемії та вартість. У таблицях також наведений перелік середніх оптових цін на інсуліни та неінсулінові препарати.

Розділ під назвою «Ожиріння та управління вагою для профілактики та лікування цукрового діабету 2-го типу» містить додаткові дані щодо важливості боротьби з ожирінням при ЦД, особливо в контексті пандемії COVID-19, та призначення семаглутиду як засобу, схваленого для лікування ожиріння.

Такий підхід спонукає до спільного процесу прийняття рішень разом з пацієнтом. Насамперед слід визначити мету лікування, а потім вибрати відповідну терапію для її досягнення.

В рекомендаціях також додана нова інформація стосовно лікування неалкогольної жирової хвороби печінки. Розділ про серцево-судинні захворювання та їх ризики, затверджений у 2017 році Американським коледжем кардіології (ACC), містить декілька нових рекомендацій, включаючи діагностику артеріальної гіпертензії вже при первинному відвідуванні, якщо артеріальний тиск сягає 180/110 мм рт.ст. і більше, та індивідуалізацію цільових показників артеріального тиску.

Лікування хронічної хвороби нирок тепер відокремлене від інших мікросудинних ускладнень в окремий розділ з декількома новими оновленнями. Ретинопатія, нейропатія та догляд за ногами залишаються об'єднаними в одному розділі.

В оновлених стандартах ADA 2022 року підкреслюється значення безперервного моніторингу глюкози (CGM) для осіб із ЦД 1-го і 2-го типів в будь-якому

віці, з індивідуальним вибором пристроїв. При цьому звертається увага на той факт, що доступ до сучасних технологій залишається великою проблемою.

Отже, допомога хворим на ЦД продовжує розвиватися та прогресувати. Стандарти медичної допомоги визначають принаймні чотири основні напрямки: скринінг, індивідуалізація лікування, вплив на коморбідні захворювання, використання сучасних технологій.

Оновлені рекомендації Американської академії неврології (AAN) не радять призначати опіоїди для лікування діабетичної нейропатії з больовим синдромом (БДН). При цьому звертається увага на те, що деякі інші пероральні та місцеві методи лікування можуть допомогти полегшити біль.

БДН досить поширена і може негативно впливати на якість життя осіб із ЦД. Група експертів оцінила дані більш ніж 100 рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих із січня 2008 року до квітня 2020 року. Зазначається, що понад 16 % осіб із ЦД страждають від БДН, але цей синдром часто залишається нерозпізнаним і не лікується.

Рекомендації оновлюють настанову AAN 2011 року щодо лікування БДН. Нові рекомендації були опубліковані онлайн 27 грудня 2021 року в журналі «Neurology» та схвалені Американською асоціацією нейроім'язової та електродіагностичної медицини.

Настанова рекомендує клініцистам оцінювати пацієнтів із ЦД щодо периферичного нейропатичного болю та його впливу на якість життя. Перш ніж призначати лікування, слід встановити, чи є у пацієнта також проблеми з настроєм або сном, оскільки вони можуть впливати на сприйняття болю.

Рекомендації пропонують один із чотирьох класів пероральних препаратів, що визнані ефективними для лікування нейропатичного болю: трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, нортриптилін або іміпрамін; інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (SNRI), такі як дулоксетин, венлафаксин або десвенлафаксин; габапентиніди, такі як габапентин або прегабалін; а також блокатори натрієвих каналів, такі як карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин або лакозамід.

Зазначається, що усі чотири класи ліків мають порівнянну ефективність. Якщо призначений уперше препарат не забезпечує суттєвого послаблення болю або викликає значні побічні ефекти, рекомендується використання засобу іншого класу.

Опіоїди не рекомендовані для корекції БДН. Вони не тільки несуть ризики, але й немає вагомих доказів, що вони ефективні при БДН у довгостроковій перспективі. Трамадол і тапентадол також не рекомендовані для лікування БДН.

Для пацієнтів, які хочуть використовувати місцеві, нетрадиційні або немедикаментозні заходи для зменшення болю, оновлені рекомендації пропонують низку варіантів, включаючи капсаїцин, спрей гліцерилтринітрату та *Citrullus colocynthis*. Також рекомендовані гінкго білоба, когнітивно-поведінкова терапія та тай-чи. Слід зазначити, що рекомендовані препарати та місцеві методи лікування в оновлених рекомендаціях можуть не усувати біль, але реально послабити больовий синдром.



Вітання читачам із Монако — загадкового карликового міста-держави на фешенебельному півдні Франції. Воно розкинулося на мальовничих скелях французької Рив'єри, і тут відзначається найвища густота населення у світі та найбільша кількість мільйонерів на душу населення, а площа його становить 2,2 км². Тихі, сонячні вулиці завжди бездоганно чисті. Монако розтягнулося вгору, вшир і вглиб. Багатоповерхівки захоплюють повітряний простір, висічені у скелях вілли відвойовують його в гір, а будівництво в тунелях — у надр планети. Таке враження, що цей клаптик території з 38-тисячним населенням заповнений спорудами, вулицями, садами, парками, пляжами, причалами, музеями тощо з найбільшою ефективністю.

Країна завдовжки 2 км і завширшки 1 км лежить на досить крутому альпійському схилі, тобто розташована на своєрідних терасах. Тому один із основних видів громадського транспорту — ліфт. Великими безкоштовними ліфтами, до яких ведуть указівники, можна дістатися з одного (горішнього) кінця країни в інший (долішній).

Перше враження від Монако — це подив. Будинки виростають зі скель, у скелях курсують ліфти, а перепади висот і погляд на сусідні вулиці навівають думки про альпінізм. Все, на перший погляд, є хаотичним, але згодом розумієш, що кожен метр тут прорахований і ефективно архітектурно вивіреним.

Види та панорами будівель разом з горами на задньому плані та морем попереду викликають захоплення та гордість. Гордість за те, що це творіння людських рук не нищить і не закриває природу, а лише підкреслює її. На мізерній площі розміщуються і кам'яні джунглі, і алеї та парки. Перші години перебування в Монако потрібні, щоб просто звикнути: увійшовши в декорацію, зрозуміти, що це реальність.

Середня тривалість життя в країні одна з найвищих у світі — майже 90 років.

Опівдні з'являється можливість подивитися на славновісну зміну варті біля князівського палацу Грімальді. Національний оркестр країни (85 осіб) більший, ніж її армія (82 вояки). Монако не входить до Євросоюзу, однак національна валюта у князівстві — євро. Рівень злочинності є одним із найнижчих у світі.

Серед цього багатства та розкоші знайшлося місце й науці. Одним із центрів дослідницької думки на французькій Рив'єрі є Музей океанографії, який протягом трьох десятиліть очолював великий вчений, винахідник, член Французької академії капітан Жак-Ів Кусто, до речі, почесний громадянин Монако.

Символами міста-держави є океанографічний музей і казино Монте-Карло. Громадянам Монако не дозволяється відвідувати казино, адже вони в Монако призначені тільки для іноземців.

Природа, клімат, краєвиди, цивілізованість, якість життя, комфорт, затишок — все це має найвищий клас, що досі я бачив на всіх континентах. Тут справді гарно та гармонійно. І перепади висоти, і світлі, явно зручні та комфортні будинки, і море, і казино, і замок... Найголовніше, в Монако обов'язково слід побувати, оскільки тут потрапляєш у якийсь зовсім інший світ з ідеальною чистотою, порядком. На це цікаво подивитися і переконатися, що таке можливо. Хоча я навіть не впевнений, що хотів би тут жити.

Нехай у 2022 році ми всі станемо щасливішими, добрішими і уважнішими до оточуючих нас людей, а світ відкриє нам нові двері!

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

УДК 616.441:616-006:612.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1139>Паламарчук В.О.¹, Смоляр В.А.¹, Товкай О.А.¹, Куц В.В.^{1,2}¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна² ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Аналіз значущості деяких прогностичних факторів метастазування медулярного раку щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю пошуку ефективних методів діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози. Базальний кальцитонін є біомаркером, що визначає як факт наявності даного захворювання, так і рівень метастазування. Однак надпорогові рівні кальцитоніну мають невисоку прогностичну цінність позитивного результату. **Метою дослідження** було проаналізувати значущість додаткових факторів (окрім кальцитоніну) у прогнозуванні метастазування медулярного раку щитоподібної залози: віку, статі, фокальності пухлини, розміру (сумарного розміру) пухлини. **Матеріали та методи.** Ретроспективний моноцентровий аналіз був проведений за результатами лікування 194 пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози. У дослідженні брали участь 143 пацієнти з первинними формами даного захворювання. Необхідні характеристики пухлини оцінювалися в післяопераційному періоді на основі патоморфологічного дослідження. **Результати.** Зв'язку між віком та метастазуванням виявлено не було, але показана наявність зв'язку середньої сили між статтю та метастазуванням. При цьому співвідношення шансів виявлення метастазів у пацієнтів чоловічої статі оцінюється як 3 : 1. Доведено, що за наявності мультифокальності пухлини ступінь виявлення метастазів зростає. При співвідношенні шансів, що дорівнює 2,368, фактор мультифокальності виявляє слабкий, але статистично значущий зв'язок з наявністю метастазів. Загальний розмір пухлини має зв'язок з метастазуванням. Більше половини (54,5 %) випадків спостерігаються у діапазоні розмірів пухлин, менших від обраного порогу відсікання, причому кількість випадків метастазування становить 16,7 %. Натомість доля випадків перевищення порогу відсікання (Cut-off = 1,9 см; AUC = 0,703, Se = 0,745, Sp = 0,680) становить 45,5 %, а метастазування спостерігається у 53,8 % хворих з цього діапазону. **Висновки.** Зв'язку віку та метастазування не виявлено. Чоловіча стать є фактором ризику метастазування. Мультифокальність є фактором ризику метастазування зі слабким зв'язком. Загальний розмір пухлини має зв'язок з метастазуванням середньої сили.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози; кальцитонін; предиктор метастазування; рецидив

Вступ

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) є нейроендокринною пухлиною парафолікулярних або С-клітин щитоподібної залози (ЩЗ), на яку припадає приблизно від 5 до 10 % усіх видів раку ЩЗ. Клінічний перебіг МРЩЗ може змінюватися від пухлини, яка перебуває без прогресування роками, до агресивного

варіанта, пов'язаного з високим рівнем смертності [1]. У зв'язку з небезпечністю цього захворювання пацієнтам необхідне своєчасне і адекватне лікування.

На сьогодні хірургічна операція визнана єдиним потенційно успішним методом лікування МРЩЗ, але запланований обсяг операції залишається суперечливим. Безумовно, метою лікування пацієнтів з МРЩЗ

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Смоляр Віктор Андрійович, лікар-хірург I категорії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13А, Київ, Україна, 01021, тел. (044) 254-41-12; факс (044) 560-02-56; e-mail: SmolyarV@i.ua; контактний тел.: +38 (097) 235-42-20.

For correspondence: Viktor Smolyar, surgeon of the 1st category, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Uzviz, 13A, Kyiv, Ukraine, 01021, phone (044) 254-41-12; fax (044) 560-02-56; e-mail: SmolyarV@i.ua; contact phone: +38 (097) 235-42-20

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

є повне хірургічне видалення як первинного вогнища захворювання, так і його метастазів [2]. Незважаючи на ефективність хірургічної операції, агресивну профілактичну дисекцію лімфатичних вузлів слід розглядати лише у разі доведеної необхідності, а саме при встановленому топічному діагнозі наявності метастазів за допомогою візуалізаційних методів дослідження (УЗД, комп'ютерної томографії, МРТ), пункційної біопсії та лабораторної діагностики, зокрема визначення канцероємбріонального антигену [3].

Найбільш важливим передопераційним візуалізуючим дослідженням, за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, є ультразвукове дослідження (УЗД) [4]. Однак цей вид діагностики має виражену авторозалежність, тому отримані хибнонегативні результати можуть призвести до неадекватного хірургічного втручання, що збільшує ризик рецидиву. Відповідно, для оптимізації обсягу первинної операції топічну діагностику необхідно доповнювати лабораторною оцінкою передопераційних рівнів кальцитоніну в сироватці крові [5, 6].

У поточних практичних рекомендаціях зазначено, що передопераційний рівень кальцитоніну в сироватці крові може бути біомаркером для прогнозування поширеності захворювання та визначення обсягу майбутньої хірургічної операції. Водночас досі немає єдиної думки щодо ефективності застосування даного біомаркера [7, 8]. Однак якщо обов'язковість центральної дисекції ший визначається всіма провідними медичними центрами та асоціаціями, то рекомендації щодо профілактичної латеральної дисекції суперечливі. Ці рекомендації не визначають порогових значень кальцитоніну для різних рівнів метастазування [4, 9]. В одному дослідженні вказано, що передопераційні рівні кальцитоніну в сироватці крові, що перевищують 200 пг/мл, пов'язані з іпілатеральним метастазуванням [10]. Ці дані узгоджуються з результатами одного з наших досліджень, у якому також були визначені порогові значення кальцитоніну для різних рівнів метастазування. При цьому варто зазначити, що діагностична ефективність негативного результату тесту була дуже задовільною, але перевищення «безпечного порога» кальцитоніну визначало наявність метастазів з поступово зростаючою ймовірністю. Наприклад, для латерального метастазування розрахований поріг відсікання за кальцитоніном становив 358 пг/мл, при цьому Se — 0,914, Sp — 0,646, PPV — 0,582, NPV — 0,933, DE — 74,0, тобто підвищені рівні кальцитоніну не мають досить високої ефективності у визначенні факту та рівня метастазування [11].

Таким чином, існує необхідність у застосуванні додаткових предикторів метастазування, які могли б підвищити вірогідність прогнозу наявності метастазів і тим самим точно визначити раціональні обсяги дисекції ший. Для аналізу значущості прогностичних факторів метастазування МРЩЗ (на додаток до рівня базального кальцитоніну) ми вибрали ознаки, відомі на доопераційному етапі, які можуть бути використані в прийнятті рішення про обсяг операції: вік, стать, фокальність пухлини, розмір (сумарний розмір) пухлини.

Метою дослідження було проаналізувати цінність додаткових факторів (вік, стать, фокальність пухлини, розмір (сумарний розмір) пухлини) у прогнозуванні наявності метастазів у пацієнтів з МРЩЗ.

Матеріали та методи

Було виконано ретроспективний моноцентровий аналіз результатів лікування 194 пацієнтів з МРЩЗ, які проходили лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ) з січня 2009 по лютий 2021 року. Пацієнти з рецидивними формами ($n = 46$), а також 5 пацієнтів з післяопераційним діагнозом N0, які не проходили повного обстеження у віддаленому післяопераційному періоді, були виключені з дослідження. В остаточний аналіз було включено 143 пацієнти, проаналізовані за ознакою наявності та відсутності локорегіонарних метастазів.

Вимірювання фокальності та розмірів первинної пухлини виконувались на доопераційному етапі на підставі УЗД, комп'ютерної томографії. Наявність метастазів та рівні їх поширення визначалися у післяопераційному періоді на основі патоморфологічного дослідження.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 1 від 19.02.2021).

Накопичення і первинну обробку даних здійснювали у програмі MS Excel 2013, статистичну обробку виконували за допомогою програми StatPlus 7.5 (ліц. № 21735752) з використанням методів описової статистики, непараметричних методів перевірки статистичних гіпотез (критерія Манна — Уїтні, кутового перетворення Фішера), аналізу таблиць спряженості, ROC-аналізу. Залежно від виду розподілу варіаційних рядів результати розрахунків подані у вигляді середнього значення і стандартної похибки або медіани, а також 25-го та 75-го процентилів ($Me (Q_{25}; Q_{75})$). Для операційних характеристик діагностичних тестів розраховувались 95% довірчі інтервали (ДІ). Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Клініко-патологічні особливості всіх пацієнтів з МРЩЗ ($n = 143$) узагальнені в табл. 1.

Середній вік пацієнтів становив $48,8 \pm 14,5$ року; переважну кількість пацієнтів становили жінки — 111 осіб (77,6 %). Усім пацієнтам була виконана тиреоїдектомія, доповнена дисекцією ший різних обсягів: 51 (35,7 %) пацієнту було виконано тиреоїдектомію та центральну дисекцію, а 92 (64,3 %) — тиреоїдектомію, центральну та латеральну дисекції. У 95 (66,4 %) пацієнтів були виявлені локорегіонарні метастази. Метастази в центральні та бічні лімфатичні колектори ший були виявлені у 10 (6,9 %) та 38 (26,6 %) пацієнтів відповідно. Розмір первинної пухлини становив ($Me (Q_{25}; Q_{75})$) 1,50 (1,00; 2,50) см з діапазоном 0,40–8,00 см. Велика екстраорганна інвазія спостерігалася в 11 (7,4 %) пацієнтів, у 88 (59,4 %) пухлина не перевищувала 2 см.

Таблиця 1. Клініко-патологічна характеристика пацієнтів з МРЩЗ

Групи спостереження		Первинний МРЩЗ, n (%)
Параметри спостереження		
Σ		143 (73,7)
Вік	Середній	48,2
	< 45 р.	51 (35,7)
	≥ 45 р.	94 (64,3)
Стать	Ч	32 (22,4)
	Ж	111 (77,6)
Множинність пухлини	Однофокальна	109 (76,2)
	Мультифокальна	34 (23,8)
Обсяг операції	ТЕ + ЦД	51 (35,7)
	ТЕ + ЦД + ЛД	92 (64,3)
Т-стадія	T1a	32 (22,4)
	T1b	51 (35,7)
	T2	26 (18,2)
	T3	23 (16,1)
	T4a	10 (6,9)
	T4b	1 (0,7)
N-стадія	N0	95 (66,4)
	N1a	10 (6,9)
	N1b	38 (26,6)
Розмір пухлини, см (максимальний)	Медіана Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅), см	1,50 (1,00; 2,50)
	Діапазон (мінімум — максимум)	0,40–8,00

Примітки: ТЕ — тиреоїдектомія; ЦД — центральна дисекція; ЛД — латеральна дисекція.

Таблиця 3. Оцінки статистичної значущості, сили зв'язку та деяких операційних характеристик тесту для фактора ризику «стать»

Показник	Значення
Критерій хі-квадрат з поправкою Єйтса	7,713
P	< 0,05
Критерій V Крамера	0,251
Сила зв'язку	Середня
Співвідношення шансів	3,310 (1,478; 7,413)
Чутливість Se (95% ДІ)	38,3 (24,5; 53,6)
Специфічність Sp (95% ДІ)	84,2 (75,3; 90,9)
ДЕ, %	69,0 (60,7; 76,5)
PPV, %	54,5 (40,0; 68,4)
NPV, %	73,4 (68,4; 77,8)

Середній вік у групах пацієнтів без метастазів та з локорегіонарними метастазами становив $47,1 \pm 16,7$ року і $49,7 \pm 14,8$ року відповідно та статистично не відрізнявся ($p = 0,166$). Таким чином, не було виявлено залежності метастазування від віку.

Незважаючи на те, що частка чоловіків серед усіх пацієнтів з метастазами медулярного раку була набагато меншою, ніж жінок (37,5 vs 62,5 %), саме в чоловіків частіше спостерігалися метастазуючі пухлини — 54,5 vs 27,3 % ($p < 0,01$). Було проведено більш детальний аналіз стадій пухлин (табл. 2).

Аналіз відповідної таблиці спряженості виявив статистично значущий зв'язок середньої сили (V-критерій Крамера = 0,251, $p < 0,05$) між статтю та метастазуванням. Співвідношення шансів виявити метастази в пацієнтів чоловічої статі оцінюється як 3 : 1 (табл. 3).

Також був проведений аналіз зв'язку мультифокальності пухлини з метастазуванням (табл. 4).

Доведено, що за наявності мультифокальності пухлини ступінь виявлення метастазів зростає. При співвідношенні шансів, що дорівнює 2,368, фактор мультифокальності виявляє слабкий, але статистично значущий зв'язок з наявністю метастазів. Крім того, при монофокальності більш імовірно є відсутність метастазів, ніж при мультифокальності — їх наявність.

Для підтвердження гіпотези про існування певного зв'язку між розміром пухлини (сумарним розміром при мультифокальності) та наявністю метастазів були проведені відповідні розрахунки (табл. 5).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів з МРЩЗ за статтю, n (%)

Стать	N0	N1a + N1b	Mтс+
Чоловіки	15 (15,8)	18 (37,5) [#]	18 (54,5) [#]
Жінки	80 (84,2) [*]	30 (62,5) ^{#, *}	30 (27,3)

Примітки: [#] — різниця з групою N0 значуща ($p < 0,01$); ^{*} — різниця всередині груп значуща ($p < 0,01$).

Таблиця 4. Оцінка статистичної значущості, сили зв'язку та деяких операційних характеристик тесту для фактора ризику «мультифокальність»

Показник	Значення
Критерій хі-квадрат з поправкою Єйтса	3,736
P	< 0,05
Критерій V Крамера	0,180
Сила зв'язку	Слабка
Співвідношення шансів	2,368 (1,065; 5,268)
Чутливість Se (95% ДІ)	34,0 (20,9; 49,3)
Специфічність Sp (95% ДІ)	82,1 (72,9; 89,2)
ДЕ, %	66,2 (57,8; 73,9)
PPV, %	48,5 (34,3; 62,8)
NPV, %	71,5 (66,7; 75,9)

Діаграма типу «ящик з вусами» (розмір «вусів» визначався за методом Тюкі) дозволяє більш детально візуалізувати співвідношення розмірів пухлин у різних групах хворих (рис. 1).

Наявність майже для всіх груп пацієнтів статистично значущої різниці з групою N0 стала підставою для проведення ROC-аналізу, метою якого було підтвердження можливого зв'язку метастазування на різні рівні та сумарного розміру пухлини, а також визначення відповідних точок відсікання (точок прийняття рішення). Результати розрахунків коефіцієнта Юдена J, поріг відсікання (Cut-off, вирішальне правило — $X > T$), площі під кривою AUC, чутливості Se та специфічності Sp наведені у табл. 6, а відповідні криві — на рис. 2.

Оскільки точки відсікання близькі за значенням, у дослідженні оцінювалася інтегральна ROC-крива для локорегіонарного метастазування — $AUC = 0,701$, що вказує на високу якість моделі для прогнозування виявлення метастазів при певних сумарних розмірах пухлини.

Аналіз розподілу хворих за діапазонами розмірів пухлин дозволив виявити наступне. Більше половини (54,5 %) випадків спостерігаються в діапазоні розмірів пухлин, менших від обраного порогу відсікання, причому кількість випадків метастазування становить 16,7 %. Натомість доля випадків перевищення порогу відсікання ($> 1,9$ см) становить 45,5 %, а метастазування спостерігається у 53,8 % хворих з цього діапазону (рис. 3).

Таблиця 5. Дані про розміри (сумарні розміри) пухлин у різних групах пацієнтів з МРЦЗ

Група	Медіана, см	Q ₂₅	Q ₇₅	Мінімум	Максимум
N0 (n = 95)	1,50	1,00	2,05	0,40	7,00
N1a + N1b (n = 48)	2,30 [#]	1,60	3,00	0,40	8,00
N1a (n = 10)	2,10	1,23	2,45	0,50	3,30
N1b (n = 38)	2,60 [#]	2,00	3,00	0,40	8,00
N1b інсілат. (n = 31)	2,50 [#]	1,80	3,00	0,40	8,00
N1b контралат. (n = 7)	2,80 [*]	2,20	3,40	0,80	4,50

Примітки: [#] — різниця з групою N0 значуща ($p < 0,01$); ^{*} — різниця з групою N0 значуща ($p < 0,05$).

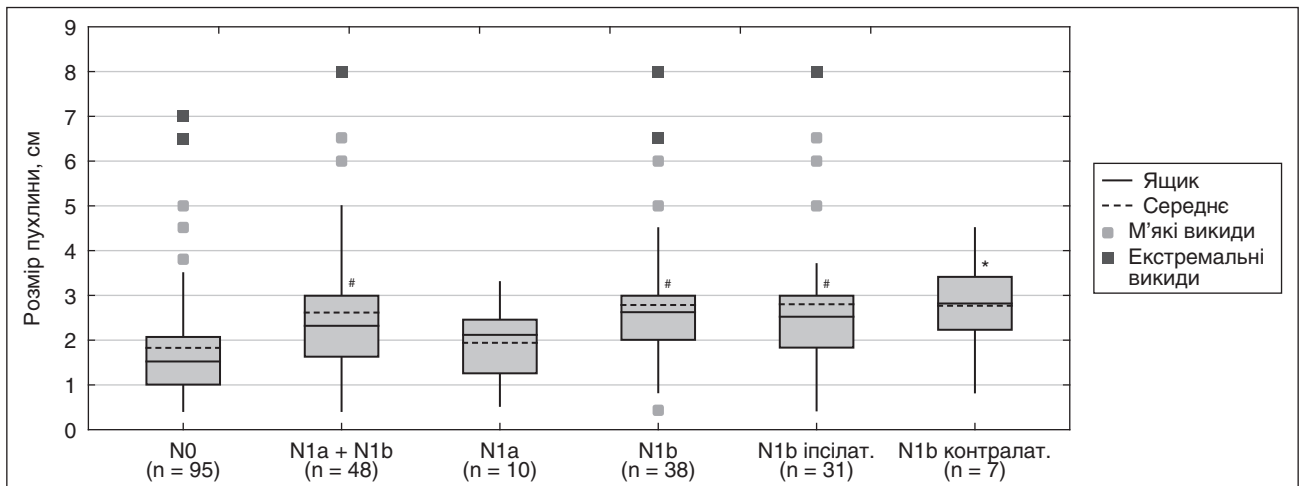


Рисунок 1. Порівняння розмірів пухлин у різних групах пацієнтів з МРЦЗ

Примітки: [#] — різниця з групою N0 значуща ($p < 0,01$); ^{*} — різниця з групою N0 значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 6. Зведені результати ROC-аналізу для досліджуваних груп пацієнтів

Група	Cut-off (Σd , см) (вирішальне правило $X > T$)	AUC	J	Se	Sp
N1a, n = 10	1,9	0,594	0,284	0,600	0,684
N1b, n = 38	1,9	0,730	0,447	0,763	0,684
N1b інсілат., n = 31	1,9	0,725	0,426	0,742	0,684
N1b контралат., n = 7	2,1	0,756	0,626	0,857	0,768
$\Sigma(N1a, N1b)$, n = 48	1,9	0,701	0,413	0,729	0,684

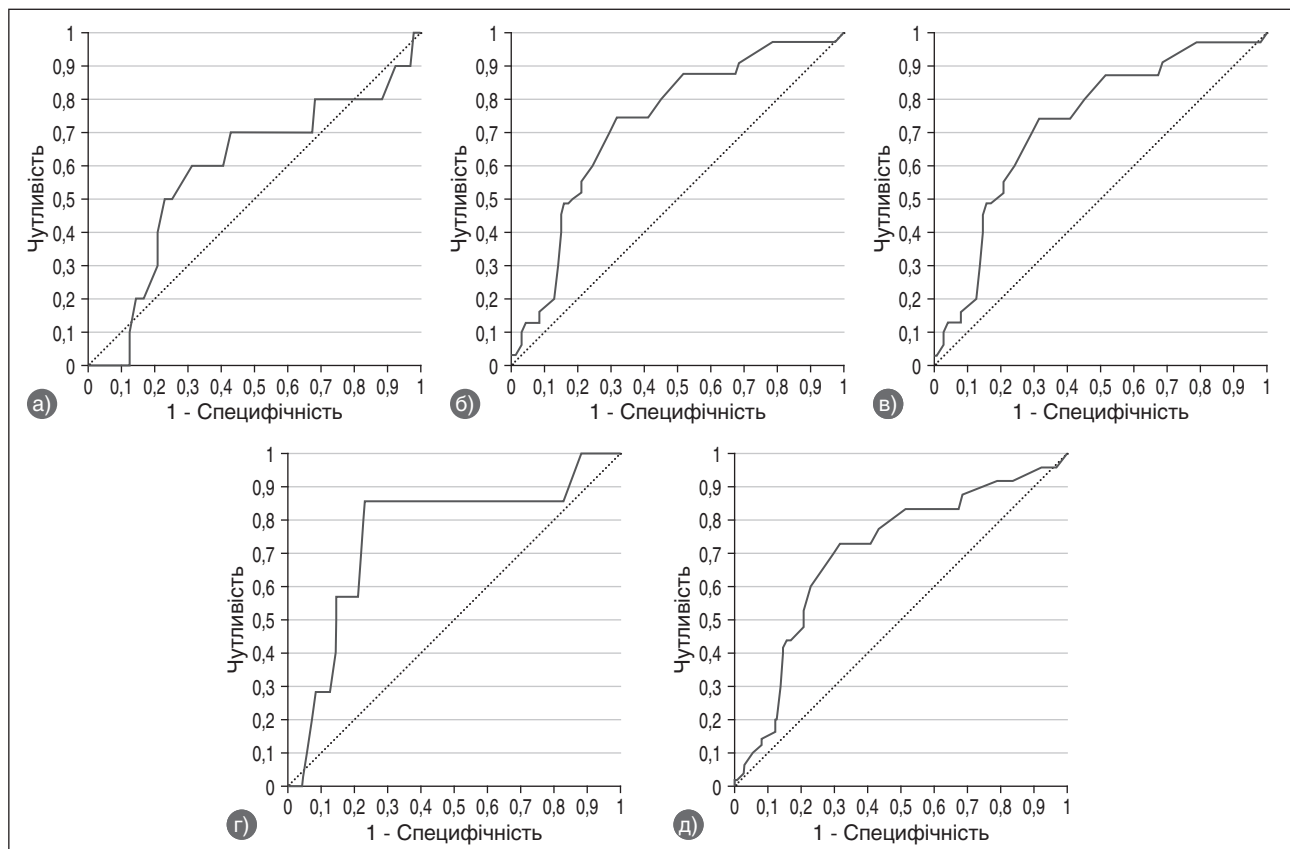


Рисунок 2. ROC-криві, які характеризують зв'язок розміру пухлини з наявністю метастазів:
а) у центральному колекторі; б) у латеральних лімфатичних колекторах;
в) в іпсилатеральних лімфатичних колекторах; г) у контралатеральних лімфатичних колекторах;
д) у локорегіонарних лімфатичних колекторах

У двох діапазонах розмірів частота виявлення метастазів є стабільною (як зазначалося, близько 17 %), а при перевищенні обраного порогу коливається в межах 52,9–54,3 %, тобто ймовірність виявлення метастазів є втричі більшою (рис. 3). Таким чином, нами показаний певний зв'язок між статтю пацієнта, мультифокальністю, розміром пухлини та наявністю локорегіонарного метастазування.

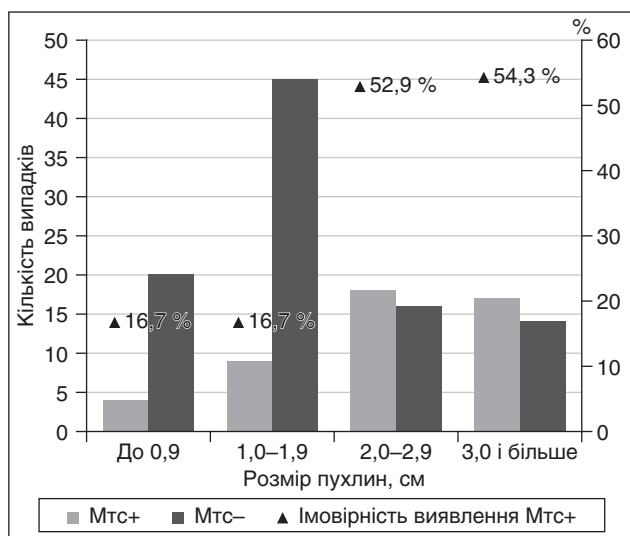


Рисунок 3. Частота виявлення метастазів залежно від розміру пухлин

Обговорення

Хірургічна операція визнана найбільш ефективним методом лікування пацієнтів з МРЩЗ. Але при цьому досить важливо визначити обсяг хірургічного втручання, необхідного для досягнення оптимального результату. У більшості керівництв із лікування МРЩЗ зазначено, що стандартним хірургічним втручанням є тотальна тиреоїдектомія з дисекцією центрального лімфатичного колектора ший. Цей хірургічний підхід має свої обмеження та може призвести до небажаних наслідків [12]. Тому обсяг дисекції постійно обговорюється [13, 14]. Британська тиреоїдна асоціація та Американська асоціація ендокринних хірургів рекомендують виконання центральної дисекції ший [4, 15]. Також рекомендації Національної комплексної мережі раку передбачають тотальну тиреоїдектомію з виконанням центральної дисекції при первинних пухлинах діаметром понад 1,0 см або мультифокальному двобічному розташуванні пухлини [8]. Профілактична бічна дисекція більш суперечлива. А виконання центральної дисекції ший може призводити до гіпаратиреозу та більшої ймовірності ушкодження поворотного гортанного нерва [16]. У зв'язку з небезпечністю таких операцій вкрай важливо вчасно визначити необхідний обсяг втручання.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, перед операцією пацієнтам показано УЗД, яке вважається найбільш важливим візуалізую-

чим дослідженням [4]. При цьому варто брати до уваги, що точність проведення УЗД значною мірою залежить від досвіду спеціаліста. Хибнонегативні результати передопераційного ультразвукового дослідження, у свою чергу, можуть призвести до неадекватного хірургічного втручання, що збільшує ризик рецидиву та поганого прогнозу лікування [5, 6, 17, 18]. Оскільки УЗД не завжди виправдовує себе як самодостатній метод для визначення обсягу оперативного втручання у пацієнтів з МРЩЗ, необхідно використовувати додаткові показники.

Для виявлення та післяопераційного моніторингу МРЩЗ застосовуються біомаркери: кальцитонін та канцерембріональний антиген [19, 20]. Найбільш значного поширення набув базальний кальцитонін. Даний показник широко використовується для прогнозування ступеня метастазування в регіонарні лімфатичні вузли та допомагає визначити обсяг хірургічного втручання [8, 15, 21–24]. У низці досліджень зазначається, що досить ефективно комбінувати результати УЗД з передопераційним рівнем кальцитоніну в сироватці крові для визначення необхідності латеральної дисекції шиї [4, 9].

Низка досліджень показала, що передопераційні рівні кальцитоніну в сироватці крові пов'язані з розміром первинної пухлини, віддаленими метастазами та післяопераційним біохімічним вилікуванням [7, 26]. Зазначається, що передопераційний рівень кальцитоніну в сироватці < 50 пг/мл може прогнозувати післяопераційну нормалізацію кальцитоніну [25], а при значенні > 500 пг/мл цей біомаркер може якнайкраще передбачити неможливість досягнення біохімічної ремісії [21]. Однак рівень кальцитоніну оцінювався лише до операції. А хірургічне втручання з приводу рецидиву захворювання розглядається лише в тому випадку, якщо структурний рецидив підтверджений відповідними дослідженнями [4]. Таким чином, передопераційне значення рівня кальцитоніну в сироватці крові для прогнозування структурного рецидиву є більш важливим щодо прийняття хірургічного рішення, ніж граничне значення для прогнозування біохімічного лікування.

За даними дослідження, рівні кальцитоніну в сироватці крові, що перевищують 20, 50 та 200 пг/мл, пов'язані з наявністю метастазів у центральній колектор та іпсилатеральним, а також іпсиконтралатеральним та центральним метастазуванням відповідно. Однак у даному дослідженні надано лише простий поріг рівня кальцитоніну, який залежав від ступеня метастазування. На основі простих порогових результатів рекомендації АТА та Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) пропонують розглянути можливість контралатеральної дисекції шиї, якщо рівень кальцитоніну в сироватці крові перевищує 200 пг/мл. Крім того, у рекомендаціях АТА і ЕТА показано виконання латеральної дисекції на основі рівнів кальцитоніну в сироватці, коли пацієнти не мають ознак метастазів на УЗД; однак вони не забезпечують точного граничного рівня кальцитоніну. Також було показано, що передопераційні рівні кальцитоніну в сироватці, які перевищують 20 та 200 пг/мл,

були пов'язані з іпсилатеральним та контралатеральним метастазуванням відповідно [22].

З іншого боку, вимірювання рівня кальцитоніну до операції є досить зручним способом запобігання небажаним клінічним наслідкам. Використання оптимального порогового значення передопераційних рівнів кальцитоніну в сироватці крові для передопераційної стратифікації ризику може визначати початкову стратегію операції і бути корисним для визначення частоти післяопераційних скринінгових тестів на наявність локальних і віддалених метастазів [20, 27, 31, 32]. У нашому попередньому дослідженні виявлено, що рівень базального кальцитоніну є вірогідним предиктором метастазування МРЩЗ. Його рівень відсікання 137 пг/мл вказує на можливу наявність метастазів у центральній групі (N1a) (AUC = 0,594). Рівень відсікання кальцитоніну 358 пг/мл (AUC = 0,793) передбачає наявність метастазування МРЩЗ (N1a + N1b); рівні відсікання кальцитоніну 358 пг/мл — N1b іпсилатерального та 498 пг/мл — N1b контралатерального (AUC 0,877 та 0,832 відповідно). Застосування кальцитоніну як предиктора метастазування виявляє досить високу чутливість (0,88–0,93), але недостатню специфічність (0,36–0,68), що може призвести до підвищеного обсягу оперативного втручання [11].

Таким чином, єдиного еталонного значення передопераційного рівня кальцитоніну немає, тому існує необхідність застосування додаткових критеріїв метастазування, аналіз яких міг би підвищити вірогідність прогнозу наявності метастазів і цим визначити раціональні обсяги дисекції шиї.

У проведеному нами дослідженні було виявлено, що чоловіча стать, мультифокальність пухлини та загальний розмір пухлини є факторами ризику метастазування. Самі по собі ці фактори вирішального значення не мають, але можуть бути використані на додаток до рівня доопераційного кальцитоніну для створення багатофакторної прогностичної моделі оцінки ймовірності метастазування МРЩЗ.

Попри відносно велику кількість пацієнтів з МРЩЗ, це дослідження має низку обмежень. По-перше, дане дослідження має ретроспективний дизайн. По-друге, у дослідженні брали участь пацієнти з однієї спеціалізованої лікарні, тому досліджувана популяція може бути схильна до систематичної помилки відбору. Через те, що МРЩЗ зустрічається нечасто, для підтвердження результатів потрібне багатоцентрове проспективне дослідження.

Висновки

1. У результаті дослідження пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози зв'язку між віком та наявністю метастазів виявлено не було ($p = 0,1663$).
2. Чоловіча стать є фактором ризику метастазування (OR = 3,310; $p = 0,0020$).
3. Мультифокальність пухлини є фактором ризику зі слабким зв'язком (OR = 2,368; $p = 0,0389$).
4. Загальний розмір пухлини має зв'язок з метастазуванням (Cut-off = 1,9 см; AUC = 0,703, Se = 0,745, Sp = 0,680; $p < 0,001$).

5. Гендерні відмінності пацієнтів та певні характеристики пухлини (фокальність, розмір) можуть бути використані на додаток до рівня доопераційного кальцитоніну для створення багатofакторної прогностичної моделі оцінки ймовірності метастазування МРЩЗ.

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

Участь авторів у написанні статті. Паламарчук В.О. — концепція, дизайн дослідження; Смоляр В.А. — збирання та аналіз матеріалу, написання статті; Товкай О.А. — концепція дослідження, редагування статті; Куц В.В. — аналіз матеріалу.

Список літератури

1. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. *Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends — An Update. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016. Vol. 25 (1). P. 16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
2. Ceolin L., Duval M.A.D.S., Benini A.F., Ferreira C.V., Maia A.L. *Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. Endocr. Relat. Cancer.* 2019. Vol. 26 (9). P. 499-518. doi: 10.1530/ERC-18-0574.
3. Turkdogan S., Forest V.I., Hier M.P. et al. *Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. J. of Otolaryngol. Head & Neck Surg.* 2018. Vol. 47. № 55. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0303-x>.
4. Wells S.A. Jr., Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R.F., Lee N., Machens A., Moley J.F., Pacini F., et al. *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid.* 2015. Vol. 25. P. 567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
5. Oltmann S.C., Schneider D.F., Chen H., Sippel R.S. *All thyroid ultrasound evaluations are not equal: Sonographers specialized in thyroid cancer correctly label clinical N0 disease in well differentiated thyroid cancer. Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. P. 422-428. doi: 10.1245/s10434-014-4089-4.
6. Kumbhar S.S., O'Malley R.B., Robinson T.J., Maximin S., Lalwani N., Byrd D.R., Wang C.L. *Why Thyroid Surgeons Are Frustrated with Radiologists: Lessons Learned from Pre- and Postoperative US. Radiographics.* 2016. Vol. 36. P. 2141-2153. doi: 10.1148/rg.2016150250.
7. Yip D.T., Hassan M., Pazaitou-Panayiotou K., Ruan D.T., Gawande A.A., Gaz R.D., et al. *Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma. Surgery.* 2011. Vol. 150. P. 1168-1177. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.043.
8. Haddad R.I., Nasr C., Bischoff L., Busaidy N.L., Byrd D., Callender G., Dickson P., et al. *NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018. Vol. 16. P. 1429-14. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089.
9. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., Grubbs E.G., Miller B.S., Shen W., Angelos P., Chen H., Doherty G.M., Fahey T.J. 3rd, et al. *The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. Ann. Surg.* 2020. Vol. 271. P. 21-93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
10. Park H., Park S.Y., Park J., Choe J.H., Chung M.K., Woo S.Y., Choi J.Y., et al. *Prognostic Value of Preoperative Serum Calcitonin Levels for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma. Front Endocrinol. (Lausanne).* 2021. Vol. 12. 749973. doi: 10.3389/fendo.2021.749973. PMID: 34675884; PMCID: PMC8523916.
11. Palamarchuk V., Smolyar V., Tovkay O., Nechay O., Kuts V., Sichinava R., Mazur O. *The role of calcitonin in the preoperative stage as the predictor of medullary thyroid cancer metastasis. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal (USMYJ).* 2021. [Epub ahead of print].
12. Kandil E., Gilson M.M., Alabbas H.H., Tufaro A.P., Dackiw A., Tufano R.P. *Survival implications of cervical lymphadenectomy in patients with medullary thyroid cancer. Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. P. 1028-1034. doi: 10.1245/s10434-010-1363-y.
13. Moley J.F., DeBenedetti M.K. *Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: Recommendations for extent of node dissection. Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. P. 880-888. doi: 10.1097/0000658-199906000-00016.
14. Scollo C., Baudin E., Travagli J.P., Caillou B., Bellon N., Leboulleux S., Schlumberger M. *Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 2070-2075. doi: 10.1210/jc.2002-021713.
15. Perros P., Boelaert K., Colley S., Evans C., Evans R.M., Gerrard Ba G., et al. *Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2014. Vol. 81. Suppl. 1. P. 1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
16. Wang T.S., Cheung K., Farrokhyar F., Roman S.A., Sosa J.A. *A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. P. 3477-3483. doi: 10.1245/s10434-013-3125-0.
17. Chen L., Sun W., Qian K., Guo K., Sun T., Wu Y.I., Wang Z. *High Ratio of Early Postoperative Calcitonin to Preoperative Calcitonin Could be a Novel Indicator of Poor Prognosis in Patients with Biochemical Incomplete Responses in Sporadic Medullary Thyroid Cancer. Endocr. Pract.* 2020. Vol. 26. № 7. P. 738-747. doi: 10.4158/EP-2019-0404. Epub 2020 Nov 24.
18. Tovkay O.A., Palamarchuk V.O., Lishchinsky P.O., Kuts V.V., Stotska L.V., Chirkov Y.E. *Possibilities of ultrasound examination to detect metastases of papillary thyroid cancer in the central lymph nodes of the neck. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2020. Vol. 3 (71). P. 7-15. doi: 10.30978/CEES-2020-3-7 (in Ukrainian).
19. Henry N.L., Hayes D.F. *Cancer Biomarkers. Mol. Oncol.* 2012. Vol. 6. P. 140-146. doi: 10.1016/j.molonc.2012.01.010.
20. Yotsukura S., Mamitsuka H. *Evaluation of Serum-Based Cancer Biomarkers: A Brief Review From a Clinical and Computational Viewpoint. Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2015. Vol. 93. P. 103-115. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.002.
21. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J., Dralle H. *Prospects of Remission in Medullary Thyroid Carcinoma According to Basal Calcitonin Level. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2029-2034. doi: 10.1210/jc.2004-1836.
22. Machens A., Dralle H. *Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 2655-2663. doi: 10.1210/jc.2009-2368.
23. Park H., Park J., Choi M.S., Kim J., Kim H., Shin J.H., et al. *Preoperative Serum Calcitonin and Its Correlation With Extent*

of Lymph Node Metastasis in Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12 (10). 2894. doi: 10.3390/cancers12102894.

24. Gimm O. Extent of Surgery in Clinically Evident But Operable MTC — When is Central and/or Lateral Lymphadenectomy Indicated? *Thyroid Res*. 2013. Vol. 6. Suppl. 1. P. 3. doi: 10.1186/1756-6614-6-S1-S3.

25. Cohen R., Campos J.M., Salaun C., Heshmati H.M., Kraimps J.L., Proye C., Sarfati E., Henry J.F., Niccoli-Sire P., Modigliani E. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 919-922. doi: 10.1210/jcem.85.2.6556.

26. Machens A., Lorenz K., Dralle H. Prediction of Biochemical Cure in Patients With Medullary Thyroid Cancer. *Br. J. Surg.* 2020. Vol. 107. P. 695-704. doi: 10.1002/bjs.11444.

27. Yen T.W., Shapiro S.E., Gagel R.F., Sherman S.I., Lee J.E., Evans D.B. Medullary Thyroid Carcinoma: Results of a Standardized Surgical Approach in a Contemporary Series of 80 Consecutive Patients. *Surgery*. 2003. Vol. 134. P. 890-899. doi: 10.1016/s0039-6060(03)00408-2.

28. Jung K.Y., Kim S.M., Yoo W.S., Kim B.W., Lee Y.S., Kim K.W., et al. Postoperative Biochemical Remission of Serum Cal-

citonin is the Best Predictive Factor for Recurrence-Free Survival of Medullary Thyroid Cancer: A Large-Scale Retrospective Analysis Over 30 Years. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2016. Vol. 84. P. 587-597. doi: 10.1111/cen.12852.

29. Lindsey S.C., Ganly I., Palmer F., Tuttle R.M. Response to Initial Therapy Predicts Clinical Outcomes in Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015. Vol. 25. P. 242-249. doi: 10.1089/thy.2014.0277.

30. Kahneman D. *Thinking, Fast and Slow*: Macmillan. New York: Farrar, Straus and Giroux. 2013. P. 199-208. doi.org/10.1080/13669877.2013.766389.

31. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P. 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

32. Ray P., Le Manach Y., Riou B., Houle T.T. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010. Vol. 112. P. 1023-1040. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d47604.

Отримано/Received 04.01.2022

Рецензовано/Revised 19.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2022 ■

Information about authors

Palamarchuk V.O., MD, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, e-mail: paldoc@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9554-4817>

Smolyar V.A., doctor of the highest category, head of the surgical department, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, e-mail: SmolyarV@i.ua

Tovkay O.A., MD, PhD, professor, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, e-mail: director.tovkai@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>

Kuts V.V., Senior Researcher of the Department of information and computer technologies, SI "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4434-7298>

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

Authors' contribution. Palamarchuk V.O. — conception and design of the study; Smolyar V.A. — collection and analysis of the material, writing the article; Tovkay O.A. — conception, review of the article; Kuts V.V. — analysis of the material.

V.O. Palamarchuk¹, V.A. Smolyar¹, O.A. Tovkay¹, V.V. Kuts^{1,2}

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² SI "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Analysis of some prognostic factors significance for medullary thyroid cancer metastasis

Abstract. Background. The urgency of the study is due to the need to find effective methods for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. Basal calcitonin is a biomarker that determines both the presence of this disease and the level of metastasis. However, above-threshold calcitonin levels have a low prognostic value of the positive result. The study was aimed to analyze the importance of additional factors (besides calcitonin) in predicting the medullary thyroid cancer metastasis: age, sex, tumor focus, tumor volume (total volume). **Materials and methods.** A retrospective monocenter analysis was performed using the records of 194 patients treated for medullary thyroid cancer. The study involved 143 patients with primary forms of the disease. The required characteristics of the tumor were assessed in the postoperative period based on the pathomorphological examination. **Results.** The association between age and metastasis was not found, but a moderate relationship between sex and metastasis has been shown. The ratio of the chances of metastases

detected in male patients is estimated at 3 : 1. It is proved that in the presence of tumor multifocality, the likelihood of metastasis detection increases. With an odds ratio of 2.368, the multifocal factor shows a weak but statistically significant strong association with the presence of metastases. Total tumor size is associated with metastasis. More than half (54.5 %) of cases are in the range of tumor sizes smaller than the selected cut-off threshold, with 16.7% metastasizing. On the other hand, the share of cases of exceeding the cut-off threshold (Cut-off = 1.9 cm; AUC = 0.703, Se = 0.745, Sp = 0.680) is 45.5 %, and metastasis is observed in 53.8 % of patients in this range. **Conclusions.** No association was found between age and metastasis. Male gender is a risk factor for metastasis. Multifocality is a risk factor for metastasis with a weak connection. The total size of the tumor is associated with metastasis with medium strength.

Keywords: medullary thyroid cancer; calcitonin; predictor of metastasis; relapse

Sanjay Kumar, Satyanath Reddy Kodidala, Srinivasa Jayachandra
Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India

Association of QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients

Abstract. Background. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a severely debilitating yet underdiagnosed condition in patients with diabetes mellitus. The prevalence can range from 2.5 % (based on the primary prevention cohort in the Diabetes Control and Complications Trial) to as high as 90 % of diabetic patients. Clinical manifestations range from orthostasis to myocardial infarction. The diagnosis is made using multiple autonomic function tests to assess both sympathetic and parasympathetic function. This study was conducted to assess the relationship between Cardiac autonomic neuropathy and QT interval. **Material and methods.** This was a cross-sectional study conducted in 100 patients attending a tertiary care hospital in India. Deep breathing test, Valsalva ratio, immediate heart rate response to standing 30 : 15, BP rise with sustained hand grip and postural hypotension were evaluated. Scoring was done for cardiac autonomic neuropathy. QT interval and QTc interval were determined and association with CAN was obtained. **Results.** Out of 100 type 2 diabetic patients, 60 % were males and 40 % were females. 25 patients having no cardiac autonomic neuropathy and had no prolonged QTc interval. While, 75 patients had QTc prolonged were associated with early and severe CAN cardiac autonomic neuropathy. The prolonged QTc was significantly associated with CAN in diabetic patients when compared without CAN and controls ($P < 0.0001$). The grading score for CAD showed that 75 % cases were having score > 2 were 25 % of cases had score < 2 . Out of 75 patients 44 were between score 2–4 and 31 were above score 4. A significant association between QTc and Diabetic CAN patients observed when compared non CAN and controls. **Conclusions.** Diabetic cardiac autonomic neuropathy is associated with increase in prolongation of QTc intervals. Hence, there is need for regular checkup of autonomic nervous system in diabetic patient to prevent further complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; ECG; QTc interval

Introduction

Diabetes-associated cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) damages autonomic nerve fibers that innervate the heart and blood vessels, results in causing abnormalities in heart rate and vascular dynamics. It is well known fact that affect multiple organ systems and is a major cause of morbidity and mortality in patients with diabetes [1].

An association between cardiac autonomic neuropathy and QT interval prolongation was shown in many previous studies and it may predispose to sudden death in diabetes due to cardiac death or myocardial ischemia [2, 3]. CAN treatment is a complex process which includes modification

in lifestyle, exercise. Most of the existing data regarding QT interval and diabetic CAN are in type 1 diabetes while only few studies in type 2 diabetes [4, 5].

The main causes of QTc prolongation are long-term diabetes, ischemic heart disease, and autonomic system insufficiency; with less frequency, etiologies such as water and electrolyte imbalance which is associated with CAN and diabetes [6, 7].

The purpose of the present study was to find out the relationship of corrected QT (QTc) interval and QTc dispersion with diabetic cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes so that we can identify a subset of diabetic patients who are at high risk for sudden cardiac death.

Material and methods

This cross sectional study was conducted on 100 patients of type 2 diabetes mellitus attending OPD of K.D. Medical College and Hospital, Mathura, India, from January 2019 to March 2020.

Ethical clearance was taken from IEC and informed consent was taken from all the participants.

Inclusion criteria

Type 2 diabetes mellitus and having symptoms of autonomic neuropathy like, postural dizziness, impotence, gustatory sweating, atonic urinary bladder, gastroparesis, neuropathy, tingling sensation, hyperaesthesia and numbness.

Exclusion criteria

Cases with evidences of heart diseases, electrolyte imbalance, abnormal resting ECGs, taking drugs known to interfere with autonomic function tests were excluded.

Cardiac dysautonomia was assessed by cardiovascular response to five noninvasive autonomic function tests as recommended by D.J. Ewing et al. [8]. These include: Valsalva ratio (Heart rate response to Valsalva maneuver), Deep Breath test, 30 : 15 ratio (Immediate heart rate response to standing), postural hypotension (Blood pressure response to standing) and SHGT (Blood pressure response to sustained handgrip). Scoring was done as per criteria advocated by F. Bellavere et al. [9] and M. Lahotia et al. [10]. A score of 2 or more denoted definite cardiac autonomic neuropathy.

The patients who had definite cardiac autonomic neuropathy were subjected to resting ECG and QT interval; R-R interval calculated and the QTc were determinate. The QTc was calculated based on Bazett's formula; $QTc = Q-T/\sqrt{R-R}$ and a value exceeding 440 msec was considered prolonged. Fifty healthy volunteers were also subjected to resting ECG and their mean QTc remained below 440 msec.

Statistical analysis: data was entered in MS-Word and expressed in numbers. Analysis of data was done by SPSS-23 latest version. Students t-test were applied to test the significance.

Results

Hundred cases of type 2 diabetic cardiac autonomic neuropathy (CAN) were selected. As evident from table 1, most of the patients 39 % belonged to age group between 41–50 years, 41 % belonged to age group between 51–60 years and 20 % belonged to age group between 61–70 years. In this study 61 cases were males and 39 cases were females given in table 1.

Besides, most of the patients (14 %) had duration of < 5 years (70 %) had duration of 5–10 years (16 %) had duration of > 10 years (table 2). Regarding the symptoms of autonomic neuropathy, postural dizziness (52 %) was most common symptom in males next common symptom was impotence (17 %) and infertility in females was (13 %), while diarrhea (10 %) was the least common symptom (table 3). As evident from table 3, valsalva ratio, deep breath test, 30 : 15 beat ratio, postural hypotension test and SHGT were abnormal.

The grading score for CAD showed that 75 % cases were having score > 2 were 25 % of cases had score < 2. Out of 75 patients 44 were between score 2–4 and 31 were above

Table 1. Age wise distribution of diabetic cases

Age group (years)	No. of cases		
	Male (n)	Female (n)	Total (n)
41–50	26	13	39
51–60	23	18	41
61–70	12	08	20
Total	61	39	100

Table 2. Duration of diabetes and symptoms of autonomic neuropathy

Duration of years	No. of cases	
	Male	Female
< 5 years	09	05
5–10 years	46	24
> 10 years	07	09
Symptoms		
Postural dizziness	30	22
Impotence/infertility	17	13
Gustatory sweating	14	12
Atonic urinary bladder	08	07
Gastroparesis	07	05
Constipation	07	07
Diabetic diarrhea	05	05

score 4 mentioned in table 4. QTc interval in diabetic patients were given in table 5.

Associations of CAD and QTc interval in diabetic patients were done in table 6. A significant association between QTc and Diabetic CAN patients observed when compared non CAN and controls.

Discussion

Diabetic CAN is most common in chronic complication in diabetic patients. 100 diabetic patients were assessed CAN and establish the relationship between CAN and QTc interval. Out of the 100 patients studied, the majority of the patients i.e., 39 % belonged to age group 41–50 years, 41 % belonged to age group 51–60 years and 20 % belonged to age group 61–70 years. Out of the 100 patients, 39 patients were females and 61 were males. The majority 71 % of patients had diabetes of 5–10 years duration, 16 % of patients had diabetes of > 10 years duration and 14 % of patients had diabetes of < 5 years duration. In S.P. Bathwal [11] study, the mean duration of diabetes was 6.5 years. 19 (38 %) patients had nephropathy (as indicated by urine albumin) and these patients were having duration of diabetes of > 7 years. Thus there is direct relationship of nephropathy with the duration of diabetes. QTc is prolonged in majority of cases (14 out of 19 cases), who had nephropathy.

Valsalva ratio

20 % of cases had an abnormal response (i.e. < 1.10). Previous studies by D.J. Ewing et al. [12], S.P. Bathwal [11] and M. Lakhotia et al. [10] had abnormal response of 26 %, 22.3 % and 20 %, respectively.

Table 3. Cardiac autonomic tests in diabetic patients

Valsalva ratio					
Sr. No.	Fall in diastolic BP (mmHg)	Score	No. of cases	Percentage (%)	
				Male	Female
1	> 1.21	0	38	46	54
2	1.11–1.20	1	42	48	52
3	< 1.10	2	20	51	49
Deep breath test					
Sr. No.	E/I ratio (beat/min)	Score	No. of cases	Percentage (%)	
				Male	Female
1	> 15	0	25	55	45
2	11–15	1	35	60	40
3	< 10	2	40	40	60
30 : 15 beat ratio					
Sr. No.	30 : 15 ratio	Score	No. of cases	Percentage (%)	
				Male	Female
1	> 1.04	0	20	62	38
2	1.01–1.03	1	30	61	39
3	< 1.0	2	50	70	30
Postural Hypotension					
Sr. No.	Fall in diastolic BP (mm Hg)	Score	No. of cases	Percentage (%)	
				Male	Female
1	< 10	0	65	70	30
2	11–29	1	20	65	35
3	> 30	2	15	63	37
SHGT (Blood pressure response to sustain hand grip)					
Sr. No.	Fall in diastolic BP (mmHg)	Score	No. of cases	Percentage (%)	
				Male	Female
1	> 16	0	75	68	32
2	11–15	1	15	56	44
3	< 10	2	10	60	40

Table 4. Scoring of cardiac autonomic neuropathy

Scoring of CAD			
Score	No. of cases	Percentage (%)	
		Male	Female
0–1 (No Autonomic Neuropathy)	25	52	48
2–4 (Early Autonomic Neuropathy)	44	53	47
> 5 (Severe Autonomic Neuropathy)	31	49	51

Table 5. QTc interval in diabetic patients

QTc	< 440 (msec)	> 440 (msec)	Total
Male	40	21	61
Female	23	18	39

Table 6. Relation between QTc interval and diabetic autonomic neuropathy

	Diabetics with autonomic neuropathy (n = 75)	Diabetics without autonomic neuropathy (n = 25)	Control (n = 50)
QTc (mscec)	418 ± 26	394 ± 21*	372 ± 15*

Note: * — indicates significant P-value < 0.0001.

Deep Breath test

20 % patient had abnormal response in this study. In D.J. Ewing et al. study [12] it was 42 %, in S.P. Bathwal [11] it was 38.3 % and in M. Lakhotia et al. [10], the abnormal response was 42 % abnormal with 20 % borderline cases.

30 : 15 ratio

Our study had 42 % cases with abnormal response in this study. In D.J. Ewing et al. study [12] it was 38 % abnormal cases, in S.P. Bathwal [11] it had 17 % abnormal cases, where as in another study it was 42 % abnormal with 2 % border line cases [10].

Postural hypotension

This study had 15 % cases with abnormal response. In D.J. Ewing et al. study [12] it was 16 % abnormal cases and in S.P. Bathwal study [11] it was 4.4 % abnormal cases and in M. Lakhotia et al. study [10] it was 16 % abnormal.

SGHT

10 % cases had an abnormal response in this study. In D.J. Ewing et al. study [12] it was 14 % abnormal cases and in S.P. Barthwal studies [11] it was 14.9 % and in M. Lakhotia et al. studies [10] it was 26 % abnormal cases. Previous studies by D.J. Ewing [12] and S.P. Barthwal [11] had not mentioned the borderline cases, however M. Lakhotia et al. study [10] had stated about borderline cases. Our study had higher score when compared to M. Lakhotia et al. study [10], it might be due to less sample size in their study.

Our study shows that the abnormal result for deep breath test was highest among other tests, which was also corroborated with the previous studies [10–12]. The 30 : 15 ratio and Valsalva ratio stood 2nd and 3rd position respectively, while the postural hypotension and SHGT are less commonly affected.

This clearly demonstrates that the development of autonomic neuropathy typically involves the parasympathetic fibers before the sympathetic nerve fibers [13, 14]. Our study shows that 25 patients had no CAN with no QTc prolongation, these patients had average duration of type 2 DM between 5–6 years.

Further, patients having early and chronic CAN had QTc prolongations in the range of > 440. Hence it strongly indicates that severity of cardiac autonomic neuropathy and QTc prolongation appears to have a relationship with duration of type 2 diabetes mellitus.

Based on our findings, QTc prolongation was noticed in cardiac autonomic neuropathy also by many other investigators [15, 16]. QTc has been clearly established as a predictor of sudden cardiac death. So diabetic patients should be screened for cardiac autonomic neuropathy regularly and those with abnormal QTc should be closely monitored.

Hence, there is a strong need for earlier and regular evaluation of autonomic nervous system in type 2 diabetics to prevent further complications [17].

The study has shown that QTc prolongation is an easy and reliable testing method for diabetic cardiac autonomic failure and enables routine measurements for physicians in clinical practice. The data from the current study demonstrated that diabetics had cardiac sympathetic and cardiac

parasympathetic nervous system involvement. The presence of symptoms and the involvement of the autonomic nervous system suggest that autonomic dysfunction depends on the duration of diabetes.

Study limitation: the study have limitations of small populations which can be extended with larger population. Study did not include clinical follow-up on cardiac mortality of patients.

Conclusions

CAN the results of the investigation indicate there was prolongation of QTc in type 2 diabetic patients with different degree of CAN.

Further research on a large sample size is required to further elucidate the findings of this study and effectiveness of QTc prolongation may be taken as a direct evidence of cardiac autonomic neuropathy in diabetics. The prevalence of CAN in diabetes is high.

References

1. Khandoker A.H., Jelinek H.F., Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed. Eng. Online.* 2009. 8. 3. doi: 10.1186/1475-925X-8-3.
2. Fligelman M.Y., Kanter Y., Abinader E.G., Lewis B.S., Barzilai D. Electrocardiographic patterns in diabetics without clinical ischemic heart disease. *Isr. J. Med. Sci.* 1983. 19(3). 252-5. PMID: 6853122.
3. Kahn J.K., Sisson J.C., Vinik A.I. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. 64(4). 751-4. doi: 10.1210/jcem-64-4-751.
4. Takebayashi K., Aso Y., Sugita R., Takemura Y., Inukai T. Clinical usefulness of corrected QT intervals in diabetic autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2002. 28(2). 127-32. PMID: 11976564.
5. Bellavere F., Ferri M., Guarini L., Bax G., Piccoli A., Cardone C., Fedele D. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br. Heart J.* 1988. 59(3). 379-83. doi: 10.1136/hrt.59.3.379.
6. Pillai J.N., Madhavan S. Cardiac Autonomic Neuropathy and QTc Interval in Type 2 Diabetes. *Heart India.* 2015. 3. 8-11. DOI: 10.4103/2321-449X.153279.
7. Astrup A.S., Tarnow L., Rossing P., Hansen B.V., Hilsted J., Parving H.H. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006. 29. 334-9. https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1242
8. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 1980. 49(193). 95-108. PMID: 7433630.
9. Bellavere F., Bosello G., Fedele D., Cardone C., Ferri M. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1983. 287(6384). 61. doi: 10.1136/bmj.287.6384.61-a.
10. Lakhotia M., Shah P.K., Vyas R., Jain S.S., Yadav A., Parihar M.K. Clinical dysautonomia in diabetes mellitus — a study with seven autonomic reflex function tests. *J. Assoc. Physicians India.* 1997. 45(4). 271-4. PMID: 12521082.

11. Bathwal S.P. QTc prolongation is diabetes mellitus — an indicator of Cardiac autonomic neuropathy. *Journal of the Association of Physicians of India*. 1997. 45(1). 15-17.
12. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. Intern. Med.* 1980. 92(2 Pt 2). 308-11. doi: 10.7326/0003-4819-92-2-308.
13. Sucharita S., Bantwal G., Idiculla J., Ayyar V., Vaz M. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011. 15(3). 198-203. doi: 10.4103/2230-8210.83406.
14. Hong J., Liu W.Y., Hu X., Jiang F.F., Xu Z.R., Li F., Shen F.X., Zhu H. Association between heart rate-corrected QT interval and severe peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes and foot ulcers. *Endocr. Connect.* 2021. 10(8). 845-851. doi: 10.1530/EC-21-0140.
15. Jayaprakash K., Vijayakumar K., Sujathan P., Adinagara L.A. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad. Med. J.* 2008. 84(990). 205-10. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048.
16. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2014. 5(1). 17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
17. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H., Cavan D., Shaw J.E., Markaroff L.E. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. 128. 40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

Received 16.12.2021

Revised 11.01.2022

Accepted 19.01.2022 ■

Information about authors

Dr. Sanjay Kumar, Professor, Department of Community Medicine, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India; e-mail: ksatyanath1989@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9113-3428>
 Dr. Satyanath Reddy Kodidala, Assistant Professor, Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India; <https://orcid.org/0000-0001-7830-7211>
 Dr. Srinivasa Jayachandra, Professor, Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India; <https://orcid.org/0000-0001-9473-8011>

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

Information about funding. The study was conducted without any financial support.

Authors contributions. Sanjay Kumar — drafting and critical review of article; final approval of article; Satyanath Reddy Kodidala — conception and design of the study; acquisition of data; Srinivasa Jayachandra — analysis and interpretation of data; writing the article.

Sanjay Kumar, Satyanath Reddy Kodidala, Srinivasa Jayachandra
 Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India

Взаємозв'язок показників інтервалу QT з кардіальною автономною нейропатією у хворих на цукровий діабет

Резюме. Актуальність. Кардіальна автономна нейропатія належить до тяжких, але недостатньо діагностованих станів у хворих на цукровий діабет. Поширеність кардіальної автономної нейропатії перебуває в межах від 2,5 (на основі профілактичного обстеження когорти хворих у дослідженні Diabetes Control and Complications Trial) до 90 % пацієнтів із цукровим діабетом. Клінічні прояви кардіальної автономної нейропатії є різноманітними аж до розвитку інфаркту міокарда. Діагноз виставляють за допомогою декількох тестів для оцінки як симпатичної, так і парасимпатичної функції. **Мета:** дане дослідження було проведене для оцінки взаємозв'язку між серцевою автономною нейропатією та показником інтервалу QT. **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження проведене за участю 100 пацієнтів, які відвідували лікарню третинного рівня в Індії. Оцінювали глибокий дихальний тест, коефіцієнт Вальсальви, реакцію частоти серцевих скорочень при стоянні 30 : 15, підвищення артеріального тиску та постуральну гіпотензію. Проведена оцінка різних методів для діагностики кардіальної автономної нейропатії. Були визначені інтервали QT і QTc та отримана асоціація з кардіальною автономною нейропатією. **Результати.** Серед 100 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було 60 % чоловіків і 40 % жінок. 25 пацієнтів не мали кардіальної автономної нейропатії та подовженого інтервалу QTc. Водночас у 75 пацієнтів подовжений інтервал QTc був пов'язаний з ранньою та тяжкою кардіальною автономною нейропатією. Подовжений інтервал QTc був вірогідно пов'язаний з наявністю кардіальної автономної нейропатії в пацієнтів із цукровим діабетом порівняно з хворими без кардіальної автономної нейропатії й особами контрольної групи ($p < 0,0001$). Оцінка показників кардіальної автономної нейропатії показала, що 75 % пацієнтів мали бал > 2 , а 25 % — < 2 . Із 75 пацієнтів 44 мали вираженість показників 2–4 бали, а 31 — понад 4 бали. Вірогідний зв'язок між QTc та наявністю кардіальної автономної нейропатії спостерігали при порівнянні з хворими без кардіальної автономної нейропатії та особами контрольної групи. **Висновки.** Діабетична кардіальна автономна нейропатія пов'язана з подовженням інтервалів QTc. Тому у хворих на цукровий діабет необхідно регулярно проводити обстеження вегетативної нервової системи для запобігання подальшим ускладненням.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; вегетативна нейропатія серця; ЕКГ; інтервал QTc

UDC 618.11-006.2-085.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1141>

Semenyina H.B., Korytko O.O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Effectiveness of Vitex agnus castus extract in the treatment of primary dysmenorrhea

Abstract. Background. Primary dysmenorrhea (PD) is one of the most common types of gynecological pathology and is observed in 31–52 % of young women, in 10 % of them the pain is so intense that leads to disability. In the pathogenesis of PD consider a representative of eicosanoids — thromboxane A₂ with a pronounced vasoconstrictor effect. The article presents the results of clinical and hormonal examination of women with PD and developed on this basis a method of treatment. The purpose was to develop and evaluate the effectiveness of treatment of PD, taking into account the multicomponent pathogenesis of the disease. **Materials and methods.** There were 60 women observation, randomly divided into two groups: 30 women with PD (main group) and 30 healthy women (control group). PD was diagnosed on the basis of patients' complaints of painful menstruation and related symptoms, excluding organic gynecological pathology and diseases of the internal organs in consultation with a physician and endocrinologist. Treatment of patients with PD was performed with a combined drug, which includes a standardized extract of *Vitex agnus castus* L., indole-3-carbinol, 3,3-diindolyl-methane, passionflower extract, *California escholzia* extract. **Results.** As a result of treatment in patients with PD significantly reduced the intensity of pain, and 60 % completely disappeared pain, all disappeared fear of waiting for the next menstruation, significantly reduced the manifestations of autonomic vascular (from 17 % of patients to 3 %), autonomic (from 10 % of patients to 0 %), metabolic and endocrine (from 13 % of patients to 0 %) disorders and disorders of the emotional and mental sphere (from 23 % of patients to 7 %), no patient had a combination of symptoms. **Conclusions.** Given the safety, high therapeutic efficacy, the drug based on *Vitex agnus castus* extract can be recommended for the treatment of young patients with PD lasting at least 3 months.

Keywords: menstrual pain; hormonal balance; primary dysmenorrhea

Introduction

Primary dysmenorrhea (PD) is defined as pain during the menstrual cycle in the absence of an identifiable cause. It is one of the most common causes of pelvic pain in women. PD is violation of the menstrual cycle (MC), which is manifested by cramping, less often aching pain in the lower abdomen, buttocks, lower back during menstruation and is accompanied by general malaise. PD is one of the most common types of gynecological pathology and is observed in 31–52 % of young women, in 10 % of them the pain is so intense that leads to disability [1]. Monthly pains, their expectations are reflected in the general well-being, emotional and mental spheres and disrupt intra-family and labor relations [2]. Therefore, PD is considered not only as a medical but also as a social problem.

The etiology of PD has not been established to date. Prostaglandin theory, dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and involvement in the process of female sex hormones [3]. The time discrepancy between the peak of contraction and the maximum sensation of pain is established. This indicates that the pain is caused not so much by the muscle contractions themselves as by the ischemia with these contractions (spasmogenic dysmenorrhea), that is the pain is anoxic. The architecture of muscle fibers is disturbed, spastic contractions of the myometrium and uterine vessels are observed. This leads to oversaturation of myofibrils and muscle cells with calcium ions and biologically active substances, which causes persistent spasm of the myometrium. There is an increase in intrauterine pressure, amplitude and frequency of uterine contractions (2–2.5 times

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Семенина Х.Б., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: halynasemenyina@gmail.com

For correspondence: Halyna B. Semenyina, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: halynasemenyina@gmail.com

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

compared with healthy women). In parallel, there is ischemia of other organs and tissues, which causes symptoms such as headache, nausea, diarrhea, tachycardia [4].

In the pathogenesis of PD consider a representative of eicosanoids — thromboxane A₂ with a pronounced vasoconstrictor effect. A significant contribution to the contractile activity of the myometrium and the development of pain can make and lipoxygenase, which is a source of leukotrienes — substances with potent constrictive properties [4]. There are hypotheses about the role of psychological factors in the pathogenesis of PD. Patients with dysmenorrhea often have psychological features, including depression [5]. The threshold of pain sensitivity (essential dysmenorrhea) is important [6]. It should be noted and the hereditary factor, which is allocated up to 30 %. The authors believe that a prerequisite for the development of PD is the functional failure of the protease endometrium and impaired fragmentation of the falling uterine mucosa [7]. To date, the main principles of PD therapy include hormonal drugs (progestogens, combined oral contraceptives), non-hormonal drugs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, symptomatic drugs), physiotherapy procedures (acupuncture, respiratory gymnastics, transdermal electrical stimulation therapy), therapeutic exercise, psychotherapy, diet therapy. The most effective in the treatment of PD are combined estrogen-progestogen drugs [8]. Given the number of contraindications to hormone therapy, young age of patients, ineffectiveness of some symptoms of dysmenorrhea and negative contraceptive effect, the search for a more acceptable therapeutic agent continues.

The purpose of the study is to develop and evaluate the effectiveness of treatment of primary dysmenorrhea, taking into account the multicomponent pathogenesis of the disease.

Materials and methods

There were 60 women observation, randomly divided into two groups: 30 women with PD (main group) and 30 healthy women (control group). Group of patients are commensurate with age, social status, absence of extragenital pathology and mass-growth indicators.

PD was diagnosed on the basis of patients' complaints of painful menstruation and related symptoms, excluding organic gynecological pathology and diseases of the internal organs in consultation with a physician and endocrinologist. The intensity of pain was assessed using a verbal-analog scale (VAS): 0 — no pain, 2 — mild pain, 4 — moderate pain, 6 — severe pain, 8 — very severe pain, 10 — excruciating pain. The examined patients of both groups were aged 19–26 years, had no history of pregnancy.

Ultrasonographic examination of the internal genitals was performed using "Aloka SSD-2000".

Determination of progesterone (Pg), estradiol (E₂), prolactin (Prl), cortisol (K), total testosterone (T_{s_{tot}}) was performed by electrochemiluminescent immunoassay ECLIA using automatic analyzers and reagents Cobas 6000 from Roche Diagnost (Switzerland). Determination of adrenaline (Adr) was performed by high performance liquid chromatography using a chromatograph (HPLC (Agilent) with ESD), and a test system Agilent Technolo-

gies (USA), Recipe. Hormonal examinations were performed on the 2nd and 22nd day of MC.

Treatment of patients with PD was performed with a combined drug brestagyn (SERIS S.R.L, Italy; GMP Certificate №002/2013 A/4), which includes a standardized extract of Vitex agnus castus L. (150 mg), indole-3-carbinol (200 mg), 3,3-diindolyl-methane (100 mg), passionflower extract (100 mg), California escholzia extract (100 mg). The drug was prescribed 1 tablet twice a day for 3 months. Examination of patients with PD was performed before treatment and after 1, 2, and 3 months, evaluated complaints and hormonal parameters.

The work envisages measures to ensure human health, human dignity and moral and ethical standards in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine (conclusion of the Bioethics Commission of Danylo Halytsky Lviv National Medical University).

Statistical processing of the obtained data was performed using standard methods of descriptive and categorical statistics and a package of certified programs Statistica for Windows 13.0 (Statsoft Inc., USA).

Results

All patients 100 % of the main group complained of painful menstruation, 50 % of them had pain 1 year after menarche. The pain occurred on day 1–2 of the MC, was highly intense, localized in the hypogastrium. In 33 % of patients the pain radiated to the lumbar region, in 43 % — to the inner surface of the thighs, in 23 % — to the lumbar and inner surface of the thighs.

23 % of patients with PD had emotional and mental symptoms (irritability, depression, insomnia, bulimia, drowsiness), 10 % — had autonomic disorders (most often nausea, hiccups, diarrhea, sweating, chills, dry mouth, hot flashes, frequent urination, bloating), 17 % — vegetative-vascular symptoms (most often dizziness, loss of consciousness, headache, tachycardia, numbness of the extremities), 13 % — symptoms of metabolic and endocrine nature (severe weakness, vomiting, itchy skin, swelling of the eyelids, face, polyuria, joint pain, most often in the hip and shoulder). 37 % of patients with PD had a combination of different groups of symptoms.

All patients in the main group indicated the fear of expecting pain during menstruation, reduced efficiency and social activity during this period. The menstrual cycle in patients of both groups is intact, 4–6 days lasting 27–30 days with moderate bloody discharge.

On general examination, asthenic body structure was found in 63 % of patients, low body weight — in 23 %, overweight — in 7 % of patients with PD, which did not differ from control group ($p > 0.05$). At gynecological examination and according to ultrasonography pathology was not detected in the examined patients, gynecological and somatic anamnesis were not burdened in patients of both groups. The social status of patients with PD is represented by female students — 63 %, IT workers — 30 % and business workers — 7 % without differences from the control group: 57, 33 and 10 %, respectively.

The results of the hormonal balance of healthy women indicate a decrease in Pg, E₂, Prl on the 2nd day of MC compared to the 22nd, a stable content of Adr and a slight increase in K, which does not exceed the reference values. In women with PD before treatment compared with healthy in the second phase of MC revealed a decrease in Pg, increase in E₂, Prl, K. On the 2nd day of MC revealed a significant decrease in Pg, E₂ and increase in Prl, K, Ts, Adr compared with healthy women and compared with the second phase of MC (table 1).

During treatment with the drug containing Vitex agnus castus there is a dynamics of hormonal parameters in patients with PD, namely: after 1 month decreased the amount of Adr, after 2 month decreased the amount of Adr and Prl, after 3 month decreased the content of E₂, Prl, K, Ts_{tot}, Adr and increased vPg content on the 2nd day of MC (table 2).

Discussion

Taking into account the obtained hormonal results of the examination and the accompanying symptoms for the therapeutic purposes, the combined drug brestagyn (SERIS S.R.L., Italy) is pathogenetically justified, due to the components that are part of it. The main active ingredient of the drug is Vitex agnus castus L. extract. Vitex agnus castus L.

extract binds to opioid beta-estrogen receptors, dopamine D2 receptors, and inhibits the secretion of Prl from pituitary cells [9]. The extract normalizes the ratio of gonadotropic hormones, increases the secretion of luteinizing hormone, resulting in increased Pg synthesis and normalizes the estrogen-progestogen ratio, eliminating the state of relative hyperestrogenism. Elimination of hyperprolactinemia also leads to the elimination of a number of neuropsychiatric symptoms. 3,3-diindolylmethane is involved in E₂ metabolism, prevents the formation of the carcinogenic metabolite 16-alpha-hydroxyestrone [10]. Indole-3-carbinol promotes normalization of estrogen metabolism by induction of active cytochrome CYP1A1, responsible for the formation of 2-hydroxyestrone, inhibition of pathological cell proliferation, induction of apoptosis [11]. The components of passionflower extract inhibit the transmission of nerve impulses in the brain and spinal cord, reduce the excitability of the central nervous system, causing a sedative effect. Passionflower improves mood in depressive states, reduces anxiety and mental stress, has a mild hypnotic effect without feeling depressed during awakening, eliminates a number of autonomic symptoms (palpitations, hot flashes, sweating), which is equally important for patients with PD [12]. California alkaloids of the California protopine group increase

Table 1. The state of hormonal balance in the examined women before treatment

Indicator	Control group (n = 30)		PD (n = 30)	
	22d MC	2d MC	22d MC	2d MC
Pg, ng/ml	21.4 ± 4.7	1.1 ± 0.3	10.1 ± 0.9* p = 0.0183	0.3 ± 0.1* p = 0.0076
E ₂ , pg/ml	109.0 ± 11.1	21.1 ± 3.3	179.3 ± 30.1* p = 0.0285	86.4 ± 19.4* p = 0.0009
Prl, ng/ml	15.3 ± 1.1	5.9 ± 0.3	27.1 ± 4.3* p = 0.0078	15.0 ± 4.4* p = 0.0384
K, mcg/l	7.3 ± 0.4	6.7 ± 0.5	10.9 ± 0.4	29.1 ± 9.8* p = 0.0226
Ts _{tot} , nmol/l	0.61 ± 0.07	0.53 ± 0.01	1.04 ± 0.05	1.01 ± 0.17* p = 0.0048
Adr, ng/l	19.5 ± 0.5	29.0 ± 8.8	18.9 ± 0.7	55.2 ± 2.9* p = 0.0045

Note: * — the difference is significant compared to the control group.

Table 2. The state of hormonal balance in women with PD in the dynamics of treatment

Indicator	Before treatment		1 month after		2 month after		3 month after	
	22d MC	2d MC	22d MC	2d MC	22d MC	2d MC	22d MC	2d MC
Pg, ng/ml	10.1 ± 0.9	0.3 ± 0.1	11.4 ± 1.0	0.7 ± 0.1	14.4 ± 3.0	0.9 ± 0.2	20.9 ± 4.7* p = 0.0232	1.4 ± 0.5* p = 0.0278
E ₂ , pg/ml	179.3 ± 23.1	96.4 ± 21.4	166.4 ± 38.4	75.1 ± 5.5	140.0 ± 4.7	47.1 ± 10.1	115.5 ± 10.0* p = 0.0114	30.9 ± 11.1* p = 0.0063
Prl, ng/ml	27.1 ± 5.3	15.0 ± 4.4	25.0 ± 0.7	10.0 ± 0.5	15.5 ± 1.2* p = 0.0324	4.7 ± 0.6* p = 0.0193	11.9 ± 2.3* p = 0.0085	4.4 ± 1.3* p = 0.0214
K, mcg/ml	10.9 ± 0.4	29.1 ± 8.8	11.1 ± 0.9	22.2 ± 1.9	8.1 ± 0.5	10.9 ± 0.5* p = 0.0384	8.1 ± 1.5	7.5 ± 1.9* p = 0.0164
Ts _{tot} , nmol/l	1.04 ± 0.05	1.01 ± 0.17	1.00 ± 0.50	0.91 ± 0.08	0.92 ± 0.16	0.71 ± 0.06	0.70 ± 0.01	0.31 ± 0.15* p = 0.0024
Adr, ng/l	18.9 ± 0.7	55.2 ± 6.9	19.8 ± 1.0	34.5 ± 4.4* p = 0.0114	19.0 ± 0.9	31.0 ± 1.1* p = 0.0005	20.0 ± 1.7	24.4 ± 3.9* p = 0.0001

Note: * — the difference is significant compared to the indicators before treatment.

the *in vitro* binding of gamma-oxybutyric acid to sensitive receptors in the brain, the extract has an anxiolytic effect, improves the quality and duration of sleep [13].

Cramping pains in the lower abdomen in PD are due to spastic contractions of the uterus, spasm of arteries and bleeding of muscle tissue, which cause myometrial ischemia [14]. The results of our research are a significant contribution to understanding the causes of this condition. A decrease in the content of Pg and an increase in E_2 in the second phase of MC in PD leads to relative hyperestrogenism and hyperprolactinemia. E_2 increases the synthesis and yield of actomyosin from the uterine muscle by 67.7 %, which leads to increased contractility of the myometrium [5]. Detection of elevated androgen content in PD leads to stasis and sclerotic changes in the microcirculation, increases the fragility of myometrial vessels, contributing to local hypoxia and accumulation of lactates, which by irritating the nerve endings cause visceral pain [14]. Painful stimulus causes stress in women, and stressful stimuli trigger the secretion of catecholamines by the adrenal medulla, which causes additional clinical symptoms in PD. Adr binds to alpha1-adrenergic receptors, triggering vasospasm and smooth muscle contraction. In addition, the effect of Adr on hydrocarbon metabolism is known, causing activation of glycogenolysis in muscles and liver. This leads to increased glycemia and accumulation of lactic acid in the muscles, to accelerated oxygen consumption [12], creating a vicious circle in the pathophysiology of PD. Pain in PD also causes increased release of K [2], which is associated with metabolic-endocrine symptoms. Significantly reduced Pg content does not block, as usual, the spastic properties of the above factors, does not show its anxiolytic action, which is so important in this period of MC. Thus, the menstrual period in women with PD is a stressful situation.

The above-mentioned changes in homeostasis were inevitably realized in the clinical symptoms of patients with PD: they significantly reduced the intensity of pain (intolerable to treatment, strong after 1 month, moderate after 2 months, weak after 3 months on the VAS scale), and 60 % completely disappeared pain, all disappeared fear of waiting for the next menstruation, significantly reduced the manifestations of autonomic vascular (from 17 % of patients to 3 %), autonomic (from 10 % of patients to 0 %), metabolic and endocrine (with 13 % of patients up to 0 %) disorders and disorders of the emotional and mental sphere (from 23 % of patients up to 7 %), no patient had a combination of symptoms. One month after treatment, 70 % of patients with PD noted an improvement in quality of life, and 60 % — an increase in efficiency, 2 months later — 93 % and 83 %, respectively, after 3 months, all surveyed patients with PD noted an improvement in quality of life and increased efficiency. No patients had any side effects during treatment.

Conclusions

1. In patients with PD in the second phase of MC compared with healthy women found a decrease in the content of Pg, an increase in the content of E_2 and Prl.

2. Hormonal examinations on the second day of MC in patients with PD revealed a significant decrease in the content of Pg, a decrease in the content of E_2 , a state of relative

hyperestrogenism, an increase in the content of Adr, K, Prl, Ts_{tot} compared with healthy women. The changes in homeostasis detected in patients with PD were realized in the pain syndrome of high and unbearable intensity and a number of emotional-mental, vegetative-vascular and metabolic-endocrine symptoms.

3. Therapeutic use of a combined phytopreparation with Vitex agnus castus extract for three month provided an impact on all links of pathophysiological changes in PD, showing hormonal and pronounced clinical effects in patients with PD, which led to increased efficiency and quality of life in all treated patients

4. Given the safety, high therapeutic efficacy, satisfaction of patients with PD treatment and economic adequacy of the drug to avoid pharmacological polypragmatism, the drug based on Vitex agnus castus extract can be recommended for the treatment of young patients with PD lasting at least 3 months.

References

1. Armour M., Parry K., Manohar N., Holmes K., Ferfolja T., Curry C., MacMillan F., Smith C.A. *The Prevalence and Academic Impact of Dysmenorrhea in 21,573 Young Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Womens Health (Larchmt).* 2019 Aug. 28(8). 1161-1171. doi: 10.1089/jwh.2018.7615.
2. Matthewman G., Lee A., Kaur J.G., Daley A.J. *Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018 Sep. 219(3). 255. e1-255.e20. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.001.
3. Fernández-Martínez E., Abreu-Sánchez A., Velarde-García J.F., Iglesias-López M.T., Pérez-Corrales J., Palacios-Ceña D. *Living with Restrictions. The Perspective of Nursing Students with Primary Dysmenorrhea. International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020. 17(22). 8527. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228527>
4. Burnett M., Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017 Jul. 39(7). 585-595. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
5. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. *Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2019 Sep. 40(3). 185-194. doi: 10.1080/0167482X.2018.1470619.
6. Li A.D., Bellis E.K., Girling J.E., Jayasinghe Y.L., Grover S.R., Marino J.L., Peate M. *Unmet Needs and Experiences of Adolescent Girls with Heavy Menstrual Bleeding and Dysmenorrhea: A Qualitative Study. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020 Jun. 33(3). 278-284. doi: 10.1016/j.jpag.2019.11.007.
7. Rafique N., Al-Sheikh M.H. *Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index. J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018 Sep. 44(9). 1773-1778. doi: 10.1111/jog.13697.
8. Ryan S.A. *The Treatment of Dysmenorrhea. Pediatr. Clin. North Am.* 2017 Apr. 64(2). 331-342. doi: 10.1016/j.pcl.2016.11.004.
9. Heskes A.M., Sundram T.C.M., Boughton B.A., Jensen N.B., Hansen N.L., Crocoll C., Cozzi F. et al. *Biosynthesis of bioactive diterpenoids in the medicinal plant Vitex agnus-castus. Plant. J.* 2018 Mar. 93(5). 943-958. doi: 10.1111/tpj.13822.
10. Sogame M., Naraki Y., Sasaki T., Seki M., Yokota K., Masada S., Hakamatsuka T. *Quality Assessment of Medicinal Product and Dietary Supplements Containing Vitex agnus-castus by HPLC*

Fingerprint and Quantitative Analyses. Chem. Pharm. Bull (Tokyo). 2019. 67(6). 527-533. doi: 10.1248/cpb.c18-00725.

11. Vo Q.V., Mechler A. *In Silico Study of the Radical Scavenging Activities of Natural Indole-3-Carbinols. J. Chem. Inf. Model.* 2020 Jan 27. 60(1). 316-321. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00917.

12. Escobar L.K. *Two new species of Passiflora (Passifloraceae) from Northern South America. Phytologia.* 2019. 69. 364-367. doi: 10.5962/bhl.part.9803.

13. Rolland A., Fleurentin J., Lanhers M.C., Misslin R., Mortier F. *Neurophysiological effects of an extract of Eschscholzia califor-*

nica Cham. (Papaveraceae). Phytother. Res. 2001 Aug. 15(5). 377-81. doi: 10.1002/ptr.884.

14. Semenyna H.B., Shatylovykh K.L., Fartushok T.V. *A new approach to the combination therapy of polycystic ovary syndrome. World of Medicine and Biology.* 2020. 2(72). 125-129. doi: 10.26724/2079-8334-2020-2-72-125-129.

Received 28.12.2021

Revised 17.01.2022

Accepted 26.01.2022 ■

Information about authors

Halyna B. Semenyna, MD, PhD, DSc, Prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: halynasemenyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3624-9874>
Oleksandr Korytko, MD, PhD, As. Prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

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

Information about funding. The research was performed within the research work of Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Improvement of obstetric care monitoring in idiopathic miscarriage", № state registration 0117U001080 (2017–2022).

Authors contributions. Halyna Semenyna — conception and design of the study, drafting and critical review of article, final approval of article; Oleksandr Korytko — acquisition of data, analysis and interpretation of data, writing the article.

Семенина Х.Б., Коритко О.О.

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

Ефективність екстракту *Vitex agnus castus* у лікуванні первинної дисменореї

Резюме. *Актуальність.* Первинна дисменорея (ПД) — один з найпоширеніших видів гінекологічної патології, що спостерігається у 31–52 % молодих жінок, серед яких у 10 % інтенсивність процесу призводить до інвалідності. Патогенез ПД враховує вплив представника ейкозаноїдів тромбоксану А2 з вираженою судинозвужувальною дією. У статті надані результати клініко-гормонального обстеження жінок з ПД та розроблена на цій основі методика лікування. **Мета:** розробити й оцінити ефективність лікування ПД з урахуванням багатоконпонентного патогенезу захворювання. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 60 жінок, випадковим чином розподілених на дві групи: 30 жінок із ПД (основна група) та 30 здорових жінок (контрольна група). Діагноз ПД встановлювався на підставі скарг пацієнток на болючі менструації та супутні симптоми, за винятком органічної гінекологічної патології та захворювань внутрішніх органів, на консультаціях у гінеколога й ендокринолога. Лікування хворих на ПД проводили комбінованим препаратом, до складу якого входять стандартизований екстракт *Vitex agnus castus* L.,

індол-3-карбінол, 3,3-дііндоліл-метан, екстракт пасифлори, екстракт каліфорнійської ешольції. **Результати.** В результаті лікування у хворих на ПД значно зменшилася інтенсивність болю, а у 60 % біль зник повністю, у всіх зник страх очікування наступної менструації, значно зменшилися прояви вегетативно-судинної системи (з 17 до 3 % пацієнток), вегетативні (від 10 до 0 % хворих), метаболічні й ендокринні (від 13 до 0 % хворих) розлади та розлади емоційно-психічної сфери (від 23 до 7 % хворих). Через 1 місяць після лікування поліпшення якості життя відзначали 70 % (21/30) пацієнток з ПД, а підвищення працездатності — 60 % (18/30), через 2 місяці — 93 % (28/30) і 83 % (25/30) відповідно. В жодної пацієнтки під час лікування не було виявлено побічних ефектів. **Висновки.** З огляду на безпеку та високу терапевтичну ефективність препарат на основі екстракту *Vitex agnus castus* можна рекомендувати для лікування молодих хворих із ПД тривалістю не менше трьох місяців.

Ключові слова: менструальний біль; гормональний баланс; первинна дисменорея

УДК 616.12.-005.4+616.379-008.65+616.43/.45)-008.9-085.225.2-036 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1142>

Чмир Н.В.

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

Динаміка ендокринних та обмінних зрушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом при лікуванні телмісартаном

Резюме. Актуальність. Взаємозв'язок ренін-ангіотензинової та гіпоталамо-гіпофізарної систем — патогенетична ланка багатьох коморбідних захворювань, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ішемічної хвороби серця (ІХС). Зацікавленість гормональних структур як гіпофіза, гіпоталамуса, так і периферичних органів ендокринної системи підтверджена в багатьох роботах. Наявність спільних ланок патогенезу й регулюючих чинників змушує шукати нові методи патогенетичного лікування, які б мали комплексну дію на коморбідну патологію. Одним із таких напрямків лікування є застосування телмісартану — блокатора рецепторів ангіотензину-2. Однак зміни гормонального статусу, ліпідного спектра, що характеризують стан пацієнта в процесі лікування, залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження. **Мета дослідження:** вивчення динаміки ендокринних та обмінних зрушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу на тлі метаболічного синдрому (МС) при лікуванні телмісартаном. **Матеріали та методи.** Обстежено 51 пацієнта (26 жінок, 25 чоловіків) з ІХС та ЦД 2-го типу, який виник на тлі метаболічного синдрому. Дослідження проводилось в умовах Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та КНП «П'ята міська клінічна лікарня м. Львова». Пацієнтів поділено на дві групи — дослідну та групу порівняння залежно від призначеного лікування. До дослідної групи ($n = 27$) увійшли хворі на ІХС та ЦД 2-го типу (на тлі МС) (жінок — 14, чоловіків — 13), які отримували телмісартан 80 мг/добу та стандартну терапію. Групу порівняння становили 24 хворі на ІХС та ЦД 2-го типу (на тлі МС) (жінок — 12, чоловіків — 12), які отримували стандартну терапію. До контрольної групи ввійшли 40 практично здорових осіб (чоловіків — 17 (42,5 %), жінок — 23 (57,5 %)). Обстеження проведено при надходженні до стаціонару й через один місяць після початку лікування. У пацієнтів визначали рівень пролактину, кортизолу, вільного тироксину та тиреотропного гормона, а також показники ліпідного спектра. **Результати.** У роботі досліджено динаміку рівнів пролактину, кортизолу, вільного тироксину й тиреотропного гормона у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, який виник на тлі МС, до лікування та через один місяць після початку прийому телмісартану. Згідно з результатами досліджень, виявлені такі зміни гормонального спектра та ліпідного обміну. Рівень кортизолу в дослідній групі при надходженні до стаціонару вірогідно не відрізнявся від контрольних величин, і через один місяць лікування відзначалася тенденція до його зниження порівняно з вихідним показником. У групі порівняння також була відзначена тенденція до зниження рівня кортизолу впродовж стандартного лікування порівняно з початковим показником. Отже, як лікування телмісартаном, так і стандартна терапія сприяють тенденції до зниження рівня кортизолу. Рівень пролактину в жінок дослідної групи до початку стаціонарного лікування статистично значуще не відрізнявся від значень контролю і через один місяць лікування вірогідно зростає, тоді як у жінок групи порівняння впродовж лікування відзначалася лише тенденція до його зростання. Рівень пролактину в чоловіків дослідної групи на початку спостереження був вірогідно вищим від значень

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Чмир Наталія Василівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nataljakushnir@gmail.com, контактний тел.: +380968376967.For correspondence: Nataliya Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; contact phone: +380968376967.

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

контролю, упродовж лікування із застосуванням телмісартану статистично значуще підвищився, тоді як у групі порівняння показник цього гормону впродовж лікування вірогідно не змінювався. Отже, спостерігалось вірогідне зростання рівня пролактину в жінок та чоловіків у процесі лікування телмісартаном. Рівень тиреотропного гормону в пацієнтів дослідної групи до лікування був вірогідно вищим щодо контролю, статистично значуще знижувався впродовж лікування на відміну від пацієнтів групи порівняння, у яких рівень тиреотропного гормону при тенденції до підвищення на початку спостереження впродовж лікування вірогідно не змінювався. Вірогідне підвищення рівня вільного тироксину було характерне для пацієнтів дослідної групи впродовж лікування, тоді як показник вільного тироксину в пацієнтів групи порівняння в процесі лікування вірогідно не змінювався. Ліпідний спектр у пацієнтів і дослідної групи, і групи порівняння характеризувався вірогідним підвищенням рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та вірогідним зниженням показника холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Застосування в складі стандартної терапії телмісартану супроводжувалось статистично значущим зниженням рівня загального холестерину (у межах референтних значень), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності. **Висновки.** Застосування телмісартану в складі комплексної терапії сприяє зниженню рівня кортизолу ($p > 0,05$), вірогідному підвищенню значень пролактину в жінок та чоловіків (у межах референтних значень), вірогідному зростанню вТ4 та, відповідно, зменшенню рівня тиреотропного гормону, що свідчить про участь телмісартану в корекції порушень метаболізму, зокрема проявів субклінічного гіпотиреозу. Телмісартан сприятливо впливає на ліпідний спектр крові, вірогідно знижуючи значення загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності.

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

Вступ

Ренін-ангіотензинова система (РАС) — об'єкт численних досліджень як регулятор водно-сольового обміну та артеріального тиску [1]. Системний вплив РАС обумовлений локалізацією ангіотензинових рецепторів у багатьох органах і системах. Гомеостаз РАС підтримується завдяки наявності двох типів рецепторів до ангіотензину II: рецепторів першого типу, які сприяють вазоконстрикції та мають антинатрійуретичний та прозапальний ефекти, та рецепторів другого типу, що відповідають за вазодилатацію, натрійурез, мають протизапальний ефект і протилежну — захисну дію в регуляції артеріального тиску [2]. Дисбаланс між впливом на ці дві ланки регуляції сприяє виникненню серцево-судинних, автоімунних захворювань та системного запалення [3].

Ангіотензин II генерується як «місцевими», незалежними ренін-ангіотензиновими системами, локалізованими в судинах, жировій тканині, підшлунковій залозі, корі наднирників тощо, так і «центральною» РАС [4].

Добре відомий взаємозв'язок ренін-ангіотензинової та гіпоталамо-гіпофізарної систем. Шляхом активації рецепторів до ангіотензину I типу, що розташовані в структурах головного мозку, відбувається активація гормонів гіпоталамо-гіпофіз-наднирникової осі і регулюються стресові та запальні реакції [5].

Відомо, що ангіотензин II бере участь у регуляції секреції пролактину. Експресією компонентів ренін-ангіотензинової системи в адипоцитах жирової тканини пояснюється її патогенетичний взаємозв'язок з ожирінням шляхом синтезу низки біологічно активних речовин, особливо ангіотензиногену адипоцитами, що призводить до артеріальної гіпертензії та МС [6].

З огляду на специфічну дію, блокатори рецепторів ангіотензину II є препаратами патогенетичного лі-

кування в осіб з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та ішемічною хворобою серця (ІХС) [7]. Недостатньо дослідженим вважають зміни гормонального спектра на фоні цього лікування, які відображають реакцію цілісного організму.

Мета: вивчення динаміки ендокринних та обмінних зрушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу на тлі метаболічного синдрому (МС) при лікуванні телмісартаном.

Матеріали та методи

Після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідними законами України у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ІХС та ЦД 2-го типу на тлі МС проведено комплексне обстеження 51 пацієнта (26 жінок, 25 чоловіків), які лікувались у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі та КНП «П'ята міська клінічна лікарня м. Львова».

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького (22.05.2019 р., протокол № 5).

Хворих поділено на групи залежно від призначеного лікування. До першої групи увійшли 27 хворих на ІХС та ЦД 2-го типу на тлі МС (дослідна група: жінок — 14, чоловіків — 13), які приймали блокатор рецепторів ангіотензину II телмісартан 80 мг/добу та стандартну терапію. Обстеження проведено при надходженні пацієнтів у стаціонар і через 1 міс. після початку такого лікування. Групу порівняння становили 24 хворі на ІХС та ЦД 2-го типу, що виник на тлі МС (жінок — 12, чоловіків — 12), які приймали стандартну терапію.

До контрольної групи увійшли 40 практично здорових осіб (чоловіків — 17 (42,5 %), жінок — 23 (57,5 %)).

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

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були верифіковані ІХС та ЦД 2-го типу, що виник на тлі МС (з наявністю ожиріння II–III ступеня).

Діагноз МС встановлювали згідно з діагностичними критеріями International Diabetes Federation (IDF). Верифікацію ожиріння проводили згідно з рекомендаціями European Association for the Study of Obesity.

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

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до сумісних рекомендацій American Diabetes Association та Європейської асоціації з вивчення ЦД щодо критеріїв діагностики ЦД: при рівні глікемії натще 7,0 ммоль/л і вище та рівні глікозильованого гемоглобіну вище від 6,5 %. Критерієм диференціації ЦД на компенсовану та декомпенсовану стадії був рівень глікозильованого гемоглобіну, згідно з рекомендаціями IDF.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W.T. Friedwald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$, ммоль/л.

У всіх пацієнтів досліджено вміст кортизолу, пролактину, вТ4, ТТГ. Кортизол визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору

реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл. Рівні ТТГ, вТ4 вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу з набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ». Пролактин визначали набором реагентів «ДСУ-ІФА-Пролактин» методом ІФА.

Статистичну обробку проведено з допомогою програми Microsoft Excel. При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манна — Уїтні. Статистичні характеристики подано у вигляді медіани, нижнього та верхнього квартилів. Рівень значимості приймали за умови $p < 0,05$.

Результати

Результати дослідження особливостей гормонального статусу при надходженні у стаціонар і через 1 міс. після початку лікування наведено в табл. 1.

Отже, результати, наведені в табл. 1, вказують на характерні зміни гормонального статусу після лікування телмісартаном.

Рівень кортизолу дослідної групи до лікування становив 150,93 [123,79; 177,67] нг/мл і вірогідно не відрізнявся від контрольних значень — 159,68 [115,32; 188,51] нг/мл ($p = 0,88$). Упродовж лікування у пацієнтів цієї групи спостерігалась тенденція до зниження рівня кортизолу — до 142,7 [125,74; 228,72] нг/мл порівняно з його рівнем до лікування ($p = 0,82$). Група порівняння також характеризувалась тенденцією до зниження рівня кортизолу після лікування (146,0 [133; 147,1] нг/мл) порівняно з його значенням до лікування (156,47 [110,01; 195,87] нг/мл) ($p = 0,45$).

Рівень пролактину у жінок дослідної групи до лікування становив 10,96 [6,94; 12,91] нг/мл, був на рівні контролю (10,9 [7,7; 15,4] нг/мл) ($p = 0,36$) і після лікування вірогідно підвищився до 19,02 [13,64; 19,65] нг/мл ($p = 0,007$). Рівень пролактину у жінок групи порівняння після лікування вірогідно не змінювався (11,6 [8,87; 14,42] нг/мл, $p = 0,69$) щодо його рівня до лікування (11,07 [9,35; 17,30] нг/мл) і щодо контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка гормональних показників до і після лікування телмісартаном

Показник	Контрольна група (n = 40)	Дослідна група (n = 27)		Група порівняння (n = 24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану	Через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану	До початку лікування із застосуванням стандартної терапії	Через 1 міс. лікування із застосуванням стандартної терапії
Кортизол, нг/мл	159,68 [115,32; 188,51]	150,93 [123,79; 177,67]	142,7 [125,74; 228,72]	156,47 [110,01; 195,87]	146,0 [133; 147,1]
Пролактин (ж.), нг/мл	10,9 [7,7; 15,4]	10,96 [6,94; 12,91]	19,02 [13,64; 19,65] ^{#,*}	11,07 [9,35; 17,30]	11,6 [8,87; 14,42] ^{**}
Пролактин (чол.), нг/мл	7,15 [6,70; 9,50]	9,58 [8,16; 13,77] [#]	12,42 [11,79; 18,24] ^{#,*}	8,04 [7,62; 10,28]	8,86 [7,6; 10,97] ^{**}
ТТГ, мкОд/дл	1,91 [0,97; 2,94]	2,92 [1,78; 3,76] [#]	1,96 [1,14; 3,11] [*]	2,61 [1,83; 3,09]	2,67 [1,45; 3,94]
вТ4, нг/дл	1,38 [1,20; 1,50]	1,16 [1,01; 1,3] [#]	1,39 [1,24; 1,7] [*]	0,93 [0,85; 1,41]	1,0 [0,97; 1,07] ^{**}

Примітки: [#] — відмінність порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); ^{*} — відмінність між показниками при надходженні у стаціонар і через 1 міс. після початку лікування вірогідна ($p < 0,05$); ^{**} — відмінність між показниками дослідної групи та групи порівняння через 1 міс. після лікування вірогідна ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що значення пролактину у жінок дослідної групи після лікування вірогідно перевищували такі у жінок групи порівняння ($p = 0,002$). Отже, упродовж лікування із застосуванням телмісартану спостерігалось вірогідне підвищення рівня пролактину у жінок.

Рівень пролактину у чоловіків дослідної групи до лікування становив 9,58 [8,16; 13,77] нг/мл, був вірогідно вищим порівняно з контролем (7,15 [6,70; 9,50] нг/мл, $p = 0,0003$), після лікування телмісартаном підвищився до 12,42 [11,79; 18,24] нг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів групи порівняння рівень пролактину впродовж лікування вірогідно не змінювався (8,86 [7,6; 10,97] нг/мл) щодо його рівня до лікування (8,04 [7,62; 10,28] нг/мл, $p = 0,53$) і був нижчим порівняно з таким після лікування у дослідній групі ($p = 0,0029$).

Отже, упродовж лікування телмісартаном у чоловіків теж спостерігалось вірогідне підвищення рівня пролактину.

Рівень тиреотропного гормона в пацієнтів дослідної групи до лікування становив 2,92 [1,78; 3,76] мкОд/дл, був вищим щодо контролю (1,91 [0,97; 2,94] мкОд/дл, $p < 0,05$), знижувався впродовж лікування до 1,96 [1,14; 3,11] мкОд/дл ($p = 0,04$). У пацієнтів групи порівняння рівень тиреотропного гормона після лікування (2,67 [1,45; 3,94] мкОд/дл) вірогідно не змінювався щодо його рівня до лікування (2,61 [1,83; 3,09] мкОд/дл, $p = 0,88$).

Пацієнти дослідної групи характеризувались підвищенням рівня вільного тироксину після лікування (1,39 [1,24; 1,7] нг/дл, $p = 0,02$) щодо його рівня до лікування (1,16 [1,01; 1,3] нг/дл) (останній був нижчим від контрольних значень — 1,38 [1,20; 1,50] нг/дл, $p < 0,05$). Вірогідно не змінювався рівень вільного тироксину впродовж лікування (1,0 [0,97; 1,07] нг/дл) у пацієнтів групи порівняння щодо його рівня до лікування (0,93 [0,85; 1,41] нг/дл), залишаючись нижчим після лікування порівняно з таким дослідної групи ($p = 0,001$).

Динаміку ліпідного спектра крові на тлі лікування телмісартаном відображено в табл. 2.

Рівень загального холестерину у пацієнтів дослідної групи до лікування становив 5,2 [4,51; 5,41] ммоль/л і мав тенденцію до підвищення порівняно з контролем (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л, $p > 0,05$). Зниження його значень до 4,01 [3,36; 4,45] ммоль/л спостерігалось на тлі лікування телмісартаном ($p = 0,02$), останні були вірогідно нижчими порівняно з контролем (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л, $p < 0,05$). Група порівняння характеризувалась лише незначною тенденцією до зниження рівня загального холестерину впродовж лікування: з 5,17 [4,21; 6,2] ммоль/л до 5,10 [4,05; 6,0] ммоль/л ($p > 0,05$). Порівнюючи результати лікування, слід відзначити вірогідно нижчі показники загального холестерину у пацієнтів дослідної групи щодо групи порівняння ($p = 0,04$).

Підвищений щодо контролю рівень тригліцеридів (1,89 [1,62; 2,6] ммоль/л, $p < 0,05$) у пацієнтів дослідної групи вірогідно знижувався впродовж лікування телмісартаном — до 1,57 [1,18; 2,0] ммоль/л ($p = 0,02$). Уміст тригліцеридів у пацієнтів групи порівняння (1,9 [1,41; 2,47] ммоль/л до лікування) не змінювався впродовж лікування, залишаючись на рівні 1,93 [1,49; 2,12] ммоль/л ($p > 0,05$).

Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів дослідної групи до лікування (0,98 [0,55; 1,1] ммоль/л) був вірогідно нижчим порівняно з контролем (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, $p = 0,00018$), упродовж лікування із телмісартаном вірогідно не змінився (0,98 [0,81; 1,16] ммоль/л, $p = 0,6477$) і залишався вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, $p = 0,0000065$).

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів дослідної групи до лікування телмісартаном (3,42 [2,89; 4,04] ммоль/л) вірогідно не відрізнявся від контролю (3,24 [1,87; 3,54] ммоль/л, $p > 0,05$), після лікування вірогідно знизився до 2,0 [1,5; 2,84] ммоль/л. Група порівняння характеризувалась значеннями ХС ЛПНЩ до лікування на рівні 3,47 [2,55; 4,09] ммоль/л, після лікування — на рівні 3,44 [2,91; 4,65] ммоль/л ($p = 0,6$). Показники ХС ЛПНЩ після лікування у дослідній групі були віро-

Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного спектра до і після лікування телмісартаном, ммоль/л

Показник	Контрольна група (n = 40)	Дослідна група (n = 27)		Група порівняння (n = 24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану	Через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану	До початку лікування із застосуванням стандартної терапії	Через 1 міс. лікування із застосуванням стандартної терапії
Загальний холестерин	4,8 [3,89; 5,19]	5,2 [4,51; 5,41]	4,01 [3,36; 4,45]*	5,17 [4,21; 6,2]	5,10 [4,05; 6]**
Тригліцериди	0,85 [0,69; 0,94]	1,89 [1,62; 2,6]#	1,57 [1,18; 2,0]#*	1,9 [1,41; 2,47]#	1,93 [1,49; 2,12]#
ХС ЛПВЩ	1,25 [1,03; 1,54]	0,98 [0,55; 1,1]#	0,98 [0,81; 1,16]#	0,97 [0,805; 1,26]#	0,905 [0,79; 1,15]#
ХС ЛПНЩ	3,24 [1,87; 3,54]	3,42 [2,89; 4,04]	2,0 [1,5; 2,84]*	3,47 [2,55; 4,09]	3,44 [2,91; 4,65]**
ХС ЛПДНЩ	0,39 [0,31; 0,43]	0,9 [0,74; 1,25]#	0,71 [0,54; 0,9]**	0,86 [0,64; 1,13]#	0,83 [0,68; 0,96]#

Примітки: # — відмінність порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); * — відмінність між показниками впродовж лікування вірогідна ($p < 0,05$); ** — відмінність між показниками дослідної групи та групи порівняння через 1 міс. після лікування вірогідна ($p < 0,05$).

гідною нижчими (2,0 [1,5; 2,84] ммоль/л) щодо групи порівняння після лікування (3,44 [2,91; 4,65] ммоль/л, $p = 0,001$).

Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) у пацієнтів дослідної групи до лікування становив 0,9 [0,74; 1,25] ммоль/л, був вірогідно вищим порівняно з контролем (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л, $p < 0,05$), вірогідно знижувався впродовж лікування телмісартаном (до 0,71 [0,54; 0,9] ммоль/л), тоді як рівень ХС ЛПДНЩ пацієнтів групи порівняння мав лише тенденцію до зниження — з 0,86 [0,64; 1,13] ммоль/л до 0,83 [0,68; 0,96] ммоль/л ($p = 0,42$).

Обговорення

У пацієнтів дослідної групи впродовж лікування телмісартаном спостерігали тенденцію до зниження рівня кортизолу та вірогідне підвищення рівня пролактину (у межах референтних значень) — як у жінок, так і в чоловіків.

Тенденція до зниження рівня кортизолу була відмічена і в групі порівняння. Це позитивний результат як відповідь на загальноприйняте лікування, телмісартан на динаміку кортизолу не впливав. Наші результати порівнянні з результатами, отриманими іншими дослідниками [8].

Суперечливим у численних наукових дослідженнях [9] є трактування ролі різних значень пролактину за наявності стабільної ІХС [10], ЦД 2-го типу [11], його впливу на ліпідний та вуглеводний обмін [12]. Наявність широкого діапазону нормальних значень пролактину (1–25 мкг/л) певною мірою пояснює ті протиріччя, які виникають при клінічній інтерпретації різних значень цього гормону. Пролактин поряд з кортизолом є гормоном стресу, значення його зростають при гострих станах, зокрема при гострому коронарному синдромі [13]. Вплив телмісартану на рецептори ангіотензину II, локалізовані на рівні «гіпоталамус — гіпофіз», зумовлює модулюючу дію на секрецію гормонів гіпофіза [14].

Телмісартан має специфічну тропність до діенцефальних структур через ангіотензинові рецептори I типу, вибірково блокуючи їх та діючи комплексно через нормалізацію співвідношення активності основних гормонів гіпофіза, а саме адренкортикотропіну, тиреотропіну, пролактину [15].

Ці регуляторні процеси безпосередньо впливають на вегетативні функції. Водночас пролактин регулює і підтримує метаболічний гомеостаз. Його фізіологічно високі рівні як адаптивна реакція для захисту від метаболічних розладів вивчені при ожирінні. Досліджено, що функціональне транзиторне підвищення рівня пролактину є фізіологічною реакцією на метаболічні зміни [16]. Отже, результати нашого дослідження можуть свідчити про сприяння телмісартану зростанню рівня пролактину (у межах референтних значень) з метою корекції наявних порушень метаболізму.

Тиреоїдний статус дослідної групи у вигляді підвищення ТТГ і зниження вТ4 (у референтних межах) підтверджує результати клінічних досліджень, що розцінюють гіпотиреоз як ключову ланку патогенезу МС

[17]. Порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, що супроводжує синдром нетиреоїдної патології, досліджено саме в осіб з МС [18].

Зниження ТТГ і підвищення вТ4 (у межах референтних значень) у нашому дослідженні можна трактувати як корекцію субклінічного гіпотиреозу.

Дослідження ліпідного спектра впродовж лікування телмісартаном виявило позитивні зрушення ліпідного спектра завдяки зниженню рівня ЗХС (у межах референтних значень), тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Це, очевидно, зумовлене впливом телмісартану на експресію генів-мішеней PPAR- γ [19], ядерний рецептор яких має здатність підвищувати чутливість до інсуліну, рівень ХС ЛПВЩ, зменшувати системне запалення, симптоми окиснювального стресу, рівень жирних кислот та тригліцеридів [20].

Отже, застосування телмісартану в складі комплексного лікування, очевидно, справляє позитивний вплив на стан РАС, що, у свою чергу, сприяє покращенню функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи, функції ендокринних органів (щитоподібної залози, наднирників), нормалізації ліпідного обміну.

Висновки

1. Застосування телмісартану в складі комплексної терапії сприяє зниженню рівня кортизолу ($p > 0,05$), вірогідному підвищенню значень пролактину у жінок та чоловіків (у межах референтних значень), вірогідному зростанню вТ4 та, відповідно, зменшенню рівня ТТГ, що свідчить про участь телмісартану в корекції порушень метаболізму, зокрема проявів субклінічного гіпотиреозу.

2. Телмісартан сприятливо впливає на ліпідний спектр крові, вірогідно знижуючи значення загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, а також ХС ЛПДНЩ.

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

Інформація про фінансування. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (УДК 616.1+616.3)-056.52-039.51; шифр: ІН.25.01.0002.016).

Список літератури

1. Ocaranza M.P., Riquelme J.A., Garcia L., Jalil J.E. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. 17(February). doi: 10.1038/s41569-019-0244-8.
2. Takimoto-Ohnishi E., Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J. Physiol Sci.* 2019. 69. 581-7. doi: 10.1007/s12576-019-00679-4.
3. Dikha Ayu Kurnia, Yulia Yu. Understanding food selection and dieting patterns: type 2 diabetes mellitus patients and their families. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(6). 456-458. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243204.

4. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobylak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterology*. 2021. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
5. Villapol S., Saavedra J.M. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am. J. Hypertens*. 2015 Mar. 28(3). 289-99. doi: 10.1093/ajh/hpu197.
6. Bochar O.M., Sklyarova H.Y., Abrahamovych K.Y., Hromnats'ka N.M., Bochar V.T., Sklyarov E.Y. Metabolic syndrome, overweight, hyperleptinemia in children and adults. *Wiad Lek*. 2021. 74(2). 313-6. doi: 10.36740/WLek202102126.
7. Chen T., Xing J., Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function, inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Exp. Ther. Med*. 2018 Jan. 15(1). 909-913. doi: 10.3892/etm.2017.5451.
8. Huang Y., Li Y., Liu Q., Zhang J., Zhang Z., Wu T. et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2020. 523(3). 787-94. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.12.111.
9. Macotela Y., Triebel J., Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol. Metab*. 2020. 31(4). 276-86. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.004.
10. Therkelsen K.E., Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Sutherland P., Hoffmann U., Fox C.S. Association between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016 Feb 23. 5(2). e002640. doi: 10.1161/JAHA.115.002640.
11. Li J., Rice M.S., Huang T., Hankinson S.E., Clevenger C.V., Hu F.B., Tworoger S.S. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia*. 2018 Dec. 61(12). 2549-2560. doi: 10.1007/s00125-018-4733-9.
12. Ponce A.J., Galván-Salas T., Lerma-Alvarado R.M., Ruiz-Herrera X., Hernández-Cortés T., Valencia-Jiménez R., Cárdenas-Rodríguez L.E. et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020 Feb. 67(2). 331-343. doi: 10.1007/s12020-019-02170-x.
13. Popović D., Damjanović S., Djordjević T., Martić D., Ignjatović S., Milinković N., Banović M. et al. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. *Stress*. 2017 Sep. 20(5). 523-531. doi: 10.1080/10253890.2017.1368488.
14. Rawish E., Nickel L., Schuster F., Stölting I., Frydrychowicz A., Saar K. et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J. Endocrinol. [Internet]*. 2020. 244. 95-110. doi: 10.1530/JOE-19-0319. Available from: <https://joe.bioscientifica.com>
15. Abo-Youssef A.M., Khallaf W.A., Khattab M.M., Messiha B.A.S. The anti-Alzheimer effect of telmisartan in a hyperglycemic ovariectomized rat model; role of central angiotensin and estrogen receptors. *Food Chem. Toxicol*. 2020 Aug. 142. 111441. doi: 10.1016/j.fct.2020.111441.
16. Liu J., Zhang L., Fu J., Wang Q., Wang G. Circulating Prolactin Level Is Increased in Metabolically Healthy Obesity. *Endocr. Connect. [Internet]*. 2021. 10(4). 484-91. doi: 10.1530/EC-21-0040.
17. Calissendorff J., Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 19. 56(1). 40. doi: 10.3390/medicina56010040.
18. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
19. Chen H., Li M., Liu L., Zhu D., Tian G. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPAR γ . *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020 Apr. 245(7). 654-666. doi: 10.1177/1535370220908215.
20. Wang Y., Xue J., Li Y., Zhou X., Qiao S., Han D. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. *Cell. Biochem. Funct*. 2019 Apr. 37(3). 161-168. doi: 10.1002/cbf.3383.

Отримано/Received 05.01.2022

Рецензовано/Revised 28.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2022 ■

Information about author

Nataliya Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; contact phone: +380968376967; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

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

Information about funding. Funding organizations did not play any role in the process of article completion or making a decision to report for publication. The study is a part of research which is being conducted at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine at Danylo Halytsky LNMU: "Features of the clinical course of chronic pathology, taking into account comorbidity" (UDC 616.1+616.3)-056.52-039.51; Code: IN.25.01.0002.016).

N.V. Chmyr

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan

Abstract. Background. The correlation between renin-angiotensin system and hypothalamic-pituitary system is a pathogenetic link leading to many comorbid diseases, particularly type 2 diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD). Several studies have been dedicated to the hormones of the pituitary gland, hypothalamus as well as peripheral organs of the endocrine system. The presence of common links between pathogenesis and

regulating factors forces us to search for new methods of treatment which should have an overall effect on comorbid diseases. The use of telmisartan, which is a blocker of angiotensin II receptors, is among various treatment options. Nevertheless, the changes in hormonal status and lipid spectrum, which are characteristic of the patient's condition in the course of treatment, remain to be insufficiently researched. This is the reason that justifies the expediency

of our research. The study is aimed at scrutinizing the dynamics of endocrine and metabolic changes in patients suffering from coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus caused by metabolic syndrome (MS) while treating with telmisartan. **Materials and methods.** Fifty-one patients (26 female and 25 male patients) suffering from coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus triggered by metabolic syndrome were examined in Lviv Regional State Clinical Medical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center and CNE “City Clinical Hospital 5 in Lviv”. The patients were divided into two groups: experimental group and comparison group depending on the treatment prescribed. The experimental group consisted of patients ($n = 27$) suffering from CAD, type 2 DM and MS (women — 14, men — 13) who were prescribed with telmisartan 80 mg/day and standard therapy. The comparison group consisted of 24 patients with CAD and type 2 DM caused by MS (women — 12, men — 12) who were prescribed with standard therapy. The control group consisted of 40 healthy individuals (men — 17 (42.5 %), women — 23 (57.5 %)). The first examination was conducted on admission to an inpatient department and the second one was performed in a month after the beginning of treatment. Patients’ levels of prolactin, cortisol, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone as well as lipid spectrum parameters were defined. **Results.** The dynamics of the changes of prolactin, cortisol, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone levels in patients suffering from CAD, type 2 DM caused by MS was studied before and a month after the start of treatment with telmisartan. The results of the study demonstrated the changes in hormonal spectrum and lipid metabolism after the beginning of treatment with telmisartan. The cortisol level in the experimental group was not significantly different from the control values on admission to the inpatient department. Within a month of treatment, the cortisol level exhibited a tendency to decrease in comparison with its initial level. The cortisol level in the comparison group also tended to reduce in standard therapy if compared to its initial level. Therefore, both treatment with Telmisartan and standard therapy contributed to the reduction of the cortisol level. Before the start of treatment in the inpatient department, the prolactin level in women of the experimental group was not significantly different from the control values and kept increasing substantially within a month of treatment, whereas the prolactin level in females of the comparison

group exhibited only a growing tendency within the course of treatment. At the beginning of observation, the prolactin level in men of the experimental group was significantly higher than the control values. While treating with telmisartan, the level of prolactin in males of the experimental group increased significantly, whereas in the comparison group, it did not change dramatically. Therefore, a considerable increase of prolactin levels in males and females was observed in telmisartan treatment. The level of thyroid-stimulating hormone in patients of the experimental group was significantly higher if compared with the control values before the beginning of treatment. The level of the above-mentioned hormone kept decreasing considerably within the course of treatment unlike the thyroid-stimulating hormone level in patients of the comparison group which tended to increase at the beginning of observation and did not change dramatically in the course of treatment. The major increase in free thyroxine level was typical for the patients in the experimental group within the course of treatment, while the level of free thyroxine in the patients of the comparison group did not change significantly in the course of treatment. A dramatic increase in levels of triglycerides as well as very-low density lipoprotein cholesterol and a significant decrease in high-density lipoprotein cholesterol were typical for the lipid spectrum in patients of both experimental and comparison groups. The use of telmisartan as a part of standard therapy was accompanied by a significant decrease in total cholesterol (within the reference values), triglycerides, low density lipoprotein cholesterol and very-low density lipoprotein cholesterol. **Conclusions.** The use of telmisartan as a part of combined therapy facilitates the reduction of the cortisol level ($p > 0.05$) and leads to a significant rise in male and female prolactin levels (within the range of reference values). It triggers an apparent increase in free thyroxine and decrease in thyroid-stimulating hormone. These findings reveal the impact of telmisartan on the correction of metabolic disorders, particularly the effect on the manifestations of subclinical hypothyroidism. Telmisartan has a beneficial effect on the lipid spectrum of blood. It greatly reduces the levels of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol as well as very-low density lipoprotein cholesterol.

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

UDC 616.12.-005.4+616.379-008.65+616.43/.45)-008.9-085.225.2-036 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1142>

Natalia Chmyr

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan

Abstract. Background. The correlation between renin-angiotensin system and hypothalamic-pituitary system is a pathogenetic link leading to many comorbid diseases, particularly type 2 diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD). Several studies have been dedicated to the hormones of the pituitary gland, hypothalamus as well as peripheral organs of the endocrine system. The presence of common links between pathogenesis and regulating factors forces us to search for new methods of treatment which should have an overall effect on comorbid diseases. The use of telmisartan, which is a blocker of angiotensin II receptors, is among various treatment options. Nevertheless, the changes in hormonal status and lipid spectrum, which are characteristic of the patient's condition in the course of treatment, remain to be insufficiently researched. This is the reason that justifies the expediency of our research. The study is aimed at scrutinizing endocrine and metabolic changes in patients suffering from coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus caused by metabolic syndrome (MS) while treating with telmisartan.

Materials and methods. Fifty-one patients (26 female and 25 male patients) suffering from coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus triggered by metabolic syndrome were examined in Lviv Regional State Clinical Medical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center and CNE "City Clinical Hospital 5 in Lviv". The patients were divided into two groups: experimental group and comparison group depending on the treatment prescribed. The experimental group consisted of patients (n = 27) suffering from CAD, type 2 DM and MS (women — 14, men — 13) who were prescribed with telmisartan 80 mg/day and standard therapy. The comparison group consisted of 24 patients with CAD and type 2 DM caused by MS (women — 12, men — 12) who were prescribed with standard therapy. The control group consisted of 40 healthy individuals (men — 17 (42.5%), women — 23 (57.5%)). The first examination was conducted on admission to the inpatient department and the second one was performed a month after the beginning of treatment. Patients' levels of prolactin, cortisol, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone as well as lipid spectrum parameters were defined. **Results.** The dynamics of prolactin, cortisol, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone levels in patients suffering from CAD, type 2 DM caused by MS was studied before and a month after the start of treatment with telmisartan. The results of the study demonstrated the changes in hormonal spectrum and lipid metabolism after the beginning of treatment with telmisartan. The cortisol level in the experimental group was not significantly different from the control values on admission to the inpatient department. Within a month of treatment, the cortisol level exhibited a tendency to decrease in comparison with its initial level. The cortisol level in the comparison group also tended to reduce in standard therapy if compared to its initial level. Therefore, both treatment with telmisartan and standard therapy contributed to the reduction of the cortisol level. Before the start of treatment in the inpatient department, the prolactin level in women of the experimental group was not significantly different from the control values and kept increasing substantially within a month of treatment, whereas the prolactin level in females of the comparison group exhibited only a growing tendency within the course of treatment. At the beginning of observation, the prolactin level in men of the experimental group was significantly higher than the control values. While treating with telmisartan, the level of prolactin in males of the experimental group increased significantly, whereas in the comparison group, it did not change dramatically. Therefore, a considerable increase

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Чмир Наталія Василівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nataljakushnir@gmail.com, контактний тел.: +380968376967.

For correspondence: Nataliya Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; contact phone: +380968376967

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

of prolactin levels in males and females was observed in telmisartan treatment. The level of thyroid-stimulating hormone in patients of the experimental group was significantly higher if compared with the control values before the beginning of treatment. The level of the above-mentioned hormone kept decreasing considerably within the course of treatment unlike the thyroid-stimulating hormone level in patients of the comparison group which tended to increase at the beginning of observation and did not change dramatically in the course of treatment. The major increase in free thyroxine level was typical for the patients in the experimental group within the course of treatment, while the level of free thyroxine in the patients of the comparison group did not change significantly in the course of treatment. A dramatic increase in levels of triglycerides as well as very-low density lipoprotein cholesterol and a significant decrease in high-density lipoprotein cholesterol were typical for the lipid spectrum in patients of both experimental and comparison groups. The use of telmisartan as a part of standard therapy was accompanied by a significant decrease in total cholesterol (within the reference values), triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and very-low-density lipoprotein cholesterol. **Conclusions.** The use of telmisartan as a part of combined therapy facilitates the reduction of the cortisol level ($p > 0.05$) and leads to a significant rise in male and female prolactin levels (within the range of reference values). It triggers an apparent increase in free thyroxine and decrease in thyroid-stimulating hormone. These findings reveal the impact of telmisartan on the correction of metabolic disorders, particularly the effect on the manifestations of subclinical hypothyroidism. Telmisartan has a beneficial effect on the lipid spectrum of blood. It greatly reduces the levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol as well as very-low-density lipoprotein cholesterol.

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

Introduction

The renin-angiotensin system (RAS) has been studied thoroughly as a factor that regulates water-salt metabolism and blood pressure [1]. The systemic effect of RAS can be explained by the location of angiotensin receptors in many organs and systems. RAS homeostasis is maintained with the help of a simultaneous presence of two types of angiotensin II receptors: angiotensin II type 1 receptors, which promote vasoconstriction and have antinatriuretic as well as pro-inflammatory effects; angiotensin II type 2 receptors, which are responsible for vasodilation, natriuresis, anti-inflammatory effect. On the contrary, angiotensin II type 2 receptors perform a protective function in the blood pressure regulation mechanism [2]. Disruptive influence upon these two means of regulation leads to the development of cardiovascular, autoimmune diseases, and systemic inflammation [3].

Angiotensin II is produced by both local, self-sufficient renin-angiotensin systems localized in blood vessels, adipose tissue, pancreas, adrenal cortex, etc., and central renin-angiotensin system [4].

The interconnection between the renin-angiotensin system and the hypothalamic-pituitary system is well studied. Due to the activation of angiotensin II type 1 receptors located within brain structures, the hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are activated and stress as well as inflammatory reactions are regulated [5].

Angiotensin II is known to be involved in the regulation of prolactin secretion. The appearance of the renin-angiotensin system components in adipocytes within adipose tissue explains its pathogenetic link leading to obesity owing to the synthesis of many biologically active substances, especially the synthesis of angiotensinogen by adipocytes, which causes hypertension and metabolic syndrome (MS) [6].

Taking into consideration the remarkable effect caused by blockers of angiotensin II receptors, they are considered to be medications that are applicable within the course of pathogenetic treatment of individuals suffering from type 2

diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD) [7]. The alterations of the hormonal spectrum caused by such treatment are considered to be studied insufficiently. These changes are well worth further study because they indicate the response of the whole body to therapy.

Objective: the study is aimed at scrutinizing endocrine and metabolic changes in patients suffering from coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus caused by metabolic syndrome within the course of treatment with telmisartan.

Materials and methods

After a signed consent for the survey according to the principles stated in the “Declaration of Helsinki. The Council of Europe: Convention on Human Rights and Biomedicine” and relevant Ukrainian laws, a comprehensive study of 51 randomly chosen individuals (26 females, 25 males) was conducted. Prior stratification of patients was performed with a view of diagnosing those suffering from CAD, type 2 DM caused by MS. All patients were treated at Lviv Regional State Clinical Medical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center and CNE “City Clinical Hospital 5 of Lviv”.

The survey has been approved by Danylo Halytskyi LNMU Ethics Committee concerning the issues of scientific research, experimental development, and scientific work dated 22.05.2019, protocol No 5.

The patients were divided into two groups depending on the treatment prescribed. The first group ($n = 27$) consists of patients with CAD, type 2 DM caused by MS. It was an experimental group including 14 female and 13 male patients, who receive angiotensin II receptor blocker telmisartan 80 mg/day and standard therapy. Examinations have been performed on admission to the inpatient department and a month after the start of treatment. The comparison group consisted of 24 patients (12 females, 12 males suffering from CAD, type 2 DM triggered by MS) who received standard therapy. The control group includes 40 apparently healthy individuals (men — 17 (42.5 %), women — 23 (57.5 %)).

The exclusion criterion is the presence of another comorbidity, including clinically manifested acute and chronic diseases, oncologic pathology, etc.

The inclusion criteria are diagnosed CAD and type 2 DM triggered by MS (with class II–III obesity).

MS was diagnosed based on the diagnostic criteria of the International Diabetes Federation (IDF Brussels: 2005). The recommendations of the European Association for the Study of Obesity were used to diagnose obesity. CAD was diagnosed based on the clinical data and according to the recommendations of the European Society of Cardiology as well as the American Heart Association.

The patients who participated in the research were diagnosed with class I–II (the classification provided by Canadian Cardiovascular Society) stable angina (based on the results of exercise tolerance test, particularly cardiac stress test) and class I–II heart failure (by the NYHA criteria).

Type 2 DM was diagnosed in accordance with the corresponding guidelines provided by both the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes regarding the diagnostic criteria for diabetes mellitus, i.e. blood sugar level ≥ 7.0 mmol/l and glycated haemoglobin level $> 6.5\%$. Glycated haemoglobin was used as the main criterion that enabled us to subdivide DM into compensated and decompensated types according to the recommendations of IDF.

As to analyze lipid metabolism, the values of total cholesterol (TCH), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides (TG) were defined. LDL was calculated applying the formula introduced by W.T. Friedwald: $LDL\ cholesterol = TCH - (LDL\ cholesterol + TG / 2.2)$ measured in mmol/l.

Cortisol, prolactin, free thyroxine (fT_4), and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were measured in patients of all groups.

Cortisol was measured with the help of enzyme-linked immunosorbent assay applying “DS-EIA-Steroid-Cortisol” reagents and monoclonal antibodies. The levels of

fT_4 and thyroid-stimulating hormone were studied using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay applying “DS-EIA-Thyroid-TSH” kit reagents. Prolactin was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay applying “DS-EIA-Prolactin” kit reagents.

Microsoft Excel was used to conduct statistical analysis. The above-mentioned software was crucial for the creation of a database. The Mann-Whitney U test was used while comparing the parameters of two independent groups. The statistical characteristics were represented by a median, lower, and upper quartiles. Then, the significance level was set based on the p -value < 0.05 .

Results

The results of the study (Table 1) show characteristic features of the hormonal status of individuals on admission to the inpatient department and a month after the beginning of treatment.

The cortisol level in the experimental group before treatment was 150.93 [123.79; 177.67] ng/ml and did not significantly differ from the control values 159.68 [115.32; 188.51] ng/ml ($p = 0.88$).

The cortisol level tended to decrease to 142.7 [125.74; 228.72] ng/ml in patients who were undergoing treatment in comparison with its level before receiving therapy ($p = 0.82$). The comparison group also tended to have the reduction of the cortisol level after therapy (146.0 [133; 147.1] ng/ml) if compared with its level before treatment (156.47 [110.01; 195.87] ng/ml ($p = 0.45$)).

The prolactin level in women of the experimental group before treatment accounted for 10.96 [6.94; 12.91] ng/ml. It reached 10.9 [7.7; 15.4] ng/ml ($p = 0.36$) at the control level and increased significantly up to 19.02 [13.64; 19.65] ng/ml ($p = 0.007$) after treatment. The prolactin level in women of the comparison group after treatment did not change significantly accounting for 11.6 [8.87; 14.42] ng/ml ($p = 0.69$) compared with its level before the start of therapy 11.07 [9.35; 17.30] ng/ml and compared with the control values

Table 1. Dynamics of hormonal parameters before and after a month of treatment with telmisartan

Indicator	Control group (n = 40)	Experimental group (n = 27)		Comparison group (n = 24)	
		before treatment with telmisartan	after a month of treatment with telmisartan	before receiving standard therapy	a month after receiving standard therapy
Cortisol, ng/ml	159.68 [115.32; 188.51]	150.93 [123.79; 177.67]	142.7 [125.74; 228.72]	156.47 [110.01; 195.87]	146.0 [133; 147.1]
Prolactin (females), ng/ml	10.9 [7.7; 15.4]	10.96 [6.94; 12.91]	19.02 [13.64; 19.65] ^{#, *}	11.07 [9.35; 17.30]	11.6 [8.87; 14.42] ^{**}
Prolactin (males), ng/ml	7.15 [6.70; 9.50]	9.58 [8.16; 13.77]	12.42 [11.79; 18.24] ^{#, *}	8.04 [7.62; 10.28]	8.86 [7.6; 10.97] ^{**}
Thyroid-stimulating hormone, mU/dl	1.91 [0.97; 2.94] [#]	2.92 [1.78; 3.76] [#]	1.96 [1.14; 3.11] [*]	2.61 [1.83; 3.09]	2.67 [1.45; 3.94]
Free thyroxine, ng/dl	1.38 [1.20; 1.50] [#]	1.16 [1.01; 1.3] [#]	1.39 [1.24; 1.7] [*]	0.93 [0.85; 1.4]	1.0 [0.97; 1.07] ^{**}

Notes: [#] — the difference with the control group has been verified ($p < 0.05$); ^{*} — the difference between the values on admission to the inpatient department and a month after the start of treatment has been verified ($p < 0.05$); ^{**} — the difference between the values of the experimental and comparison groups after a month of treatment has been verified ($p < 0.05$).

10.9 [7.7; 15.4] ng/ml ($p > 0.05$). It should be noted that the prolactin level in females of the experimental group after treatment was significantly higher than that in women of the comparison group ($p = 0.002$). Consequently, a significant increase in prolactin level in females was observed while undergoing treatment with telmisartan.

The prolactin level in men of the experimental group before treatment accounted for 9.58 [8.16; 13.77] ng/ml. It was significantly higher in comparison with the control values 7.15 [6.70; 9.50] ng/ml ($p = 0.0003$). After treatment with telmisartan, the prolactin level in males increased up to 12.42 [11.79; 18.24] ng/ml ($p < 0.05$). While receiving therapy, the prolactin level in patients of the comparison group did not vary considerably — 8.86 [7.6; 10.97] ng/ml in comparison with its level before treatment 8.04 [7.62; 10.28] ng/ml ($p = 0.53$). It was significantly lower if compared with the prolactin level after treatment of the experimental group ($p = 0.0029$). Subsequently, an apparent increase in prolactin level in males was observed while treating them with telmisartan.

The level of thyroid-stimulating hormone in patients of the experimental group before treatment accounted for 2.92 [1.78; 3.76] mU/dl which was higher than the control values 1.91 [0.97; 2.94] mU/dl ($p < 0.05$). The level kept decreasing throughout treatment until it reached 1.96 [1.14; 3.11] mU/dl ($p = 0.04$). The level of thyroid-stimulating hormone in patients of the comparison group after treatment accounted for 2.67 [1.45; 3.94] mU/dl and did not change significantly if compared with its values before treatment, namely 2.61 [1.83; 3.09] mU/dl ($p = 0.88$).

An increased level of free thyroxine was typical for patients in the experimental group after undergoing treatment and accounted for 1.39 [1.24; 1.7] ng/dl ($p = 0.02$), while its level before therapy was 1.16 [1.01; 1.3] ng/dl. The latter was lower if compared with the control values which accounted for 1.38 [1.20; 1.50] ng/dl ($p < 0.05$). The free thyroxine level in the patients of the comparison group did not change significantly while undergoing treatment 1.0 [0.97; 1.07] ng/dl if compared with the values before treatment

0.93 [0.85; 1.41] ng/dl. The free thyroxine level remained lower after therapy if compared with that in the experimental group ($p = 0.001$).

Table 2 presents the dynamics of the blood lipid spectrum on the background of the treatment with telmisartan.

The total cholesterol level in the experimental group before treatment accounted for 5.2 [4.51; 5.41] mmol/l and tended to increase if compared with the control values 4.8 [3.89; 5.19] mmol/l ($p > 0.05$). A decrease in its level to 4.01 [3.36; 4.45] mmol/l was observed during treatment with telmisartan ($p = 0.02$). The level was significantly lower if compared with the control values 4.8 [3.89; 5.19] mmol/l ($p < 0.05$). While receiving treatment, a slight tendency for reduction of the total cholesterol level from 5.17 [4.21; 6.2] to 5.10 [4.05; 6] mmol/l ($p > 0.05$) was found to be characteristic for the comparison group. If the results of treatment are contrasted, it is worth noting that the levels of total cholesterol in patients of the experimental group were significantly lower than in those in the comparison group ($p = 0.04$).

An elevated level of triglycerides in patients of the experimental group accounted for 1.89 [1.62; 2.6] mmol/l ($p < 0.05$) compared with the control values. The level kept decreasing considerably until it reached 1.57 [1.18; 2.0] mmol/l ($p = 0.02$) while patients were receiving telmisartan treatment. The level of triglycerides in patients of the comparison group accounted for 1.9 [1.41; 2.47] mmol/l before treatment and did not change while receiving treatment, remaining at the level of 1.93 [1.49; 2.12] mmol/l ($p > 0.05$).

The level of HDL cholesterol in patients of the experimental group before treatment accounted for 0.98 [0.55; 1.1] mmol/l. The level was significantly lower compared with the control values, namely 1.25 [1.03; 1.54] mmol/l ($p = 0.00018$). The level of HDL cholesterol did not alter considerably while patients were undergoing telmisartan treatment and accounted for 0.98 [0.81; 1.16] mmol/l ($p = 0.6477$). It remained to be significantly lower than in the control group, namely 1.25 [1.03; 1.54] mmol/l ($p = 0.000065$).

Table 2. Lipid spectrum changes before and after treatment with telmisartan

Indicator	Control values	Experimental group (n = 27)		Comparison group (n = 24)	
		before treatment with telmisartan	after a month of treatment with telmisartan	before receiving standard therapy	a month after receiving standard therapy
Total cholesterol, mmol/l	4.8 [3.89; 5.19]	5.2 [4.51; 5.41]	4.01 [3.36; 4.45]*	5.17 [4.21; 6.2]	5.10 [4.05; 6]**
Triglycerides, mmol/l	0.85 [0.69; 0.94]	1.89 [1.62; 2.6]#	1.57 [1.18; 2.0]#,*	1.9 [1.41; 2.47]#	1.93 [1.49; 2.12]#
High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	1.25 [1.03; 1.54]	0.98 [0.55; 1.1]#	0.98 [0.81; 1.16]#	0.97 [0.805; 1.26]#	0.905 [0.79; 1.15]#
Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	3.24 [1.87; 3.54]	3.42 [2.89; 4.04]	2.0 [1.5; 2.84]*	3.47 [2.55; 4.09]	3.44 [2.91; 4.65]**
Very-low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	0.39 [0.31; 0.43]	0.9 [0.74; 1.25]#	0.71 [0.54; 0.9]#,*	0.86 [0.64; 1.13]#	0.83 [0.68; 0.96]#

Notes: # — the difference with the control group has been verified ($p < 0.05$); * — the difference if the indicators are compared while undergoing treatment has been verified ($p < 0.05$); ** — the difference has been verified ($p < 0.05$) if the indicators of the experimental and comparison groups are compared after a month of receiving treatment.

The level of LDL cholesterol in patients of the experimental group before treatment with telmisartan reached 3.42 [2.89; 4.04] mmol/l and was not significantly different from the control values, namely 3.24 [1.87; 3.54] mmol/l ($p > 0.05$). After receiving telmisartan treatment, the level of LDL cholesterol decreased to 2.0 [1.5; 2.84] mmol/l. The level of LDL cholesterol in patients of the comparison group was 3.47 [2.55; 4.09] mmol/l before undergoing treatment with telmisartan. After the treatment, the level of LDL cholesterol in the comparison group patients accounted for 3.44 [2.91; 4.65] mmol/l ($p = 0.6$). The level of LDL cholesterol in the experimental group after treatment was considerably lower 2.0 [1.5; 2.84] mmol/l versus that in the comparison group after treatment, namely 3.44 [2.91; 4.65] mmol/l ($p = 0.001$).

The level of very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol in patients of the experimental group before treatment was 0.9 [0.74; 1.25] mmol/l and was significantly higher compared with the control values — 0.39 [0.31; 0.43] mmol/l ($p < 0.05$). While the patients were getting telmisartan treatment, the level kept reducing considerably reaching 0.71 [0.54; 0.9] mmol/l, whereas the level of VLDL cholesterol in patients of the comparison group displayed solely the tendency to decrease ranging from 0.86 [0.64; 1.13] to 0.83 [0.68; 0.96] mmol/l ($p = 0.42$).

Discussion

While receiving telmisartan treatment, the cortisol level in the patients of the experimental group tended to reduce and the prolactin level tended to increase significantly (within reference values). The following values were typical for both males and females.

The cortisol level displayed a marked tendency to decrease in the comparison group as well. Such positive results indicated changes in response to treatment, whereas telmisartan did not influence the dynamics of the cortisol level.

Our results correspond to the findings presented by other researchers [8].

The interpretation of different values of prolactin [9] in patients suffering from CAD [10] or/and type 2 DM [11] and its impact on lipid and carbohydrate metabolism is controversial in different scientific studies [12]. The existence of a wide range of normal prolactin values (1–25 $\mu\text{g/l}$) partly explains the controversy over attempts to interpret different indicators of this hormone. Both prolactin and cortisol are considered to be stress hormones that change in acute conditions, particularly in acute coronary syndrome [13]. The action of telmisartan on angiotensin II receptors, which are located at the level of the hypothalamus and pituitary gland, produces a modulating effect on the secretion of pituitary hormones [14].

Telmisartan proved to have a specific effect on the structures of the diencephalon owing to angiotensin II type 1 receptors. Telmisartan selectively blocks the receptors and has a stabilizing influence on the activity ratios of the pituitary hormones, namely adrenocorticotropin, thyroid-stimulating hormone, prolactin [15].

These regulatory processes directly affect the autonomic functions. Prolactin regulates and maintains metabolic homeostasis simultaneously. While studying obesity, it has

been found that prolactin can provide an adaptive response to protect the body from metabolic disorders. It has been found that functional transient increase in prolactin levels is a physiological response to metabolic changes [16]. Therefore, the results of our research suggest that telmisartan facilitates the increase of the prolactin level (within reference values). This action is aimed at correcting the existing metabolic disorders.

The thyroid status of the experimental group was characterized by increased TSH and decreased fT_4 (within the range of reference values) verifying the results of clinical studies which consider hypothyroidism a key link in the pathogenesis of MS [17]. The disorders of peripheral conversion of thyroid hormones which are accompanied by the non-thyroidal illness syndrome have been studied in patients with MS [18].

Decreased TSH and increased fT_4 (within the range of reference values) are interpreted as means of subclinical hypothyroidism correction within the scope of our study.

A study of the lipid spectrum during the treatment with telmisartan revealed positive changes due to the reduction of the total cholesterol level (within the range of reference values), triglycerides, LDL cholesterol, and VLDL cholesterol. This is due to the effect of telmisartan on the expression of PPAR- γ target genes [19], the nuclear receptor of which can increase insulin sensitivity, the levels of HDL cholesterol, reduce systemic inflammation, symptoms of oxidative stress, fatty acids and triglyceride levels [20]. Consequently, the administration of telmisartan as a part of a comprehensive treatment approach has a positive impact on the condition of RAS which, in turn, facilitates the functions of the hypothalamic-pituitary system, the endocrine organs (the thyroid gland, the adrenal glands) and stabilizes lipid metabolism.

Conclusions

The use of telmisartan as a part of a comprehensive treatment approach promotes the reduction of cortisol level ($p > 0.05$), significantly increases prolactin level in males and females (within reference values). It triggers a considerable increase in the level of fT_4 and a decrease in the level of TSH. The data prove that telmisartan has a pronounced positive effect and corrects metabolic disorders, in particular the manifestations of subclinical hypothyroidism. Telmisartan has a positive impact on the blood lipid spectrum and significantly reduces the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and VLDL cholesterol.

References

1. Ocaranza M.P., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020.17(February). doi: 10.1038/s41569-019-0244-8.
2. Takimoto-Ohnishi E., Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J. Physiol. Sci.* 2019. 69. 581-7. doi: 10.1007/s12576-019-00679-4.
3. Dikha Ayu Kurnia, Yu. Yulia. Understanding food selection and dieting patterns: type 2 diabetes mellitus patients and their families. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(6). 456-458. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243204.

4. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobylak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterology*. 2021. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
5. Villapol S., Saavedra J.M. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am. J. Hypertens*. 2015 Mar. 28(3). 289-99. doi: 10.1093/ajh/hpu197.
6. Bochar O.M., Sklyarova H.Y., Abrahamovych K.Y., Hromnats'ka N.M., Bochar V.T., Sklyarov E.Y. Metabolic syndrome, overweight, hyperleptinemia in children and adults. *Wiad. Lek*. 2021. 74(2). 313-6. doi: 10.36740/WLek202102126.
7. Chen T., Xing J., Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function, inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Exp. Ther. Med*. 2018 Jan. 15(1). 909-913. doi: 10.3892/etm.2017.5451.
8. Huang Y., Li Y., Liu Q., Zhang J., Zhang Z., Wu T. et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2020. 523(3). 787-94. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.12.111.
9. Macotela Y., Triebel J., Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol. Metab*. 2020. 31(4). 276-86. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.004.
10. Therkelsen K.E., Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Sutherland P., Hoffmann U., Fox C.S. Association between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016 Feb 23. 5(2). e002640. doi: 10.1161/JAHA.115.002640.
11. Li J., Rice M.S., Huang T., Hankinson S.E., Clevenger C.V., Hu F.B., Tworoger S.S. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia*. 2018 Dec. 61(12). 2549-2560. doi: 10.1007/s00125-018-4733-9.
12. Ponce A.J., Galván-Salas T., Lerma-Alvarado R.M., Ruiz-Herrera X., Hernández-Cortés T., Valencia-Jiménez R., Cárdenas-Rodríguez L.E. et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020 Feb. 67(2). 331-343. doi: 10.1007/s12020-019-02170-x.
13. Popović D., Damjanović S., Djordjević T., Martić D., Ignjatović S., Milinković N., Banović M. et al. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. *Stress*. 2017 Sep. 20(5). 523-531. doi: 10.1080/10253890.2017.1368488.
14. Rawish E., Nickel L., Schuster F., Stölting I., Frydrychowicz A., Saar K. et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J. Endocrinol. [Internet]*. 2020. 244. 95-110. doi: 10.1530/JOE-19-0319. Available from: <https://joe.bioscientifica.com>
15. Abo-Youssef A.M., Khallaf W.A., Khatib M.M., Messiha B.A.S. The anti-Alzheimer effect of telmisartan in a hyperglycemic ovariectomized rat model; role of central angiotensin and estrogen receptors. *Food Chem. Toxicol*. 2020 Aug. 142. 111441. doi: 10.1016/j.fct.2020.111441.
16. Liu J., Zhang L., Fu J., Wang Q., Wang G. Circulating Prolactin Level Is Increased in Metabolically Healthy Obesity. *Endocr. Connect. [Internet]*. 2021. 10(4). 484-91. doi: 10.1530/EC-21-0040.
17. Calissendorff J., Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 19. 56(1). 40. doi: 10.3390/medicina56010040.
18. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
19. Chen H., Li M., Liu L., Zhu D., Tian G. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPAR γ . *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020 Apr. 245(7). 654-666. doi: 10.1177/1535370220908215.
20. Wang Y., Xue J., Li Y., Zhou X., Qiao S., Han D. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. *Cell. Biochem. Funct*. 2019 Apr. 37(3). 161-168. doi: 10.1002/cbf.3383.

Received 05.01.2022

Revised 28.01.2022

Accepted 05.02.2022 ■

Information about author

Nataliya Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; contact phone: +380968376967; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

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

Information about funding. Funding organizations did not play any role in the process of article completion or making a decision to report for publication. The study is a part of research which is being conducted at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine at Danylo Halytsky LNMU "Features of the clinical course of chronic pathology, taking into account comorbidity" (UDC 616.1+616.3-056.52-039.51; Code: IN.25.01.0002.016).

Чмир Н.В.

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

Динаміка ендокринних та обмінних зрушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом при лікуванні телмісартаном

Резюме. Актуальність. Взаємозв'язок ренін-ангіотензинової та гіпоталамо-гіпофізарної систем — патогенетична ланка багатьох коморбідних захворювань, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ішемічної хвороби серця (ІХС). Зацікавленість гормональних структур як гіпофіза, гіпоталамуса, так і периферичних органів ендокринної системи підтверджена в багатьох роботах. Наявність спільних ланок

патогенезу й регулюючих чинників змушує шукати нові методи патогенетичного лікування, які б мали комплексну дію на коморбідну патологію. Одним із таких напрямків лікування є застосування телмісартану — блокатора рецепторів ангіотензину II. Однак зміни гормонального статусу, ліпідного спектра, що характеризують стан пацієнта в процесі лікування, залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює до-

цільність проведення цього дослідження. **Мета дослідження:** вивчення динаміки ендокринних та обмінних зрушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу на тлі метаболічного синдрому (МС) при лікуванні телмісартаном. **Матеріали та методи.** Обстежено 51 пацієнта (26 жінок, 25 чоловіків) з ІХС та ЦД 2-го типу, який виник на тлі метаболічного синдрому. Дослідження проводилось в умовах Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та КНП «П'ята міська клінічна лікарня м. Львова». Пацієнтів поділено на дві групи — дослідну та групу порівняння залежно від призначеного лікування. До дослідної групи ($n = 27$) увійшли особи з ІХС та ЦД 2-го типу (на тлі МС) (жінок — 14, чоловіків — 13), які отримували телмісартан 80 мг/добу та стандартну терапію. Групу порівняння становили 24 пацієнти з ІХС та ЦД 2-го типу (на тлі МС) (жінок — 12, чоловіків — 12), які отримували стандартну терапію. До контрольної групи увійшли 40 практично здорових осіб (чоловіків — 17 (42,5%), жінок — 23 (57,5%)). Обстеження проведено при надходженні до стаціонару й через один місяць після початку лікування. У пацієнтів визначали рівень пролактину, кортизолу, вільного тироксину та тиреотропного гормона, а також показники ліпідного спектра. **Результати.** У роботі досліджено динаміку рівнів пролактину, кортизолу, вільного тироксину й тиреотропного гормона в пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу, який виник на тлі МС, до лікування та через один місяць після початку прийому телмісартану. Згідно з результатами досліджень, виявлені такі зміни гормонального спектра та ліпідного обміну. Рівень кортизолу в дослідній групі при надходженні до стаціонару вірогідно не відрізнявся від контрольних величин, і через один місяць лікування відзначалася тенденція до його зниження порівняно з вихідним показником. У групі порівняння також була відзначена тенденція до зниження рівня кортизолу впродовж стандартного лікування порівняно з початковим показником. Отже, як лікування телмісартаном, так і стандартна терапія сприяють зниженню рівня кортизолу. Рівень пролактину в жінок дослідної групи до початку стаціонарного лікування статистично значуще не відрізнявся від значень контролю і через один місяць лікування вірогідно зростав, тоді як у жінок групи по-

рівняння впродовж лікування відзначалася лише тенденція до його зростання. Рівень пролактину в чоловіків дослідної групи на початку спостереження був вірогідно вищим від значень контролю, упродовж лікування із застосуванням телмісартану статистично значуще підвищився, тоді як у групі порівняння показник цього гормону впродовж лікування вірогідно не змінювався. Отже, спостерігалось вірогідне зростання рівня пролактину в жінок та чоловіків у процесі лікування телмісартаном. Рівень тиреотропного гормона в пацієнтів дослідної групи до лікування був вірогідно вищим щодо контролю, статистично значуще знижувався впродовж лікування на відміну від пацієнтів групи порівняння, у яких рівень тиреотропного гормона при тенденції до підвищення на початку спостереження впродовж лікування вірогідно не змінювався. Вірогідне підвищення рівня вільного тироксину було характерне для пацієнтів дослідної групи впродовж лікування, тоді як показник вільного тироксину в пацієнтів групи порівняння в процесі лікування вірогідно не змінювався. Ліпідний спектр у пацієнтів і дослідної групи, і групи порівняння характеризувався вірогідним підвищенням рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та вірогідним зниженням показника холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Застосування в складі стандартної терапії телмісартану супроводжувалось статистично значущим зниженням рівня загального холестерину (у межах референтних значень), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. **Висновки.** Застосування телмісартану в складі комплексної терапії сприяє зниженню рівня кортизолу ($p > 0,05$), вірогідному підвищенню значень пролактину в жінок та чоловіків (у межах референтних значень), вірогідному зростанню в T_4 та зменшенню рівня тиреотропного гормона, що свідчить про участь телмісартану в корекції порушень метаболізму, зокрема проявів субклінічного гіпотиреозу. Телмісартан сприятливо впливає на ліпідний спектр крові, вірогідно знижуючи значення загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності.

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

УДК 616-056.52-053.4-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1143>

Сорокман Т.В., Попелюк Н.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Стан тиреоїдного гомеостазу в дітей із ожирінням

Резюме. Актуальність. У зв'язку зі швидким зростанням поширеності дитячого ожиріння в Європі протягом останніх років були започатковані різноманітні ініціативи та заходи у відповідь на цю тривожну тенденцію. Упродовж останнього десятиріччя найбільш дискусійним є питання про взаємовплив ожиріння та патології щитоподібної залози. **Мета:** оцінити стан тиреоїдного забезпечення в дітей із надлишковою масою тіла. **Матеріали та методи.** Із 936 осіб відібрано для детального дослідження 160 осіб віком від 7 до 18 років із надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням. Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільних трийодтироніну та тироксину (vT_3 , vT_4) у сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** У більшій частині відібраних для дослідження дітей із НМТ та ожирінням, як у хлопчиків, так і у дівчаток, трапляється дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) (51,4 %) із переважанням об'єму ЩЗ, що відповідає першому ступеню зоба. Тільки у невеликій кількості дітей із НМТ та ожирінням (14 із 105 осіб, 13,3 %) показники ТТГ були зміщені у сторону його підвищення (4,31–4,98 мкМО/мл), а при використанні показника ТТГ/ vT_4 у 20 (11,5 %) дітей встановлено ознаки лабораторного гіпотиреозу із незначною перевагою гіпертиреотропіємії у хлопчиків (18,5 %) порівняно з дівчатками (15,6 %). Частота рівня ТТГ > 3,0 мкМО/мл зростала зі збільшенням віку хворих — від 12,9 % серед дітей 7–9 років до 16,6 % у групі пацієнтів 10–13 років та 15,1 % — у дітей 14–18 років, без суттєвих відмінностей за статтю. У дітей із НМТ та ожирінням на тлі ДНЗ частіше реєструвалися більш високі показники ТТГ, ніж у дітей із ДНЗ та нормальними показниками маси тіла. **Висновки.** У дітей із НМТ та ожирінням частіше трапляється дифузний нетоксичний зоб (51,2 %), ніж у дітей із нормальною масою тіла (21,7 %). Оцінка вікових особливостей функціонального стану щитоподібної залози у цих дітей не виявила вірогідних змін показників периферійних тиреоїдних гормонів, однак у 11,5 % осіб показник ТТГ/ vT_4 перебував у межах від 0,19 до 0,29 та ще у 13,3 % осіб встановлені ознаки субклінічного гіпотиреозу. Це вказує на необхідність моніторингу функціонального стану щитоподібної залози в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням.

Ключові слова: діти; надмірна маса тіла; ожиріння; тиреоїдні гормони

Вступ

Епідемія ожиріння серед дітей та підлітків поширюється загрозливими темпами [1]. Поширеність надмірної ваги та ожиріння серед дітей та підлітків віком 5–19 років різко зросла з 4 % у 1975 році до дещо більше ніж 18 % у 2016 році, з однаковою частотою як серед хлопчиків, так і серед дівчаток [2].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016 рік), на планеті близько 22 млн дітей віком до 5 років і 155 млн дітей шкільного віку мають надмірну вагу [3, 4]. У 2019 році приблизно 38,2 млн дітей віком до 5 років мали зайву вагу або ожиріння [6, 7]. Раніше

проблемою вважалися країни з високим рівнем доходу, на сьогодні надлишкова вага та ожиріння зростають у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, особливо в містах [8–10]. В Африці кількість дітей віком до 5 років із зайвою вагою зросла майже на 24 % з 2000 року. Майже половина дітей до 5 років, які мали надлишкову вагу або ожиріння, у 2019 році жили в Азії [11]. У Європі зайва вага спостерігається у 10–30 % дітей 7–11 років та у 8–25 % підлітків 14–17 років [12]. За даними Національного центру статистики здоров'я (NCHS), у США кожна п'ята дитина має надмірну вагу або ожиріння [12].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 664-26-67.

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

Швидке зростання ожиріння у всьому світі також аналізується у зв'язку з економічними причинами, оскільки спостерігалися деякі відмінності між людьми з високим і низьким рівнем доходу. У країнах із високим рівнем доходу більша поширеність ожиріння спостерігається в неблагополучних та маргіналізованих спільнотах. Навпаки, у країнах із низьким і середнім рівнем доходу поширеність ожиріння вища в групах із вищим соціально-економічним статусом. Цю тенденцію можна пояснити соціально-економічною нерівністю, оскільки в країнах з високим рівнем доходу, як правило, соціально-економічні диспропорції збільшують споживання бідними людьми недорогих, енергемних продуктів і напоїв.

Майже у 60 % дорослих ожиріння, яке почалося у дитячому віці, продовжує прогресувати та призводить до розвитку тяжких ускладнень. Дані вітчизняної літератури вказують, що в Україні ожиріння діагностується значно рідше у дітей.

У зв'язку зі швидким зростанням поширеності дитячого ожиріння в Європі протягом останніх років були започатковані різноманітні ініціативи та заходи у відповідь на цю тривожну тенденцію. У результаті Європейська ініціатива ВООЗ з нагляду за дитячим ожирінням аналізує тенденції дитячого ожиріння протягом періоду більше ніж десять років [13] та надає дані, які інформують про політику та практику для вирішення проблеми дитячого ожиріння. Крім того, 24 лютого 2014 року ЄС розробив план дій щодо боротьби з дитячим ожирінням (План дій ЄС щодо дитячого ожиріння на 2014–2020 рр.). Проте прогрес у боротьбі з ожирінням у дітей у всьому регіоні є повільним і непостійним.

Неухильне зростання огрядності зумовлене невідповідністю еволюційно сформованих нейрогормональних та метаболічних механізмів енергетичного гомеостазу способу життя та харчування. Відомо, що гормональні порушення поряд із генетичними факторами, індивідуальними особливостями харчування можуть відігравати певну роль у розвитку ожиріння. У той самий час деякі з цих розладів можуть розвиватися вторинно, зі збільшенням маси тіла. Упродовж останнього десятиріччя найбільш дискусійним є питання про взаємовплив ожиріння та патології щитоподібної залози (ЩЗ) [14–16]. Однак дослідження поєднаної патології ЩЗ та ожиріння у хворих дитячого віку практично не висвітлені.

Мета дослідження: оцінити стан тиреоїдного забезпечення в дітей із надлишковою масою тіла (НМТ).

Матеріали та методи

Первинний скринінг містив опитування, антропометрію (ріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), розрахунок співвідношення ОТ/ОС) та оцінку фізичного розвитку. Фізичний розвиток оцінювали за центильними таблицями. Надмірну масу тіла та ожиріння діагностували, керуючись Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 № 254 у редакції Наказу МОЗ України від 03.02.2009 № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

Із 936 осіб відібрано для детального дослідження 160 осіб віком від 7 до 18 років: із надлишковою масою тіла (35 осіб), з ожирінням (абдомінальний тип ожиріння (АТО) 35 осіб; рівномірний тип ожиріння (РТО) 35 осіб) та 55 здорових осіб. Діагноз НМТ встановлювали при ІМТ, який перевищує 85-й перцентиль, але є меншим від 95-го перцентиля згідно з вікостатевими номограмами, ожиріння — при значеннях ІМТ, які дорівнюють або ж є вищими за показники 95-го перцентиля. Нормальну масу тіла діагностували при значеннях ІМТ, які становлять від 5-го до 85-го перцентиля.

Дослідження ЩЗ проводилося за допомогою палпаторного та ультразвукового дослідження (УЗД), визначення антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) і тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), а також тиреотропного гормону (ТТГ), вільних трийодтироніну та тироксину (vT_3 , vT_4) у сироватці крові імуноферментним методом. Також за допомогою обчислення коефіцієнта TTH/vT_4 визначали ознаки лабораторного гіпотиреозу — TTH/vT_4 у межах 0,19–0,29 та субклінічний гіпотиреоз ($TTH/vT_4 > 0,29$).

Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері ACER Intel® Core™ i3-7020 CPU @ 2.30 GHz в операційній системі Windows 10 за допомогою програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.

Статистична обробка включала підрахунок середнього арифметичного значення кожного з показників (M), середнього квадратичного відхилення (σ). Оцінка вірогідності результатів передбачала визначення середньої помилки середньоарифметичної (m), вірогідності відмінностей середніх величин за t-критерієм Стьюдента.

Вірогідність різниці між відносними величинами визначалася методом кутового перетворення Фішера (Рф). Для твердження про вірогідність різниці враховували загальноприйнятну величину рівня вірогідності $p < 0,05$.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 05.02.2021).

Результати

Вікова та гендерна характеристика дітей, які залучені в дослідження, наведена в табл. 1.

Аналізуючи результати дослідження щодо морфофункціонального стану ЩЗ, встановлено, що у більшій частині відібраних для дослідження дітей із НМТ та ожирінням, як у хлопчиків, так і у дівчаток, трапляється дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) (51,4 %) із переважанням об'єму ЩЗ. Тиреоїдний об'єм відповідає першому ступеню зоба (рис. 1). При цьому у групі дітей 10–13 років ДНЗ траплявся частіше, ніж у дітей віком 7–9 та 14–18 років ($p < 0,05$, рис. 2).

У переважній більшості дітей (82,3 %) ЩЗ визначалася як дифузно збільшена, м'яко-еластичної консистенції, неболюча, і тільки у 17,7 % ЩЗ була дещо ущільненою. Із 160 обстежених дітей при УЗД у 43 (26,8 %) спостерігалось підвищення ехогенності, у 55 (34,3 %) — порушення структури залози, у 31 (19,4 %) — констатовано зниження ехогенності. У 6 дітей (3,7 %) виявлені поодинокі вузли, у 9 (5,6 %) — кістоподібні утворення.

Таблиця 1. Вікова та гендерна характеристика дітей

Вік, роки	НМТ		АТО		РТО		Здорові діти	
	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д
7–9	5	4	6	5	4	4	8	7
10–13	6	5	6	6	7	8	12	13
14–18	7	8	7	5	6	6	7	8

Примітки: НМТ — надлишок маси тіла, АТО — абдомінальний тип ожиріння; РТО — рівномірний тип ожиріння; Х — хлопчики; Д — дівчатка.

Як найбільш чутливий показник наявності дефіциту тиреоїдних гормонів оцінювався рівень ТТГ (табл. 2). За цим показником обстежувана група дітей відхилень у функціональному стані ЩЗ не мала. Тільки у невеликої кількості дітей із НМТ та ожирінням (14 із 105 осіб, 13,3 %) показники ТТГ були змінені у сторону його підвищення (4,31–4,98 мкМО/мл), а при використанні показника ТТГ/вТ₄ у 20 (11,5 %) дітей встановлено ознаки лабораторного гіпотиреозу із незначною перевагою гіпертиреотропіемії у хлопчиків (18,5 %) порівняно з дівчатками (15,6 %).

Оцінка вікових особливостей функціонального стану ЩЗ у дітей із НМТ та ожирінням не виявила вірогідних змін показників периферійних тиреоїдних гормонів залежно від віку. При більш ретельному аналізі виявлено, що у дітей вікової групи 10–13 років рівень ТТГ був вірогідно вищим — $3,78 \pm 1,4$ мкМО/мл ($p < 0,05$), ніж у дітей вікової групи 7–9 років. Гендерної залежності у всіх вікових підгрупах дітей із НМТ та ожирінням не встановлено.

Частота рівня ТТГ $> 3,0$ мкМО/мл зростала зі збільшенням віку хворих: від 12,9 % серед дітей 7–9 років до 16,6 % у групі пацієнтів 10–13 років та 15,1 % — у дітей 14–18 років, без суттєвих відмінностей за статтю. У дітей із НМТ та ожирінням на тлі ДНЗ частіше реєструвалися більш високі показники ТТГ, ніж у дітей із ДНЗ та нормальними показниками маси тіла (рис. 3).

Обговорення

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що близько 60 % дітей із ожирінням вже до десяти років мають один із факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, 20 % підлітків — два і більше фактори ризику кардіоваскулярних захворювань [17]. Ожиріння у юнацькому віці у 70 % випадків асоціюється

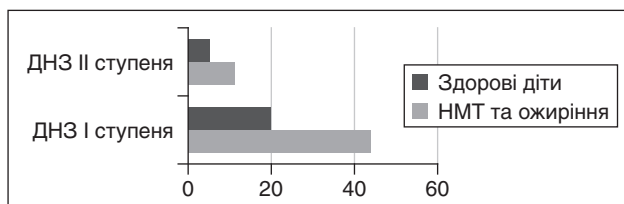


Рисунок 1. Розподіл дітей (%) із надлишком маси тіла та ожирінням за ступенем зоба

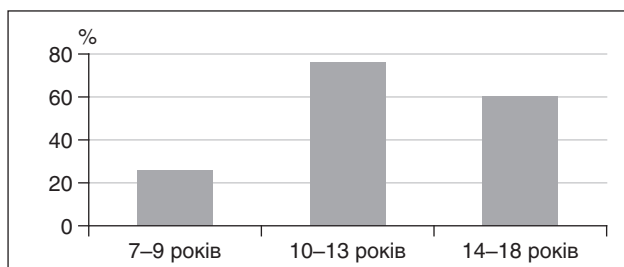


Рисунок 2. Частота зоба (%) в дітей залежно від віку

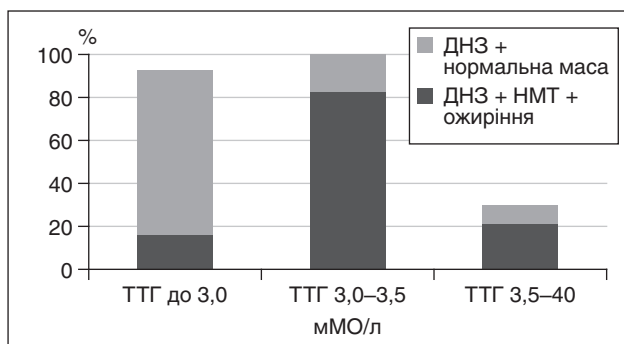


Рисунок 3. Частота різних рівнів ТТГ у дітей із НМТ та ожирінням на фоні дифузного нетоксичного зоба

Таблиця 2. Тиреоїдний статус у дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням, $M \pm m$

Гормони	Хлопчики (n = 54)		Дівчатка (n = 51)		P
	Без ДНЗ (n = 29)	Із ДНЗ (n = 25)	Без ДНЗ (n = 22)	Із ДНЗ (n = 29)	
ТТГ, мкМО/мл	$1,57 \pm 0,13$	$3,23 \pm 0,21^*$	$1,43 \pm 0,11$	$3,88 \pm 0,32^*$	$< 0,05$
Т ₄ , нмоль/л	$115,8 \pm 8,2$	$88,5 \pm 4,4^*$	$111,1 \pm 5,7$	$86,7 \pm 4,3^*$	$< 0,05$
вТ ₄ , пмоль/л	$14,8 \pm 1,7$	$11,4 \pm 1,6$	$15,8 \pm 1,3$	$12,8 \pm 1,4$	$> 0,05$
Т ₃ , нмоль/л	$1,9 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2^*$	$1,8 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,1^*$	$< 0,05$
вТ ₃ , пмоль/л	$3,7 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,7$	$> 0,05$
ТТГ/вТ ₄	$0,106 \pm 0,001$	$0,285 \pm 0,002^*$	$0,090 \pm 0,001$	$0,303 \pm 0,002^*$	$< 0,05$

Примітка: * — вірогідна різниця показників у хлопчиків і дівчаток без ДНЗ.

ся з артеріальною гіпертензією, у 25 % — з порушеною толерантністю до глюкози. Зростання захворюваності на ожиріння у дітей супроводжується збільшенням кількості хворих на цукровий діабет другого типу [18].

Тенденція до зростання ожиріння, що зберігається в педіатричній популяції, зумовлює інтерес до дослідження гормонально-метаболічних порушень у дітей і підлітків, асоційованих з надмірною масою тіла [19–24].

При аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури можна дійти висновку, що багато десятиліть вчених із різних країн цікавили зміни ендокринної системи у пацієнтів із ожирінням. У нашому дослідженні розглянуто можливі зміни тиреоїдного статусу в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням, оскільки відомо, що тиреоїдні гормони, діючи на енергетичний обмін, вуглеводний та жировий метаболізм, змінюють масу тіла, сприяючи її збільшенню при дефіциті тиреоїдних гормонів [16]. Можливо, тиреотропний гормон шляхом прямого впливу на жирову тканину може змінювати жировий метаболізм, а також впливати на розподіл жирової тканини в організмі. Наше дослідження виявило порушення тиреоїдного забезпечення в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням на рівні лабораторних змін, а саме підвищення ТТГ та зміни показника ТТГ/вТ₄.

Висновки

У дітей із НМТ та ожирінням частіше трапляється дифузний нетоксичний зоб (51,2 %), ніж у дітей із нормальною масою тіла (21,7 %).

Оцінка вікових особливостей функціонального стану щитоподібної залози у цих дітей не виявила вірогідних змін показників периферійних тиреоїдних гормонів, однак у 11,5 % осіб показник ТТГ/вТ₄ був у межах 0,19–0,29 та ще у 13,3 % осіб встановлено ознаки субклінічного гіпотиреозу. Це вказує на необхідність моніторингу функціонального стану щитоподібної залози в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням.

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

Список літератури

1. Lissner L., Wijnhoven T.M.A., Mehlig K., Sjöberg A., Kunesova M., Yngve A., Petrauskiene A. et al. Socioeconomic inequalities in childhood overweight: heterogeneity across five countries in the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI-2008). *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016. 40(5). 796–802. doi:10.1038/ijo.2016.12.
2. Spinelli A., Buoncristiano M., Kovacs V.A., Yngve A., Spiroski I., Obreja G., Starc G., et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes. Facts*. 2019. 12(2). 244–258. doi: 10.1159/000500436.
3. Rito A.I., Buoncristiano M., Spinelli A., Salanave B., Kunešová M., Hejgaard T., García Solano M., et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative

— COSI 2015/2017. *Obes. Facts*. 2019. 12(2). 226–243. doi: 10.1159/000500425.

4. Williams J., Buoncristiano M., Nardone P., Rito A.I., Spinelli A., Hejgaard T., Kierkegaard L., et al. A Snapshot of European Children's Eating Habits: Results from the Fourth Round of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). *Nutrients*. 2020 Aug 17. 12(8). 2481. doi: 10.3390/nu12082481.

5. Wijnhoven T.M., van Raaij J.M., Spinelli A., Starc G., Hassapidou M., Spiroski I., Rutter H., et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6–9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*. 2014 Aug 7. 14. 806. doi: 10.1186/1471-2458-14-806.

6. Kansra A.R., Lakkunarajah S., Jay M.S. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr*. 2021. 8. 581461. doi: 10.3389/fped.2020.581461.

7. Venturelli F., Ferrari F., Broccoli S., Bonvicini L., Mancuso P., Bargellini A., Giorgi Rossi P. The effect of Public Health/Pediatric Obesity interventions on socioeconomic inequalities in childhood obesity: A scoping review. *Obes. Rev*. 2019 Dec. 20(12). 1720–1739. doi: 10.1111/obr.12931.

8. Valerio G., Maffei C., Saggese G., Ambruzzi M.A., Balsamo A., Bellone S., Bergamini M., et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital. J. Pediatr*. 2018 Jul 31. 44(1). 88. doi: 10.1186/s13052-018-0525-6.

9. Lindberg L., Danielsson P., Persson M., Marcus C., Hagman E. Association of childhood obesity with risk of early all-cause and cause-specific mortality: A Swedish prospective cohort study. *PLoS Med*. 2020. 17(3). e1003078. doi: 10.1371/journal.pmed.1003078.

10. Fornari E., Brusati M., Maffei C. Nutritional Strategies for Childhood Obesity Prevention. *Life (Basel)*. 2021. 11(6). 532. doi: 10.3390/life11060532.

11. Farrag N.S., Cheskin L.J., Farag M.K. A systematic review of childhood obesity in the Middle East and North Africa (MENA) region: Prevalence and risk factors meta-analysis. *Adv. Pediatr. Res*. 2017. 4. 8. doi: 10.12715/apr.2017.4.8

12. Miyawaki A., Evans C.E.L., Lucas P.J., Kobayashi Y. Relationships between social spending and childhood obesity in OECD countries: an ecological study. *BMJ Open*. 2021. 11(2). e044205. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044205.

13. Bel-Serrat S., Ojeda-Rodríguez A., Heinen M.M., Buoncristiano M., Abdrakhmanova S., Duleva V., Sant'Angelo V.F., et al. Clustering of Multiple Energy Balance-Related Behaviors in School Children and its Association with Overweight and Obesity — WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI 2015–2017). *Nutrients*. 2019 Feb 27. 11(3). 511. doi: 10.3390/nu11030511.

14. van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J., Rohrer T., Peters C., Fugazzola L., Cassio A., et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update — An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021 Mar. 31(3). 387–419. doi: 10.1089/thy.2020.0333.

15. Vigone M.C., Capalbo D., Weber G., Salerno M. Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *J. Endocr. Soc*. 2018. 2(9). 1024–1039. doi: 10.1210/je.2017-00471.

16. Witkowska-Sędek E., Kucharska A., Rumińska M., Pyrzak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. *Endokrynol. Pol*. 2017. 68(1). 54–60. doi: 10.5603/EP.2017.0007.

17. Stinson S.E., Jonsson A.E., Lund M.A.V., Frithioff-Bøjsøe C., Holm L.A., Pedersen O., Ångquist L. et al. Fasting Plasma GLP-1 Is Associated With Overweight/Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. 106(6). 1718-1727. doi: 10.1210/clinem/dgab098.
18. Koutny F., Weghuber D., Bollow E., Greber-Platzner S., Hartmann K., Körner A., Reinehr T., et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. *Pediatr. Obes.* 2020 Apr. 15(4). e12601. doi: 10.1111/ijpo.12601.
19. Ek A., Delisle Nyström C., Chirita-Emandi A., Tur J.A., Nordin K., Bouzas C., Argelich E., et al. A randomized controlled trial for overweight and obesity in preschoolers: the More and Less Europe study — an intervention within the STOP project. *BMC Public Health.* 2019 Jul 15. 19(1). 945. doi: 10.1186/s12889-019-7161-y.
20. De Spiegeleer M., De Paep E., Van Meulebroek L., Gies I., De Schepper J., Vanhaecke L. Paediatric obesity: a systematic review and pathway mapping of metabolic alterations underlying early disease processes. *Mol. Med.* 2021. 27(1). 145. doi: 10.1186/s10020-021-00394-0.
21. Kalra S., Aggarwal S., Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *Int. J. Endocrinol.* 2021. 2021. 9641846. Published 2021 Mar 29. doi: 10.1155/2021/9641846.
22. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobyliak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterology.* 2021. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
23. Pankiv V.I., Yuzvenko T., Pankiv I. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
24. Yuzvenko T. Correlation of Hypothyroidism and Obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 8(80). 11-14. doi: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89530.

Отримано/Received 22.12.2021

Рецензовано/Revised 17.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2022 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

N.O. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9034-774X>.

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.

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Thyroid homeostasis in obesity children

Abstract. Background. Due to the rapid increase in the prevalence of childhood obesity in Europe in recent years, various initiatives and actions have been launched in response to this alarming tendency. Over the last decade, the question of the interaction between obesity and thyroid pathology has been the most controversial. The study was aimed to assess the state of thyroid supply in overweight children. **Materials and methods.** Out of 936 people, 160 people aged 7 to 18 years with overweight (OW) and obesity were selected for a detailed study. The levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine, and thyroxine (fT3, fT4) in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** More than half of the children who were selected for the study had both diffuse nontoxic goiter (DNG) both in boys and girls (51.4 %) with a predominance of thyroid volume corresponding to the first degree of goiter. Only in a small number of children with OW and obesity (14 out of 105 people, 13.3 %), TSH levels were shifted toward its increase (4.31–4.98 μ IU/ml), and when using TSH/fT4, 20 (11.5 %) children showed signs of

laboratory hypothyroidism with a slight predominance of hyperthyrotropinemia in boys (18.5 %) compared to girls (15.6 %). The frequency of TSH levels > 3.0 μ IU/ml elevated with increasing age of patients from 12.9 % among children aged 7–9 years to 16.6 % in the group of patients aged 10–13 years and 15.1 % in children aged 14–18 years without significant differences by gender. Children with OW and obesity were more likely to have higher TSH values than children with DNG and normal body weight. **Conclusions.** Diffuse nontoxic goiter is more common in children with OW and obesity (51.2 %) than in children with normal body weight (21.7 %). The assessment of the age of the functional state of the thyroid gland in these children did not reveal significant changes in peripheral thyroid hormones, but in 11.5 % of people, TSH/fT4 ranged from 0.19 to 0.29 and 13.3 % of people had signs of subclinical hypothyroidism. This indicates the need to monitor the functional state of the thyroid gland in overweight and obese children.

Keywords: children; overweight; obesity; thyroid hormones

Kasim Okan¹, Mehmet Sencan², Gulhan Duman²
¹ Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

² Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

The relationship between thyroid hormone levels, insulin resistance and body mass index, in patients with subclinical hypothyroidism and euthyroid patients

Abstract. Background. Hypothyroidism is a common thyroid disorder with female predominance. In general population its prevalence is 2–5 % while 10 times higher in female than in men. Insulin resistance, one of the most discussed issues recently, is an inadequate response to insulin in peripheral tissues despite the normal secretory function of pancreatic islet cells. In this study, we analyzed relationship between thyroid hormone levels, body mass index and insulin resistance calculated with Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) and Atherogenic Index of Plasma (AIP) in SCH and euthyroid patients under levothyroxine treatment. **Materials and methods.** The clinical and laboratory data of approximately 14 000 patients between the ages of 18–60 were retrospectively evaluated. After these exclusion criteria were applied, 371 eligible individuals were included in the study. All 371 individuals divided into three groups according to TSH levels. Group 1 is euthyroid patients under levothyroxine treatment with TSH levels between 0.27–4.2 $\mu\text{IU/mL}$. Group 2 is subclinical hypothyroid patients with TSH levels between 4.2–10 $\mu\text{IU/mL}$. Group 3 is healthy control group with TSH levels between 0.27–4.2 $\mu\text{IU/mL}$. **Results.** The euthyroid patient group has the highest ($25.66 \pm 3.36 \text{ kg/m}^2$) mean BMI. On the other hand the mean BMI was higher in SCH ($24.0400 \pm 3.8436 \text{ kg/m}^2$) group than in control group ($22.48 \pm 2.74 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0.05$). Fasting plasma glucose (FPG), serum triglycerid, low density lipoprotein (LDL), anti-thyroid peroxidase (TPO) and insulin levels were significantly higher in euthyroid patient and SCH groups ($p < 0.05$). Notably, total cholesterol, LDL and TPO levels were higher in euthyroid patient group ($p < 0.05$). On the other hand, there were no difference between euthyroid patients and SCH group. **Conclusions.** This study found significantly elevated insulin resistance and cholesterol levels in SCH patients, so we hypothesized that SCH is also a risk factor for insulin resistance disorders such as cardiovascular diseases and metabolic syndrome. As a consequence, lipid metabolism defects and insulin resistance should be screened and treated in SCH patients. Thanks to the strong and significant correlation between HOMA and QUICKI in our study, we suggest the combined use of HOMA and QUICKI in these patients. Further and large-scale studies are needed to evaluate the relationship of HOMA, QUICKI, AIP, and BMI in detecting insulin resistance in SCH patients. **Keywords:** subclinical hypothyroidism; thyroid hormone levels; insulin resistance; body mass index

Introduction

Hypothyroidism is a common thyroid disorder with female predominance. In general population its prevalence is 2–5 % while 10 times higher in female than in men. The most common cause of primary hypothyroidism characterized with increased thyroid-stimulating hormone (TSH) levels is iodine deficiency worldwide. On the other hand, specifically in regions with adequate iodine intake the main cause of hypothyroidism is chronic autoimmune thyroiditis [1].

Subclinical hypothyroidism (SCH) can be defined as a biochemical condition with normal free thyroxine concentration while serum TSH levels are high [2]. The prevalence of SCH is much more higher than primary hypothyroidism, ranges from 4 to 15 % in general population. When a high serum TSH level is detected with free thyroxine in the normal reference range, tests should be repeated 2 or 3 months later with thyroid peroxidase antibodies to confirm the diagnosis [3].

Insulin resistance, one of the most discussed issues recently, is an inadequate response to insulin in peripheral tissues despite the normal secretory function of pancreatic islet cells [4]. Hyperglycemia is associated with hyperinsulinemia due to disturbances in glucose uptake in tissues, and the combination of these two is the main finding of insulin resistance. Most individuals with insulin resistance may be undiagnosed more than 10 years. This period is detrimental, as insulin resistance is an independent risk factor for obesity, cardiovascular disease, hypertension, and type 2 diabetes [5].

Even though hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique is gold standard for demonstrating insulin sensitivity, it is challenging to perform. Therefore, the metabolic syndrome closely associated with insulin resistance, characterized by obesity, increased blood pressure, fasting glucose (FG), triglyceride (TG) levels and low high-density lipoprotein (HDL) is used in clinical decision making [6].

There are many conflicting results regarding correlation between thyroid hormone levels and insulin sensitivity in literature. In an experiment on rats with propylthiouracil-induced hypothyroidism, abnormal insulin secretion was observed as a result of abnormalities of the enzyme activity of pancreatic islet cells [7]. Two recent studies with euthyroid patients suggested that serum free T_3 secretion alone may have an important role in insulin secretion, although not TSH and free T_4 [8, 9]. In addition, some studies have revealed that early atherosclerotic lesions occur in euthyroid autoimmune thyroiditis [10]. The complexity of the effects of thyroid hormones on insulin and glucose metabolism is of great interest [11].

In this study, we analyzed relationship between thyroid hormone levels, body mass index (BMI) and insulin resistance calculated with Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) and Atherogenic Index of Plasma (AIP) in SCH and euthyroid patients under levothyroxine treatment.

Materials and methods

The clinical and laboratory data of approximately 14 000 patients between the ages of 18–60 who admitted to the Department of Internal Medicine outpatient clinic in Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital between 2012 and 2018 were retrospectively evaluated. Patients with hyperthyroidism or antithyroid treatment, diabetes mellitus, chronic liver disease, chronic kidney disease, malignancy or any infectious disease were excluded from the study. On the other hand, patients with a BMI above 30 kg/m², those using drugs that may affect insulin and glucose metabolism, and those with a diagnosis of impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose were also excluded from the study.

After these exclusion criteria were applied, 371 eligible individuals were included in the study. All 371 individuals divided into three groups according to TSH levels. Group 1 is euthyroid patients under levothyroxine treatment with TSH levels between 0.27–4.2 μ IU/mL. Group 2 is subclinical hypothyroid patients with TSH levels between 4.2–10 μ IU/mL. Group 3 is healthy control group with TSH levels between 0.27–4.2 μ IU/mL.

Glucose, TG, total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL-C) and HDL-C levels were measured by spectrophotometric method (Beckman Coulter AU 5800, USA). Insulin, TSH, antiTPO and FT4 levels were determined immunometric methods (Beckman Coulter, Dxi 800, USA).

Three different tools were used to determine insulin resistance; Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) [12] and Atherogenic Index of Plasma (AIP) [13].

Statistical analysis

The data obtained from our study were analysed with SPSS (ver: 22.0) packet program. Normality was checked with Kolmogorof — Simirnov test. For significance analyses, Tukey test was used to determine differed group or groups. For non-parametric data, Kruskal — Wallis test, Man — Whitney U test were used. Pearson correlation analysis was used to determine the relationships between variables and the error level was 0.05.

Results

The patients included in the study were divided into 3 groups, patients with SCH (n = 154), euthyroid patients (n = 94) and healthy control group (n = 123). The percentage of female patients was higher in all groups; 85.1, 93.6 and 72.4 % respectively. The mean ages of control, euthyroid and SCH groups were 25.79 \pm 8.28; 38.17 \pm 11.27; 30.29 \pm 11.61 respectively. The euthyroid patient group has the highest (25.66 \pm 3.36 kg/m²) mean BMI. On the other hand the mean BMI was higher in SCH (24.04 \pm 3.8436 kg/m²) group than in control group (22.48 \pm 2.74 kg/m²) (p < 0.05).

Fasting plasma glucose (FPG), serum triglycerid, low density lipoprotein (LDL), anti-thyroid peroxidase (TPO) and insulin levels were significantly higher in euthyroid patient and SCH groups (p < 0.05). Notably, total cholesterol, LDL and TPO levels were higher in euthyroid patient group (p < 0.05). All laboratory data are summarized in Table 1.

When analyzed HOMA, QUICKI and AIP results to evaluate insulin resistance, these values were significantly higher in SCH group (p < 0.05). On the other hand, there were no difference between euthyroid patients and SCH group (Table 2).

Body mass index (BMI) was positively correlated with HOMA and AIP while negatively correlated with QUICKI.

The correlation coefficients between the variables in the subclinical hypothyroidism, euthyroid and control groups are summarized in Tables 3–5.

Discussion

In our retrospective study, HOMA, QUICKI and AIP values were significantly higher in SCH group according to controls. Also FPG, triglyceride, LDL and fasting insulin levels were significantly higher in euthyroid and SCH patients. Euthyroid group has highest mean BMI in all groups. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance levels were significantly different between controls and SCH, and between controls and euthyroid patients. Body mass index was positively correlated with HOMA and AIP but negatively with

QUICKI. On the other hand, AIP has positive correlation with HOMA but weak negative correlation with QUICKI. High density lipoprotein levels positively correlated with QUICKI but negatively with HOMA. In SCH group, TSH and T4 levels showed statistically insignificant correlation with other variables, but FPG was positively correlated with triglyceride levels, AIP, BMI and HOMA levels meanwhile it is negatively correlated with HDL and QUICKI. Triglyceride levels were positively correlated with HOMA and BMI.

As is wellknown, one of the most common causes of hypothyroidism is autoimmunity. In accordance, 55.2 % (79/143) of patients with SCH and 80.2 % (73/91) of euthyroid patients under treatment had chronic autoimmune thyroiditis in our study.

M. Owecki et al. [15] examined 15 patients with hypothyroidism due to total thyroidectomy and did not find any correlation with insulin resistance by using HOMA index. A. Tuzcu et al. [16] showed that 77 SCH patients without insulin resistance had higher fasting insulin, total and LDL cholesterol levels according to control group. However, there was no significant difference between HOMA levels. In another study by S. Sengupta et al. [17] HOMA index,

BMI, LDL and insulin levels were found to be significantly higher in patients with SCH than healthy controls.

In our study, difference of HOMA levels between control and SCH, and control and euthyroid group were significant. On the other hand, HOMA, QUICKI and AIP values were significantly higher in SCH group than in controls; FPG, TG, LDL cholesterol, TPO and insulin levels were significantly higher in euthyroid patients and SCH groups than controls.

A. Sayed et al. [18] suggested that lipid metabolism defects should be screened and treated in SCH patients due to their study which showed higher insulin, total cholesterol and LDL levels in SCH groups than healthy controls.

In recent study, BMI was positively correlated with HOMA and AIP, while negatively correlated with QUICKI. N. Aksoy et al. [19] found no difference of BMI and HOMA in SCH and control groups. H.O. Doğan et al. [20] stated that AIP alone was not reliable to detect insulin resistance but could be use together with HOMA and QUICKI to exclude insulin resistance. Another recent study showed a positive correlation between AIP and serum TSH levels in SCH group [21]. In a study published in 2021, no significant association was found between TSH and HOMA levels [22].

Table 1. Laboratory data of patient subgroups

	Control (n = 123)	Euthyroid (n = 94)	Subclinical hypothyroidism (n = 154)	Result
FPG (mg/dL)	80.42 ± 6.38 (65–100)	85.76 ± 7.94 (70–125)	84.20 ± 7.57 (64–110)	F = 16.07 P = 0.001
TG (mg/dL)	76.12 ± 34.16 (26–200)	111.63 ± 86.32 (34–537)	109.87 ± 71.54 (32–495)	F = 9.98 P = 0.001
CHOL (mg/dL)	157.59 ± 28.18 (96–243)	186.55 ± 38.72 (67–285)	170.70 ± 37.50 (96–296)	F = 14.10 P = 0.001
LDL (mg/dL)	91.34 ± 27.44 (34–191)	112.41 ± 30.73 (52–192)	100.85 ± 31.12 (38–204)	F = 12.36 P = 0.001
HDL (mg/dL)	54.01 ± 11.37 (32–92)	54.39 ± 14.98 (30–113)	50.72 ± 11.94 (26–81)	F = 2.14 P = 0.001
TSH (μIU/mL)	2.94 ± 11.30 (0.38–127)	2.53 ± 1.86 (0.31–16.9)	5.82 ± 1.73 (4.25–13.9)	F = 9.56 P = 0.001
T4 (ng/dL)	1.28 ± 0.15 (0.93–1.74)	1.28 ± 0.22 (0.61–1.76)	1.23 ± 0.63 (0.87–8.6)	F = 0.63 P = 0.001
antiTPO (IU/mL)	13.51 ± 4.42 (2.1–28)	143.30 ± 193.67 (0.24–86)	85.03 ± 142.84 (0.1–60)	KW = 33.36 P = 0.001
Insulin (μIU/mL)	7.52 ± 2.50 (1.71–12.75)	9.56 ± 4.73 (2.6–35.71)	10.16 ± 4.77 (3.47–30)	KW = 23.04 P = 0.001

Notes: FPG — fasting plasma glucose; TG — triglyceride; CHOL — cholesterol; LDL — low density lipoprotein; HDL — high density lipoprotein; TSH — thyroid-stimulating hormone; T4 — thyroxine; antiTPO — anti-thyroid peroxidase.

Table 2. HOMA, QUICKI, AIP results of subgroups

	Control (n = 123)	Euthyroid (n = 94)	Subclinical hypothyroidism (n = 154)	Result
HOMA	1.49 ± 0.51 (0.324–2.50)	2.04 ± 1.05 (0.449–7.32)	2.13 ± 1.11 (0.69–7.56)	F = 17.42 P = 0.001
QUICKI	0.11 ± 0.03 (0.068–0.27)	0.09 ± 0.03 (0.027–0.22)	0.09 ± 0.03 (0.0312–0.18)	F = 11.81 P = 0.001
AIP	0.03 ± 0.00 (0.019–0.06)	0.03 ± 0.01 (0.014–0.07)	0.04 ± 0.01 (0.0216–0.09)	F = 5.31 P = 0.006

Notes: HOMA — Homeostasis Model Assessment; QUICKI — The quantitative insulin sensitivity check index; AIP — Atherogenic Index of Plasma.

Table 3. The correlation coefficients between the variables in the control group

		FPG	TG	CHOL	LDL	HDL	TSH	T4	TPO	AIP	HOMA	QUICKI	BMI
FPG (mg/dL)	R	1	0.192	-0.011	-0.011	-0.032	-0.008	0.024	-0.096	0.081	0.253	-0.092	0.020
	p		0.043	0.910	0.903	0.780	0.929	0.791	0.296	0.497	0.005	0.311	0.824
TG (mg/dL)	R		1	0.285	0.378	-0.388	-0.034	-0.198	-0.011	0.686	0.193	-0.184	0.340
	p			0.004	0.000	0.001	0.720	0.038	0.910	0.000	0.043	0.053	0.000
CHOL (mg/dL)	R			1	0.897	0.236	0.083	-0.088	-0.006	-0.076	-0.203	0.155	0.175
	p				0.000	0.038	0.395	0.371	0.953	0.525	0.037	0.114	0.073
LDL (mg/dL)	R				1	-0.141	0.119	-0.068	-0.031	0.243	-0.114	0.092	0.249
	p					0.223	0.207	0.469	0.744	0.042	0.225	0.330	0.007
HDL (mg/dL)	R					1	-0.119	-0.110	-0.064	-0.894	-0.160	0.186	-0.145
	p						0.300	0.336	0.581	0.000	0.162	0.104	0.205
TSH (μIU/mL)	R						1	0.260	0.041	0.087	-0.091	0.075	-0.057
	p							0.004	0.657	0.466	0.319	0.408	0.528
T4 (ng/dL)	R							1	0.173	-0.028	-0.034	0.055	-0.164
	p								0.058	0.818	0.708	0.546	0.070
TPO (IU/mL)	R								1	0.049	0.012	-0.022	0.315
	p									0.683	0.898	0.814	0.000
AIP	R									1	0.189	-0.217	0.243
	p										0.111	0.067	0.040
HOMA	R										1	-0.909	0.142
	p											0.000	0.118
QUICKI	R											1	-0.156
	p												0.085
BMI (kg/m ²)	R												1
	p												
		FPG	TG	CHOL	LDL	HDL	TSH	T4	TPO	AIP	HOMA	QUICKI	BMI

Notes: FPG — Fasting plasma glucose; TG — Triglyceride; CHOL — Cholesterol; LDL — Low density lipoprotein; HDL — High density lipoprotein; TSH — thyroid-stimulating hormone; T4 — thyroxine; TPO — anti-thyroid peroxidase; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance; QUICKI — The quantitative insulin sensitivity check index; AIP — Atherogenic Index of Plasma; BMI — Body Mass Index.

Table 4. The correlation coefficients between the variables in the subclinical hypothyroidism group

		FPG	TG	CHOL	LDL	HDL	TSH	T4	TPO	AIP	HOMA	QUICKI	BMI
FPG (mg/dL)	R	1	0.239	0.000	0.095	-0.272	-0.045	-0.065	-0.036	0.225	0.464	-0.261	0.242
	P		0.005	0.997	0.270	0.007	0.579	0.425	0.672	0.027	0.000	0.001	0.003
TG (mg/dL)	R		1	0.365	0.298	-0.549	0.028	-0.015	-0.004	0.812	0.313	-0.235	0.309
	P			0.000	0.000	0.000	0.749	0.860	0.964	0.000	0.000	0.006	0.000
CHOL (mg/dL)	R			1	0.936	0.083	-0.171	-0.075	0.076	0.108	0.059	-0.020	0.279
	P				0.000	0.446	0.089	0.458	0.459	0.325	0.560	0.842	0.005
LDL (mg/dL)	R				1	-0.009	-0.101	-0.068	-0.005	0.097	0.023	0.043	0.252
	P					0.926	0.240	0.431	0.958	0.346	0.793	0.620	0.003
HDL (mg/dL)	R					1	0.050	-0.048	-0.035	-0.897	-0.253	0.249	-0.337
	P						0.624	0.637	0.737	0.000	0.011	0.013	0.001
TSH (μIU/mL)	R						1	-0.063	0.170	-0.039	-0.083	-0.016	-0.011
	P							0.441	0.052	0.702	0.304	0.848	0.897
T4 (ng/dL)	R							1	-0.046	0.049	0.057	-0.093	-0.053
	P								0.588	0.630	0.481	0.250	0.510
TPO (IU/mL)	R								1	0.018	-0.066	0.022	-0.045
	P									0.865	0.434	0.792	0.592
AIP	R									1	0.274	-0.251	0.322
	P										0.007	0.013	0.001
HOMA	R										1	-0.855	0.184
	P											0.000	0.022
QUICKI	R											1	-0.198
	P												0.014
BMI (kg/m ²)	R												1
	P												
		FPG	TG	CHOL	LDL	HDL	TSH	T4	TPO	AIP	HOMA	QUICKI	BMI

Notes: FPG — Fasting plasma glucose; TG — Triglyceride; CHOL — Cholesterol; LDL — Low density lipoprotein; HDL — High density lipoprotein; TSH — thyroid-stimulating hormone; T4 — thyroxine; TPO — anti-thyroid peroxidase, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance; QUICKI — The quantitative insulin sensitivity check index; AIP — Atherogen Index of Plasma; BMI — Body Mass Index.

Table 5. The correlation coefficients between the variables in the euthyroid group

	FPG	TG	CHOL	LDL	HDL	TSH	T4	TPO	AIP	HOMA	QUICKI	BMI
FPG (mg/dL)	R	1	0.262	0.162	0.107	-0.087	0.005	-0.126	-0.046	0.410	-0.303	0.066
	p		0.038	0.134	0.444	0.407	0.962	0.233	0.745	0.000	0.003	0.525
TG (mg/dL)	R	1	0.394	0.299	-0.288	-0.016	-0.143	0.197	0.634	0.409	-0.341	0.211
	P		0.001	0.005	0.036	0.886	0.182	0.070	0.000	0.000	0.001	0.049
CHOL (mg/dL)	R		1	0.833	0.173	0.000	-0.220	-0.008	0.056	0.226	-0.202	0.133
	P			0.000	0.233	0.999	0.083	0.950	0.703	0.075	0.113	0.298
LDL (mg/dL)	R			1	-0.188	-0.093	-0.216	0.037	0.271	0.235	-0.166	0.207
	P				0.182	0.394	0.044	0.738	0.052	0.029	0.125	0.054
HDL (mg/dL)	R				1	0.192	-0.153	-0.102	-0.857	-0.256	0.329	-0.351
	P					0.168	0.275	0.471	0.000	0.065	0.016	0.010
TSH (μIU/mL)	R					1	-0.291	-0.099	-0.186	0.153	-0.028	-0.134
	P						0.004	0.353	0.182	0.141	0.789	0.199
T4 (ng/dL)	R						1	0.079	0.058	-0.048	-0.053	0.115
	P							0.455	0.682	0.645	0.613	0.269
TPO (IU/mL)	R							1	0.113	0.301	-0.269	0.154
	P								0.427	0.004	0.010	0.145
AIP	R								1	0.387	-0.465	0.404
	P									0.004	0.000	0.003
HOMA	R									1	-0.846	0.254
	P										0.000	0.013
QUICKI	R										1	-0.208
	P											0.044
BMI (kg/m ²)	R											1
	P											
	FPG	TG	CHOL	LDL	HDL	TSH	T4	TPO	AIP	HOMA	QUICKI	BMI

Notes: FPG — Fasting plasma glucose; TG — Triglyceride; CHOL — Cholesterol; LDL — Low density lipoprotein; HDL — High density lipoprotein; TSH — thyroid-stimulating hormone; T4 — thyroxine; TPO — anti-thyroid peroxidase; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance; QUICKI — The quantitative insulin sensitivity check index; AIP — Atherogenic Index of Plasma; BMI — Body Mass Index.

B. Upadya et al. [23] studied with 20 hypothyroid and 20 SCH patients and concluded that TSH and cholesterol levels were correlated in SCH group while TSH and HOMA was not. Also in both groups HOMA and cholesterol, LDL, VLDL, triglyceride levels were correlated but HDL not. In contrast to this study we found negative correlation between HDL, AIP and HOMA, besides positive correlation between HDL and QUICKI in both groups.

J. Liu et al. [24], based on their study with 1402 non-obese euthyroid autoimmune thyroiditis patients, concluded that anti-TPO levels are associated with HOMA and levothyroxine treatment can reduce the risk of atherosclerosis, especially in patients with high anti-TPO titers. Another study with 164 non-diabetic euthyroid patients showed similar results [25]. In a study conducted in Turkey; FPG, serum cholesterol and HOMA levels were found significantly higher in euthyroid patients with thyroid antibodies than antibody negative healthy controls [26]. Similar to this studies, we found a positive correlation between TPO, AIP and HOMA in euthyroid patients, in addition to negative correlation between TPO and QUICKI.

G. Brenta et al. [27] suggested that increase in atherogenic LDL may be due to decrease in hepatic lipase activity because of high TSH level. Although levothyroxine treatment has not alter the plasma lipid levels in general group, there was a remarkable decrease in patients with TSH > 12 μ IU/mL. As can be interpreted similar, we found negative correlation between fT_4 and LDL levels in euthyroid group.

Conclusion

This study found significantly elevated insulin resistance and cholesterol levels in SCH patients, so we hypothesized that SCH is also a risk factor for insulin resistance disorders such as cardiovascular diseases and metabolic syndrome. As a consequence, lipid metabolism defects and insulin resistance should be screened and treated in SCH patients. Thanks to the strong and significant correlation between HOMA and QUICKI in our study, we suggest the combined use of HOMA and QUICKI in these patients. Further and large-scale studies are needed to evaluate the relationship of HOMA, QUICKI, AIP, and BMI in detecting insulin resistance in SCH patients.

References

1. Parretti H., Okosieme O., Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *Br. J. Gen. Pract.* 2016 Oct. 66(651). 538-40. doi: 10.3399/bjgp16X687493. PMID: 27688516. PMCID: PMC5033303.
2. Bembien D.A., Winn P., Hamm R.M., Morgan L., Davis A., Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *J. Fam. Pract.* 1994 Jun. 38(6). 577-82. PMID: 8195731.
3. Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H., Monzani F., Peeters R.P., Razvi S., Wemeau J.L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2013 Dec. 2(4). 215-28. doi: 10.1159/000356507. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24783053. PMCID: PMC3923601.
4. Moller D.E., Flier J.S. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.* 1991 Sep 26. 325(13). 938-48. doi: 10.1056/NEJM199109263251307.
5. Archer A.E., Von Schulze A.T., Geiger P.C. Exercise, heat shock proteins and insulin resistance. *Philos. Trans. R. Soc. B.* 2018 Jan 19. 373(1738). 20160529. doi: 10.1098/rstb.2016.0529. PMID: 29203714. PMCID: PMC5717529
6. Buchanan T.A., Watanabe R.M., Xiang A.H. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Nov. 95(11). 4874-6. doi: 10.1210/jc.2010-2167. PMID: 21051585. PMCID: PMC2968734.
7. Godini A., Ghasemi A., Zahediasl S. The Possible Mechanisms of the Impaired Insulin Secretion in Hypothyroid Rats. *PLoS One.* 2015 Jul 1. 10(7). e0131198. doi: 10.1371/journal.pone.0131198.
8. Luna-Vazquez F., Cruz-Lumbreras R., Rodríguez-Castelán J. et al. Association between the serum concentration of triiodothyronine with components of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and diet in euthyroid post-menopausal women without and with metabolic syndrome. *Springerplus.* 2014 May 24. 3. 266. doi: 10.1186/2193-1801-3-266.
9. Ortega E., Koska J., Pannaciuilli N., Bunt J.C., Krakoff J. Free triiodothyronine plasma concentrations are positively associated with insulin secretion in euthyroid individuals. *Eur. J. Endocrinol.* 2008 Feb. 158(2). 217-21. doi: 10.1530/EJE-07-0592. PMID: 18230829. PMCID: PMC2408760.
10. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I., Moris D., Bakoyiannis C. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo.* 2020 Nov-Dec. 34(6). 3127-3136. doi: 10.21873/invivo.12147.
11. Chidakel A., Mentuccia D., Celi F.S. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid.* 2005 Aug. 15(8). 899-903. doi: 10.1089/thy.2005.15.899. PMID: 16131332.
12. Hsu W.H., Tseng C.W., Huang Y.T., Liang C.C., Lee M.Y., Chen S.C. Common Risk Factors in Relatives and Spouses of Patients with Type 2 Diabetes in Developing Prediabetes. *Healthcare (Basel).* 2021 Aug. 9(8). 1010. doi: 10.3390/healthcare9081010.
13. Fernández-Macias J.C., Ochoa-Martínez A.C., Varela-Silva J.A., Pérez-Maldonado I.N. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. *Arch. Med. Res.* 2019 Jul. 50(5). 285-294. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.08.009.
14. Weetman A.P., McGregor A.M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr. Rev.* 1994 Dec. 15(6). 788-830. doi: 10.1210/edrv-15-6-788.
15. Owecki M., Nikisch E., Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin. Belg.* 2006 Mar-Apr. 61(2). 69-73. doi: 10.1179/acb.2006.013.
16. Tuzcu A., Bahceci M., Gokalp D., Tuzun Y., Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr. J.* 2005 Feb. 52(1). 89-94. doi: 10.1507/endocrj.52.89.
17. Sengupta S., Jaseem T., Ambalavanan J., Hegde A. Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR 2) in Mild Subclinical Hypothyroid Subjects. *Indian J. Clin. Biochem.* 2018 Apr. 33(2). 214-217. doi: 10.1007/s12291-017-0647-4.
18. Al Sayed A., Al Ali N., Bo Abbas Y., Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr. J.* 2006 Oct. 53(5). 653-7. doi: 10.1507/endocrj.k06-018.
19. Aksoy N., Yeler M.T., Ayan N.N., Ozkeskin A., Ozkan Z., Serin N.O. Association between thyroid hormone levels and insulin resistance and body mass index. *Pak. J. Med. Sci.* 2015 Nov-Dec. 31(6). 1417-20. doi: 10.12669/pjms.316.7560.

20. Doğan H.O., Duman G.D. Assessment of the relationship between insulin resistance, atherogenic index of plasma and white blood cell count: A data mining study. *Cumhur. Med. J.* 2017. 39. 479-86. <https://doi.org/10.7197/223.v39i29491.316368>

21. Shankar M., Narasimhappa S. Subclinical Hypothyroidism (SH) and Atherogenic Index of Plasma (AIP) in Women: A Case-Control Study From a Tertiary Care Hospital in South India. *Cureus.* 2020 Sep 24. 12(9). e10636. doi: 10.7759/cureus.10636. PMID: 33123449. PMCID: PMC7584321.

22. Kazukauskienė N., Podlipskyte A., Varoneckas G., Mickuviene N. Insulin Resistance in Association with Thyroid Function, Psychoemotional State, and Cardiovascular Risk Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021 Mar 25. 18(7). 3388. doi: 10.3390/ijerph18073388. PMID: 33805872. PMCID: PMC8036436.

23. Mn S., Km S., Prashant A., Doddamani P., Sv S. Effect of insulin resistance in assessing the clinical outcome of clinical and subclinical hypothyroid patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015 Feb. 9(2). OC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/9754.5513. Epub 2015 Feb 1. PMID: 25859477. PMCID: PMC4378759.

24. Liu J., Duan Y., Fu J., Wang G. Association Between Thyroid Hormones, Thyroid Antibodies, and Cardiometabolic Fac-

tors in Non-Obese Individuals With Normal Thyroid Function. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018 Apr 5. 9. 130. doi: 10.3389/fendo.2018.00130. PMID: 29674996. PMCID: PMC5895644.

25. Blaslov K., Gajski D., Vucelić V., Gačina P., Mirošević G., Marinković J., Vrkljan M., Rotim K. The association of subclinical insulin resistance with thyroid autoimmunity in euthyroid individuals. *Acta Clin. Croat.* 2020 Dec. 59(4). 696-702. doi: 10.20471/acc.2020.59.04.16. PMID: 34285440. PMCID: PMC8253084.

26. Cengiz H., Demirci T., Varim C., Tamer A. The effect of Thyroid Autoimmunity on Dyslipidemia in patients with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis. *Pak. J. Med. Sci.* 2021 Sep-Oct. 37(5). 1365-1370. doi: 10.12669/pjms.37.5.3883. PMID: 34475913. PMCID: PMC8377896.

27. Brenta G., Berg G., Arias P., Zago V., Schnitman M., Muzio M.L., Sinay I., Schreier L. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T(4) treatment. *Thyroid.* 2007 May. 17(5). 453-60. doi: 10.1089/thy.2006.0302.

Отримано/Received 30.12.2021

Рецензовано/Revised 20.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2022 ■

Information about authors

Kasim Okan, MD, Research Assistant, Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey; e-mail: kasimokan55@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9743-4336>

Mehmet Sencan, MD, Professor, Department of Hematology, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey; e-mail: msencan@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-1459-3906>
Gulhan Duman, MD, Ass. Professor, Department of Endocrinology and Metabolic Disorders, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey; e-mail: gulcavlak@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4057-5701>

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

Kasim Okan¹, Mehmet Sencan², Gulhan Duman²

¹ Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

² Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

Зв'язок між рівнями гормонів щитоподібної залози, інсулінорезистентністю та індексом маси тіла в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом

Резюме. *Актуальність і мета дослідження.* Гіпотиреоз — поширене захворювання щитоподібної залози, із домінуванням серед жінок. У загальній популяції його поширеність становить 2–5 %, тоді як у жінок цей показник у 10 разів вищий, ніж у чоловіків. Інсулінорезистентність, одна з найбільш обговорюваних проблем, розглядається як неадекватна відповідь на дію інсуліну в периферичних тканинах, незважаючи на нормальну секреторну функцію клітин острівців підшлункової залози. У цьому дослідженні ми проаналізували взаємозв'язок між рівнями гормонів щитоподібної залози, індексом маси тіла та інсулінорезистентністю, розрахованою за допомогою гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-IR), кількісного індексу перевірки чутливості до інсуліну (QUICKI) та індексу атерогенності плазми в осіб із субклінічним гіпотиреозом на тлі замісної терапії левотироксину. *Матеріали та методи.* Клінічні та лабораторні дані приблизно 14 000 пацієнтів віком від 18 до 60 років були ретроспективно оцінені. Після застосування критеріїв виключення до дослідження було включено 371 відповідну особу. Усі особи розділені на три групи за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ). Група 1 — це еутиреодні пацієнти із рівнем ТТГ 0,27–4,2 мкМО/мл, які отримують лікування левотироксину. Група 2 — пацієнти із субклінічним гіпотиреозом із рівнем ТТГ від 4,2 до 10 мкМО/мл. Група 3 — здорова контрольна група з рівнем ТТГ 0,27–4,2 мкМО/мл. *Результати.* Група пацієнтів у стані еутиреозу мала найвищий ІМТ ($25,66 \pm 3,36$ кг/м²).

З іншого боку, ІМТ був вищим у групі осіб із субклінічним гіпотиреозом ($24,040 \pm 3,8436$ кг/м²), ніж у контрольній групі ($22,48 \pm 2,74$ кг/м²) ($p < 0,05$). Рівні глюкози плазми натще, тригліцеридів сироватки, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та інсуліну були значно вищими в групах пацієнтів у стані еутиреозу та з субклінічним гіпотиреозом ($p < 0,05$). Примітно, що рівні загального холестерину, ЛПНЩ і АТ-ТПО були вищими в групі пацієнтів із гіпотиреозом у стані компенсації ($p < 0,05$). З іншого боку, не було різниці між цими пацієнтами та особами із субклінічним гіпотиреозом. **Висновки.** У дослідженні встановлено вірогідно підвищений рівень резистентності до інсуліну та рівень холестерину в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Тому ми припустили, що субклінічний гіпотиреоз також є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності, серцево-судинних захворювань та метаболічного синдрому. Тому показники ліпідограми та інсулінорезистентності слід враховувати при лікуванні осіб із субклінічним гіпотиреозом. Враховуючи встановлену в дослідженні вагому кореляцію між НОМА та QUICKI, ми пропонуємо комбіноване використання індексів НОМА та QUICKI в цих пацієнтів. Потрібні подальші широкомасштабні дослідження для оцінки взаємозв'язку НОМА, QUICKI та ІМТ у виявленні резистентності до інсуліну в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; рівень гормонів щитоподібної залози; інсулінорезистентність; індекс маси тіла

Камінський О.В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології
Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Біомаркери йодного дефіциту, методи його профілактики та лікування

Резюме. Оглядова стаття присвячена питанню йодного дефіциту (ЙД), який є дуже поширеним в країнах світу і призводить до значної кількості проблем зі здоров'ям, включаючи психічні, розумові, тиреоїдні та нетиреоїдні в усіх вікових групах. На сьогодні в більшості країн запровадження йодної профілактики призвело того, що понад 60 % територій поборолі ЙД, однак єдина категорія населення навіть у цих країнах, яка ще має такий дефіцит, — вагітні та жінки, які годують груддю. На цей час Україна провалила програми забезпечення населення достатньою кількістю йоду, національні наукові дослідження цієї проблеми не проводяться декілька десятиліть, тому з 2021 р. на мапах йодного статусу Україна вже значиться як «біла пляма». Йодна профілактика стає особистою проблемою для населення нашої держави, кожен мешканець, який хоче бути здоровим і мати здорове потомство, повинен самостійно цим займатися. Оптимальним шляхом подолання йододефіцитної патології є щоденне вживання комбінації йоду, селену в рекомендованих ВООЗ і вітаміну D в індивідуальних дозах, постійно протягом усього року, з періодичним лабораторним контролем рівнів ТТГ (маркер функції щитоподібної залози (ЩЗ), у тому числі скринінговий), тиреоглобуліну (індивідуальний маркер йодного дефіциту) та вітаміну D (маркер його достатності, що визначає стан кістково-м'язової та паратиреоїдної систем). Низка досліджень показує, що застосування надмірних доз йоду може збільшувати розвиток патології ЩЗ, однак не всі вони мають бездоганний дизайн, який враховує інші чинники такої патології. Сьогодні в Україні існує препарат, що містить комбінацію йоду (150 мкг) і селену (75 мкг) для дорослих осіб. Таке безпечне співвідношення у рекомендованих дозах для віку понад 12 років є найбільш оптимальним для профілактики і лікування йододефіцитної патології та станів. Препарат добре зарекомендував себе, є популярним серед лікарів і пацієнтів. Його одночасне та довготривале застосування з препаратами вітаміну D в індивідуальних дозах протягом років з періодичним моніторингом лабораторних показників і ультразвуковим дослідженням ЩЗ дозволяє досягти в більшості випадків зазначених медичних цілей.

Ключові слова: йодний дефіцит; біомаркери; профілактика; лікування

Вступ

Сьогодні, як і раніше, ендокринна патологія є дуже поширеною. Це пояснюється перш за все наявністю генетичної схильності до неї у більшості людей («сплячі», тобто неактивовані, гени), особливо у жінок, що реалізується через вплив значної кількості чинників зовнішнього середовища, починаючи від харчування, нестачі/незбалансованості мікро- та макроелементів, вітамінів, закінчуючи хімізацією і опроміненням

(електромагнітним, радіаційним). На більшість цих негативних факторів ми не маємо змоги впливати, однак харчування та поповнення мікро-/макроелементів є досяжним для всього населення. Понад 100 років відомо про існування йодного дефіциту (ЙД), за цей час більшість країн світу вже вирішили цю проблему завдяки впровадженню примусової йодизації продуктів харчування. На жаль, на територіях України, Росії та деяких інших країн колишнього Радянського Союзу не

використовують таку можливість профілактики йододефіцитних станів, хоча у Білорусі, Грузії та Казахстані частково подолали такий дефіцит. Поруч з дефіцитом йоду завжди має місце нестача селену, який є його синергістом, тобто помічником.

До 1990 р. лише кілька країн — Швейцарія, деякі Скандинавські країни, Австралія, США та Канада мали повністю достатнє йодне забезпечення. У США та Канаді досягнутий нормальний рівень споживання йоду, хоча за результатами останніх досліджень у вагітних жінок у США відзначається легкий йодний дефіцит, на що спрямовані профілактичні заходи. При повторних дослідженнях у 1999–2005 рр. у Польщі було встановлено, що застосування масової йодної профілактики призвело до значного зниження поширеності зоба з 40 до 6 % [1].

Йодний дефіцит

У 2001 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила термін «йодний дефіцит», який поєднує всі патологічні стани, що розвиваються в результаті дефіциту йоду в харчуванні, але вони можуть бути усунені завдяки нормальному споживанню йоду [2].

Навіть легкий або помірний ЙД може погіршити когнітивну (пізнавальну) функцію у будь-якому віці, що продовжує впливати на велику популяцію українців та обумовлює, як показують окремі дослідження, зниження бальної оцінки коефіцієнту інтелекту (IQ)

та порушення шкільного та студентського навчання, а також багато інших розладів здоров'я. ЙД залишається основною глобальною загрозою здоров'ю та розвитку, оскільки він є найпоширенішою причиною психічних розладів, яким можна запобігти, у всьому світі [3]. Особливо вразливі вагітні жінки та маленькі діти. Інакше можна сказати: «Йод = інтелект», який можливо втратити в будь-якому віці через ЙД або зберегти за умови щоденного споживання йоду в рекомендованих дозах.

Споживання йоду матір'ю необхідне як матері, так і дитині, тому що навіть легкий дефіцит йоду може призвести до зниження когнітивного (розумового) розвитку дитини. Підвищена потреба в йоді під час вагітності змусила ВООЗ рекомендувати збільшити споживання йоду вагітним жінкам з 150 до 250 мкг.

ЙД справляє численні несприятливі впливи на дуже велику кількість фізіологічних процесів у всіх вікових і статевих верствах населення, від первинного запліднення до старості (табл. 1). ЙД має великі негативні наслідки для росту і розвитку людини через недостатнє вироблення активованих форм гормонів щитоподібної залози (ЩЗ).

ЙД збільшує численні несприятливі впливи на дуже велику кількість фізіологічних процесів у всіх вікових і статевих верствах населення, від первинного запліднення до старості (табл. 1). ЙД має великі негативні наслідки для росту і розвитку людини через недостатнє вироблення активованих форм гормонів щитоподібної залози (ЩЗ).

ЙД збільшує численні несприятливі впливи на дуже велику кількість фізіологічних процесів у всіх вікових і статевих верствах населення, від первинного запліднення до старості (табл. 1). ЙД має великі негативні наслідки для росту і розвитку людини через недостатнє вироблення активованих форм гормонів щитоподібної залози (ЩЗ).

ЙД збільшує численні несприятливі впливи на дуже велику кількість фізіологічних процесів у всіх вікових і статевих верствах населення, від первинного запліднення до старості (табл. 1). ЙД має великі негативні наслідки для росту і розвитку людини через недостатнє вироблення активованих форм гормонів щитоподібної залози (ЩЗ).

Серйозний ЙД під час вагітності може спровокувати мертвородження, спонтанні аборти та вроджені аномалії (косоокість, глухонімоту, вади нервової системи та серця).

Щоденна потреба людини у цьому мікроелементі залежить від віку та фізіологічного стану і становить, за даними ВООЗ [5], у середньому розрахунку на рік:

- 90 мкг/день — для дітей віком до 5 років;
- 120 мкг/день — для дітей від 5 до 12 років;
- 150 мкг/день — для дітей з 12 років та дорослих;
- 250 мкг/день — для вагітних і жінок, що годують груддю.

Принциповим питанням є щоденне вживання йоду в адекватній кількості протягом усього року та життя в цілому, оскільки він майже весь виводиться з організму за 3 дні із сечею і не накопичується. Тому оцінка йодурії не є точною, оскільки відображає йодний статус за три останні дні, у той час як тиреоглобулін віддзеркалює йодний статус за останні 6–12 місяців.

Йодування солі та інших харчових продуктів (борошна, молока і м'яса через годування худоби) є найпростішою, дешевою та ефективною стратегією про-

Таблиця 1. Розлади, пов'язані з дефіцитом йоду

Період життя	Потенційні порушення
Плід	<ul style="list-style-type: none"> — Мимовільні аборти; — мертвородження; — підвищена перинатальна смертність; — аномалії розвитку; — ендемічний кретинізм; — шизофренія (реалізована у дорослому віці; +75 %)
Новонароджені	<ul style="list-style-type: none"> — Гіпотиреоз (явний або субклінічний); — неонатальний зоб; — косоокість; — глухота; — пороки серця; — пороки розвитку нервової системи
Діти та підлітки	<ul style="list-style-type: none"> — Ендемічний зоб; — вузловий зоб; — гіпотиреоз (субклінічний); — порушення фізичного і статевого розвитку; — низькорослість; — підвищення загальної захворюваності; — порушення розумового розвитку; — зниження пізнавальної функції (когнітивний дисонанс)
Дорослі	<ul style="list-style-type: none"> — Зоб; — вузловий зоб; — гіпотиреоз (субклінічний); — гіпертиреоз; — токсична аденома ЩЗ; — зниження інтелекту; — зниження репродуктивної функції

філактики йододефіцитних станів, що застосовується у світі. Програми йодування солі зараз впроваджені в багатьох країнах світу, і, за оцінками, дві третини населення світу (71 %) отримують йодовану сіль, що містить йодид або йодат калію — найдоступніші форми йоду для засвоєння ЩЗ.

У 2005 році Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію, яка закликала країни-члени регулярно відстежувати у себе ситуацію з йодом [6].

Експертами ВООЗ, ЮНІСЕФ та Iodine Global Network створена глобальна база даних щодо поширеності йододефіцитних захворювань (рис. 1) [7]. Для цього були використані відомості про вміст йоду в сечі — найбільш адекватний епідеміологічний (тобто науковий) індикатор вживання йоду населенням у цілому. Дані були отримані з національних і субнаціональних досліджень, проведених у різних країнах світу з 1993 по 2020 р. [7]. Згідно з цими даними, більшість країн СНД та частина Європи залишаються найбільшою зоною дефіциту йоду, включаючи Україну (рис. 1). За останнє десятиріччя кількість країн світу, де вже немає ЙД, збільшилась з 67 до 112, якщо не брати до уваги вагітних жінок, що показано у 121 національному та 31 субнаціональному дослідженні. Ці дослідження показують, що саме у вагітних жінок продовжує існувати ЙД, навіть у США та Великобританії, де поборили такий дефіцит.

В Україні до регіонів з тяжким дефіцитом йоду та максимальними ризиками розвитку йододефіцитних захворювань традиційно відносять Волинську, Закар-

патську, Івано-Франківську, Львівську, Рівненську, Тернопільську та Чернівецьку області. На іншій території України, у тому числі Київської, Харківської, Полтавської, Одеської, Дніпропетровської областей, повсюдно існує помірний або легкий йодний дефіцит. За середніми оцінками ВООЗ, кожний українець вживає близько 90 мкг йоду щоденно протягом року замість 150 мкг, які є рекомендованими. Останнє загальнонаціональне українське дослідження щодо вживання населенням харчових мікронутрієнтів було проведене у 2002 р. На сьогодні нових досліджень не було проведено, тому ВООЗ з 2021 р. уже вважає, що по Україні будь-які дані відсутні (біле поле на мапі) (рис. 1). До останнього часу Україна була територією з наявністю доказового йодного дефіциту, зараз — «біла пляма» на карті Європи.

Біомаркери йодного дефіциту

Упродовж останніх 30–40 років змінювалась парадигма визначення достатності йоду та інших мікроелементів у пацієнтів. До маркерів йодного дефіциту, за критеріями ВООЗ, у 2021 р. відносять йодурію, рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у новонароджених, частоту зоба і концентрацію тиреоглобуліну (ТГ) у сироватці крові (табл. 2) [7].

Здатність людини виробляти достатній рівень гормонів ЩЗ залежить від запасів йоду, а також селену, вітаміну D та інших речовин, накопичених і підтримуваних протягом всього року. Оскільки понад 90 % йоду

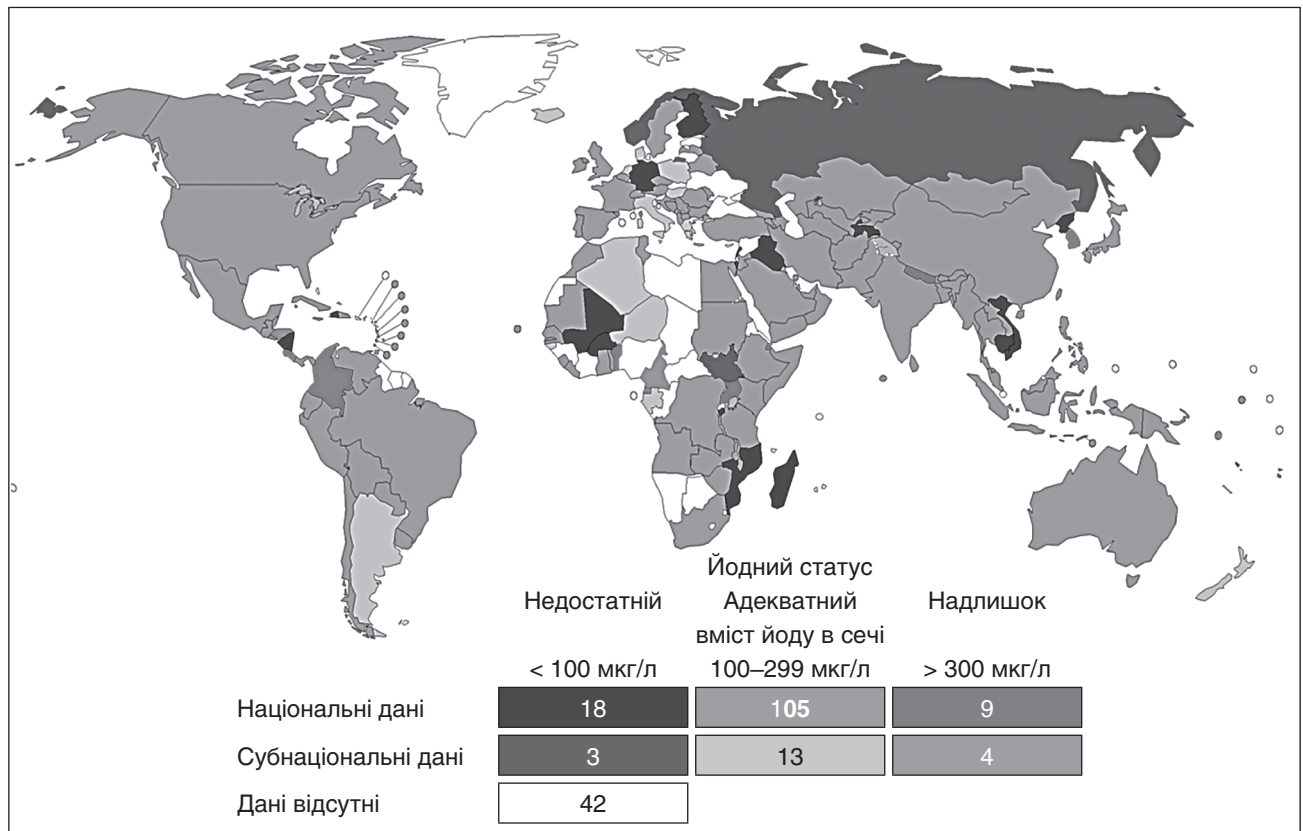


Рисунок 1. Глобальна система показників йодного забезпечення у 2021 р.

Споживання йоду в загальній популяції, оцінене за медіаною концентрації йоду в сечі у дітей шкільного віку. Дослідження, проведені у 2005–2020 рр. Україна — біле поле на мапі 2021 р. (<https://www.ign.org>)

секретується із сечею, таке визначення є біомаркером недавнього (близько трьох діб) споживання йоду великими групами людей, що регламентовано ВООЗ (епідеміологічні критерії оцінки йодного харчування в популяції на основі медіанного рівня йоду у сечі [8, 9]). Завдяки одночасному (за 1–2 дні) визначенню концентрації йоду у сечі мешканців однієї місцевості судять про їх забезпеченість йодом (табл. 3) або про ефективність використання йодованої солі населенням. Це дослідження є суто науковим, використовується в епідеміологічних дослідженнях із залученням великої кількості населення, за даними Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2017 р., воно не рекомендоване для індивідуальної оцінки достатності йоду (рекомендація АТА № 4, 2017) [9]. Показник йодурії змінюється швидко — кожні 2–3 дні.

Тиреоглобулін

Для індивідуальної оцінки споживання йоду пацієнтами використовується інший біомаркер йододефіциту — тиреоглобулін, який був визнаний ще у рекомендаціях ВООЗ 1994 р. та на цей час використовується в більшості наукових досліджень. Він дозволяє

оцінювати довготривале споживання йоду упродовж 6–12 місяців, змінюється дуже повільно.

Тиреоглобулін — водорозчинний глікопротеїн колоїду ЩЗ, що містить йод. Його молекулярна маса становить 660 КДа. ТГ є білковою матрицею, у якій синтезуються тиреоїдні гормони. Приблизно 70 % ТГ складається з однакових субодиниць, інші 30 % структурно гомологічні ацетилхолінстеразі, що має важливе значення для секреції T_3 і T_4 .

Блок ТГ у незначній кількості можна виявити у крові всіх здорових людей. ЙД призводить до підвищення його рівня у сироватці крові, що виявляють у пацієнтів з дифузним нетоксичним (спорадичним) або вузловим зобом, а тиреоглобулін у цьому випадку відображає йодне забезпечення при харчуванні протягом місяців або років. Це контрастує з концентрацією йоду в сечі, яка більш швидко (але короткостроково) оцінює споживання йоду. Вимірювання ТГ у дітей шкільного віку в сироватці крові або методом сухих плям є чутливим індикатором йодного статусу в популяції (епідеміологічне дослідження) і може використовуватися для моніторингу покращення функції щитоподібної залози після поповнення йоду [7–11].

Таблиця 2. Індикатори йодного статусу населення (ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІДД, 2007–2021)

Індикатор (одиниці)	Вікова група	Переваги	Недоліки	Додаток
Середня концентрація йоду в сечі, мг/л	Діти шкільного віку, дорослі і вагітні жінки	— Зразки сечі легко отримати — Відносно низька вартість — Зовнішня програма перевірки якості на місці	— Не корисно для індивідуальної оцінки — Оцінює споживаний йоду тільки за минулі декілька днів — У лабораторній практиці треба уникати забруднення — Для досить великого числа зразків треба використовувати різні ступені гідратації	
Виявлення зоба при пальпації, %	Діти шкільного віку	— Просте і швидке скринінгове дослідження — Не вимагає ніякого спеціального устаткування	— Низькі специфічність і чутливість з причини високої ймовірності похибки дослідника — Слабо відповідає вживанню йоду	
Виявлення зоба при УЗД, %	Діти шкільного віку	— Точніше, ніж пальпація — Результат залежить від вживання йоду, функції ЩЗ, віку, площини поверхні тіла	— Вимагає дорогого устаткування й електрики — Оператор потребує спеціального навчання — Тільки частково відповідає змінам у споживанні йоду	
Рівень ТТГ у крові, мМОд/л	Новонароджені	— Характеризує функцію ЩЗ — Мінімальні витрати, якщо налагоджені скринінгові програми профілактики вродженого гіпотиреозу на місцях — Просте зберігання результатів на фільтрувальному папері	— Даремний при використанні йоду як антисептика — Вимагає стандартизації — Потребує уколу для отримання крові не пізніше 48 годин після народження	Частота ТТГ вище за 5 мМОд/л менше ніж у 3 % обстежених вказує на достатність йоду у населення
Рівень ТГ у крові, мг/л	Діти шкільного віку, дорослі	— Просте зберігання результатів на фільтрувальному папері — Міжнародний довідковий діапазон — Вимірює покращення функції ЩЗ у межах декількох місяців після поповнення йоду	— Дороге імунологічне обстеження — Стандартний довідковий матеріал доступний, але потребує підтвердження	Інтервал для достатності йоду у дітей становить 4–40 нг/мл

Вчені та практичні лікарі мислять різними категоріями: перші використовують йодурію в наукових епідеміологічних дослідженнях у великих групах населення 1 раз на 10 років, другі оцінюють індивідуальну достатність йоду в пацієнта шляхом визначення тиреоглобуліну у динаміці 1–2 рази на рік, слідкуючи за ефективністю лікувальних або профілактичних заходів.

Референтний інтервал для визначення концентрації тиреоглобуліну у сироватці крові пацієнтів, які вживають достатню кількість йоду, за критеріями ВООЗ становить 4–10 нг/мл (табл. 4). У популяційному дослідженні 2016 р. (Clin. Endocrinol. 2016. 85(3)) вказується, що ТГ є чутливим маркером споживання йоду.

За зазначеними критеріями ВООЗ йодний дефіцит за рівнем тиреоглобуліну розділяють на легкий (10–19,9 нг/мл), помірний (середній, 20–39,9 нг/мл) та тяжкий (від 40 нг/мл та більше) (табл. 4). Хоча оцінка йодурії показує індекс споживання йоду населенням, отримане його значення відображає нещодавнє спо-

живання з їжею, однак йодурія не є корисним методом для визначення довгострокового йодного статусу людини [12].

Сьогодні в епідеміологічних та наукових дослідженнях часто використовують стандартну методику ВООЗ з визначення рівня тиреоглобуліну на сухому паперовому носії (DBS Tg). Цей тест стабільно зберігається при температурі –20 °С протягом до одного року. Встановлено міжнародний референтний діапазон цієї методики визначення кількості ТГ для дітей віком 5–14 років для моніторингу йодного забезпечення. Референтний інтервал DBS Tg для дітей шкільного віку з достатньою кількістю йоду становить 4–40 мкг/л.

Таким чином, визначення ТГ у сироватці є більш точним методом, цей показник вимірюється за діапазонами до 10, 10–19, 20–39 та більше 40 нг/мл, використовується індивідуально або у наукових дослідженнях, у той час як менш точний і менш дорогий метод визначення ТГ на сухому паперовому носії (у межах

Таблиця 3. Граничні значення концентрації йоду для суспільного здоров'я в різних цільових групах, за йодурією в епідеміологічних дослідженнях (ВООЗ, 2013–2021*)

Індикатор	Концентрація	Прийом йоду	Йодний статус
Дефіцит йоду вимірюється медіаною концентрації йоду в сечі (мкг/л) у дітей шкільного віку (≥ 6 років)	< 20	Недостатній	Тяжкий дефіцит
	20–49	Недостатній	Помірний дефіцит
	50–99	Недостатній	Легкий дефіцит
	100–199	Адекватний	Достатнє йодне забезпечення
	200–299	Більше ніж достатній	У цих групах населення може становити невеликий ризик більше ніж достатнього споживання йоду
	≥ 300	Надмірний	Ризик несприятливих наслідків для здоров'я (наприклад, йодіндукований гіпертиреоз або аутоімунне захворювання ЩЗ)
Дефіцит йоду вимірюється медіаною концентрації йоду в сечі (мкг/л) у вагітних жінок	< 150	Недостатній	
	150–249	Адекватний	
	250–499	Більше ніж необхідно	
	≥ 500	Надмірний	
Дефіцит йоду вимірюється медіаною концентрації йоду в сечі (мкг/л) у жінок, які годують груддю, і дітей віком до двох років	< 100	Недостатній	
	≥ 100	Адекватний	

Примітка: * — сайт ВООЗ, 2021 р.: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/iodine-deficiency>

Таблиця 4. Критерії тяжкості зобної ендемії (ВООЗ, 1994) [9, 10]

Критерії	Ступінь тяжкості			
	Норма	Легкий	Помірний (середній)	Тяжкий
Загальна частка зоба, %	Менше за 5	5–19,9	20–29,9	> 30
Частота об'єму ЩЗ понад 97 перцентилів, %	Менше за 5	5–19,9	20–29,9	> 30
Медіана екскреції йоду із сечею, мкг/л	Більше за 100	50–90	20–49	< 20
Медіана концентрації тиреоглобуліну у сироватці крові, нг/мл	Менше за 10	10–19,9	20–39,9	> 40
Частота ТТГ у крові понад 5 мМОд/л, %	Менше за 3	3–19,9	120–39,9	> 40

4–40 мкг/л) застосовують у неонатальному скринінгу та в епідеміологічних дослідженнях. Йодурію досліджують лише в епідеміологічних дослідженнях.

Методи усунення дефіциту йоду

Найпростішим методом усунення нестачі йоду в організмі є поповнення через продукти харчування, які містять достатню його кількість, або через штучне збагачення. Найдешевшим є запровадження примусового застосування йодованої солі серед всіх мешканців країни завдяки забороні продажу нейодованої. Це найбільш ефективний засіб профілактики наслідків ЙД, який схвалено ВООЗ та іншими науковими організаціями, що дозволило досягти такої мети в більшості країн світу, окрім України, Росії та інших країн колишнього СРСР.

Фізіологічно необхідна мінімальна кількість вживання йоду з їжею та водою вказана у табл. 5, становить близько 150 мкг/день у середньому на рік для дорослих осіб віком від 12 років, для дітей доза трохи нижча, а для вагітних та жінок, які годують груддю, трохи вища.

Це дозволяє уникнути негараздів, пов'язаних з нестачею йоду (табл. 5).

Слід мати на увазі, що йод майже неможливо накопичити у токсичних дозах у йододефіцитних регіонах протягом тривалого часу, він швидко секретується, через 2–3 дні спостерігаються лише його залишки. Це потребує його поповнення щодня, без перерв. Рекомендованими безпечними дозами йоду вважаються сумарні надходження в середньому на рік в Європі до 500 мкг/день, за рекомендаціями ВООЗ — до 1000 мкг/день, а в Австралії — до 2000 мкг/день. Хронічне надходження більшого дозування може викликати йодизм та асоційовані ризики, що зазвичай пов'язано з вживанням антиаритмічних препаратів, йодних контрастів або розчину Люголя. Слід пам'ятати, що у людей, як у всіх ссавців, еволюційно є значна стійкість до надлишку йоду та низька — до нестачі йоду.

Риба та ракоподібні морського походження, морські водорості та морські овочі є найбагатшими харчовими джерелами йоду [12]. Однак у багатьох країнах,

Таблиця 5. Фізіологічна потреба організму людини у йоді та рекомендовані дози його вживання

Категорія населення	Вікова група	Вживання йоду, мкг/добу	
Середня кількість вживання йоду населенням України			
Мешканці України вживають	Діти	25–50	
	Підлітки	30–60	
	Дорослі	50–80	
Рекомендації щодо необхідних фізіологічних доз йоду			
Дорослі	Американська тиреоїдна асоціація	150 (100–250)	
	Європейська тиреоїдна асоціація	Див. критерії ВООЗ	
	ВООЗ* (> 12 років)	150	
	Інститут медицини США (> 14 років)		
Вагітні	ВООЗ*	250	
	Інститут медицини США	220	
Матері, які годують груддю	ВООЗ*	250	
	Інститут медицини США	290	
Діти	ВООЗ*	0–59 місяців	90
		6–12 років	120
		9–13 років	120
	Інститут медицини США	0–6 місяців	110
		7–12 місяців	130
		1–8 років	90
Безпечні дози сумарного добового вживання протягом року			
Населення	Європа	До 500	
	ВООЗ	До 1000	
	США	До 1000	
	Для вагітних жінок (США)	До 500	
	Японія	До 1500	
	Австралія	До 2000	
Дози йоду, які шкодять та викликають розвиток йодіндукованої патології ЩЗ		Понад 1100	

Примітка: * — ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІДД, 2007 [2, 5].

зокрема в Північній Європі та Австралії, молочні продукти, включаючи молоко, сир, йогурт та яйця, є основним джерелом, особливо там, де морепродукти через їх вартість або доступність можуть не мати щоденної переваги [12]. Використання йодованої кухонної солі є обов'язковим в одних країнах і майже повністю відсутнім в інших, наприклад у Великобританії, Ірландії. У країнах, де програмами йодування солі не вдалося досягти 80% охоплення населення, ВООЗ рекомендує приймати дозовані добавки йоду всім вагітним жінкам і немовлятам віком до двох років [12].

Важливим зауваженням про харчування, що повинно бути враховано, є заборона вживання риби та морепродуктів вагітними жінками та матерями, які годують груддю, оскільки ці продукти містять важкі метали в незначній кількості: морська риба та морепродукти — ртуть, а річна — свинець, що є критичним для плода і немовляти, хоча майже не впливає на здоров'я дорослих осіб.

Автоімунний тиреоїдит, який ще називають хронічним лімфоцитарним або тиреоїдитом Хашимото, є частиною спектра хронічних автоімунних захворювань ЩЗ і патогенетично пов'язаний з різними порушеннями її функції, перш за все стійким гіпотиреозом, супроводжується підвищенням рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази та антитіл до тиреоглобуліну і лімфоцитарною інфільтрацією. У сучасних дослідженнях та публікаціях показано, що є три принципові сполуки, які дозволяють ЩЗ повноцінно виконувати свої функції, — це йод, селен та вітамін D. Без цих речовин у більшості пацієнтів з генетичною схильністю гарантовано розвинеться гіпотиреоз, гіпертиреоз, вузловий зоб або автоімунний тиреоїдит, особливо коли відзначається їх змішаний дефіцит, що характерно для країн Північної півкулі (Європи). Як вже було зазначено вище, у людей еволюційно є значна стійкість до надлишку йоду та низька — до нестачі йоду, а ЙД завжди супроводжується нестачею селену. Тому важливо комбінувати заходи з поповнення йоду з селеном і вітаміном D, які регулюють діяльність імунної системи та автоімунітету. На цей час не існує жодної міжнародної рекомендації, що обмежує застосування таблетованих препаратів йоду у населення, яке мешкає на йододефіцитних територіях та має низку захворювань ЩЗ, у тому числі гіпертиреоз.

На всій території Європи застосовують йодовану сіль, без обмежень для пацієнтів з автоімунною або іншою тиреоїдною патологією. Існуючі регламентуючі документи підкреслюють, що йодну профілактику слід проводити щодоби безперервно в разі проживання в місцевості, де існує дефіцит мікронутрієнтів.

На сьогодні низка досліджень показує, що застосування надмірних доз йоду може збільшувати розвиток патології ЩЗ, однак не всі вони мають бездоганний дизайн, який враховує інші чинники такої патології. Інші наукові дослідження, навпаки, показують зменшення частоти тиреоїдної патології, раку шлунка і грудення залоз, психічних захворювань завдяки запровадженню йодної профілактики в адекватних дозах. Одночасне вживання йоду, селену і вітаміну D потенційно збільшує ефективність та безпечність такого лікування. Де-

кілька досліджень чітко показали кореляцію між рівнем вітаміну D і автоімунітетом ЩЗ.

Сьогодні в Україні існує препарат, що містить комбінацію йоду (150 мкг) і селену (75 мкг) («ЙоСен», виробник «ОМНІФАРМА») для дорослих осіб. Таке безпечне співвідношення у рекомендованих дозах 4для віку понад 12 років є найбільш оптимальним для профілактики і лікування йододефіцитної патології та станів. Препарат добре зарекомендував себе, є популярним серед лікарів і пацієнтів. Його одночасне та довготривале застосування з препаратами вітаміну D в індивідуальних дозах протягом років з періодичним моніторингом лабораторних показників і ультразвуковим дослідженням ЩЗ дозволяє досягти в більшості випадків зазначених медичних цілей.

Висновки

Таким чином, йодний дефіцит, який є дуже поширеним у країнах світу, особливо у Європі, призводить до значної кількості проблем зі здоров'ям, включаючи психічні, розумові, тиреоїдні та нетиреоїдні в усіх вікових групах. На сьогодні в більшості країн запровадження йодної профілактики призвело того, що понад 60 % території поборолі ЙД, однак єдина категорія населення навіть в цих країнах, яка ще має такий дефіцит, — вагітні та жінки, які годують груддю. На цей час Україна провалила програми забезпечення населення достатньою кількістю йоду, національні наукові дослідження цієї проблеми не проводяться декілька десятиліть, тому з 2021 р. на мапах йодного статусу Україна вже значиться як «біла пляма».

Тобто йодна профілактика стає особистою проблемою для населення нашої держави, кожен мешканець, який хоче бути здоровим і мати здорове потомство, повинен самостійно цим займатися. Оптимальним шляхом подолання йододефіцитної патології є щоденне вживання комбінації йоду, селену в рекомендованих ВООЗ і вітаміну D в індивідуальних дозах, постійно протягом всього року, з періодичним лабораторним контролем рівнів ТТГ (маркер функції ЩЗ, у тому числі скринінговий), тиреоглобуліну (індивідуальний маркер йодного дефіциту) та вітаміну D (маркер його достатності, що визначає стан кістково-м'язової та паратиреоїдної систем).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Baczyk M., Ruchala M., Pisarek M., Pietz L., Wrotkowska E., Wojewoda-Korbelak M., Dziubandowska A., Gembicki M., Sowiński J. Iodine prophylaxis in children population on the Wielkopolska Region area from year 1992 to 2005. *Endokrynol. Pol.* 2006 Mar-Apr. 57(2). 110-5. PMID: 16773584.
2. WHO, UNICEF, ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination.* Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001. 230 p.
3. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine deficiency disorders. *Lancet.* 2008 Oct 4. 372(9645). 1251-62. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61005-3. PMID: 18676011.

4. Zimmermann M.B. Salt iodization halves risk of thyrotoxicosis in Denmark. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019 Nov. 15(11). 632-633. doi: 10.1038/s41574-019-0261-z. PMID: 31492922.
5. WHO, UNICEF, ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. 3rd ed. Geneva: WHO, 2007. 108 p.
6. Resolution WHO. WHA58.24. Sustaining the elimination of iodine deficiency disorders. In: *Fifty-eighth World Health Assembly, Geneva, 25 May 2005*. Geneva: WHO, 2005. P. 744-750.
7. WHO, UNICEF, ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers*. Third edition. World Health Organization, 2007. 98 p.
8. Andersson M., Karumbunathan V., Zimmermann M.B. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J. Nutr.* 2012 Apr. 142(4). 744-50. doi: 10.3945/jn.111.149393.
9. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A., Laurberg P., Lazarus J.H. et al. *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. *Thyroid.* 2017 Mar. 27(3). 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
10. WHO/ICCIDD/UNICEF. *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994. 66 p.
11. Zimmermann M.B., Aeberli I., Andersson M., Assey V., Yorg J.A., Jooste P., Jukić T., Kartono D. et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Mar. 98(3). 1271-80. doi: 10.1210/jc.2012-3952. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23345097.
12. Smyth P.P.A. Iodine, Seaweed, and the Thyroid. *Eur. Thyroid J.* 2021 Apr. 10(2). 101-108. doi: 10.1159/000512971. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33981614; PMCID: PMC8077470.

Отримано/Received 05.01.2022

Рецензовано/Revised 17.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.01.2022 ■

Information about author

Oleksiy V. Kaminskyi, MD, PhD, DSc, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6692-2137>

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

O.V. Kaminsky

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Biomarkers of iodine deficiency, methods of its prevention and treatment

Abstract. The review article focuses on the issue of iodine deficiency, which is very common in the world and leads to a significant number of health problems, including mental, intellectual, thyroid, and non-thyroid in all age groups. Today, in most countries, the introduction of iodine prevention has resulted in more than 60 % of the population overcoming iodine deficiency disorders, but the only category of the population even in these countries that still has such a deficit is pregnant and breastfeeding women. At this time, Ukraine has failed programs to provide the population with sufficient iodine, national research on this problem has not been conducted for several decades, so since 2021, on the maps of iodine status, Ukraine is already listed as a "white spot". Therefore, iodine prevention is becoming a problem for the population of our country, every resident who wants to be healthy and have healthy offspring, must do it yourself. The best way to overcome iodine deficiency pathology is the daily use of a combination of iodine, selenium in WHO recommended and vitamin D in individual doses, constantly throughout the year with periodic

laboratory monitoring of TSH (a marker of thyroid function, including screening), thyroglobulin as an individual marker iodine deficiency, and vitamin D, a marker of wealth, which determines the state of the musculoskeletal and parathyroid systems. Several studies have shown that the use of excessive doses of iodine can increase the development of thyroid pathology, but not all of them have a perfect design that takes into account other factors of such pathology. Today in Ukraine, there is a drug that contains a combination of iodine (150 mcg) and selenium (75 mcg) for adults. This safe ratio in the recommended doses for people aged over 12 years is the most optimal for the prevention and treatment of iodine deficiency pathology and conditions, is well established, popular among physicians and patients. Its simultaneous and long-term use with vitamin D preparations in individual doses over the years with periodic monitoring of laboratory parameters and ultrasound examination of the thyroid gland allows achieving in most cases these medical goals and objectives.

Keywords: iodine deficiency; biomarkers; prevention; treatment

Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність

Резюме. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є завершальною стадією захворювань серцево-судинної системи і однією з основних причин смертності від серцево-судинних захворювань. ХСН розвивається у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, артеріальною гіпертензією, міокардитами, ендокардитами, перикардитами й іншими захворюваннями. Поширеність ХСН останніми роками невпинно зростає і становить близько 2 % дорослого населення. До числа чинників, що погіршують прогноз ХСН, відноситься цукровий діабет (ЦД). ЦД 2-го типу — незалежний чинник ризику розвитку серцевої недостатності (СН), а рівень глюкози плазми натщесерце і підвищення вмісту глікованого гемоглобіну А1с значуще пов'язані зі збільшенням небезпеки розвитку СН. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених сучасному стану проблеми ЦД і ХСН. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані з особливостями пошкодження міокарда при ЦД 2-го типу, ЦД як чинником ризику СН, субклінічними порушеннями міокарда у пацієнтів із ЦД, СН як чинником ризику ЦД; патофізіологічними особливостями ЦД і СН; класифікацією ХСН (згідно the New York Heart Association, the American College of Cardiology Foundation/the American Heart Association, the European Society of Cardiology); діагностикою ХСН із збереженою, зниженою та середнім рівнем фракції викиду лівого шлуночка; принципи патогенетичної терапії СН при ЦД, зокрема призначення лікарських препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II); сакубітрилу/валсартану; блокаторів бета-адренергічних рецепторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторів синусового вузла, інгібіторів натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу, діуретичних препаратів. Лікування пацієнта з ЦД і СН буде успішним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну і безпечну цукрознижувальну терапію, з одного боку, і метаболічно нейтральну фармакологічну терапію — з іншого.

Ключові слова: цукровий діабет; хронічна серцева недостатність; огляд

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є завершальною стадією захворювань серцево-судинної системи і однією з основних причин смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ). ХСН розвивається у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), артеріальною гіпертензією (АГ), міокардитами, ендокардитами, перикардитами й іншими захворюваннями. Поширеність ХСН останніми роками невпинно зростає і становить близько 2 % дорослого населення [1]. До числа чинників, що погіршують прогноз ХСН, відноситься цукровий діабет (ЦД) [2].

Цукровий діабет 2-го типу — незалежний чинник ризику розвитку серцевої недостатності (СН), а рівень глюкози плазми натщесерце і підвищення вмісту глі-

кованого гемоглобіну А1с (HbA1c) значуще пов'язані зі збільшенням небезпеки розвитку СН [3]. Повідомляється, що ЦД, незалежно від ХКС і АГ, значуще збільшує загрозу СН. Крім того, отримано дані про 16% зростання ризику розвитку СН при збільшенні HbA1c на 1 %. Небезпека приєднання СН в 4–5 разів вища у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами без нього. Повідомляється про підвищену загрозу розвитку СН у хворих на ЦД молодого віку та у жінок [4–6]. Важливо відзначити, що коефіцієнт ризику (HR) СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу в 2 рази вищий порівняно з особами без нього [7, 8]. Крім гіперглікемії, визначені й інші чинники небезпеки розвитку СН при ЦД: підвищений індекс маси тіла (ІМТ), більш літній вік, ХКС,

діабетична хронічна хвороба нирок (ДХН), протеїнурія, альбумінурія, тривалість перебігу ЦД [5].

Цукровий діабет, при безлічі макро- і мікроциркуляторних ускладнень, розглядається одночасно і як чинник небезпеки приєднання СН, і як чинник, що значно обтяжує її перебіг. Зокрема, ЦД 2-го типу серед етіологічних чинників ХСН поряд з хронічними обструктивними захворюваннями легень займає 3-тє — 4-тє місце [5, 9]. Метааналіз 21 дослідження із загальною кількістю хворих понад 1,1 млн осіб показав, що поєднання ЦД 2-го типу з ХКС, АГ і захворюваннями периферичних судин є статистично значущим чинником небезпеки розвитку в подальшому ХСН [1, 2]. Аналіз результатів обстеження 20 810 пацієнтів без діагностованого ЦД за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса та моделі виживаності Каплан — Меєра виявив значуще збільшення ризику приєднання ХСН в осіб з підвищеними значеннями препрандіальної глікемії навіть за відсутності ЦД [9]. Вивчення взаємозв'язку між контролем гіперглікемії і розвитком ХСН у хворих на ЦД, після врахування низки чинників, у тому числі віку, статі, АГ, ожиріння, вживання алкоголю, прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокуєнтів бета-адренергічних рецепторів (ББ), а також випадків інтрамурального інфаркту міокарда (ІМ), виявило, що приріст концентрації HbA1c на кожний 1 % сприяв збільшенню ризику ХСН на 8 %. Рівні HbA1c ≥ 10 % щодо значень HbA1c < 7 % характеризувалися збільшенням небезпеки розвитку ХСН в 1,56 раза [9].

Вивчення впливу ЦД на розвиток і перебіг ХСН показало, що у хворих на ЦД при ХСН відбуваються більш виражені, ніж при ХСН без ЦД, збільшення лівого шлуночка (ЛШ), товщини стінок і об'ємів камер, а також міокардіальний фіброз [10, 11]. ЦД пов'язаний з підвищеним вмістом триацилглицеринів у міокарді та печінці й порушеннями метаболізму міокарда. При ехокардіографії (ЕхоКГ) кількість епікардіального жиру, рівень триглицеридів, інсулінорезистентність (ІР) негативно корелювали зі швидкостями систолічної та діастолічної деформації, які були значно ослаблені у пацієнтів з ожирінням і ЦД 2-го типу [10, 11]. Крім того, вважається, що гіперінсулінемія внаслідок ІР безпосередньо сприяє гіпертрофії міокарда. Пригнічення гіперінсулінемії істотно знижує дисфункцію серця, зменшує гіпоксію міокарда. Аналогічним чином специфічне для кардіоміоцитів зниження експресії рецепторів інсуліну запобігає ішемії і гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), послаблює систолічну дисфункцію ЛШ (СДЛШ) [12].

Існують докази прямого зв'язку між перфузією міокардіальної тканини, постачанням кисню, доступністю енергетичного субстрату і функцією міокарда у пацієнтів з ЦД, що свідчить про мікроциркуляторне пошкодження як причину виникнення діабетичної кардіоміопатії (КМП) [10]. Зміни енергетичного метаболізму міокарда є центральними для дисфункції серця при ЦД, оскільки порушена функція мітохондрій і скорочувальна дисфункція спостерігаються у пацієнтів з ЦД, але не у «метаболічно здорових» пацієнтів з ожирінням на ранній стадії ІР [13].

Щодо безпосередньо питань етіопатогенезу досліджуваної коморбідності необхідно відзначити, що причинний зв'язок ЦД і ХСН взаємно спрямований. Зокрема, тривалий перебіг ЦД, потенціювання ендотеліальної дисфункції, дисліпопротеїнемії (ДЛП), гіперкоагуляції, а також безпосереднього впливу гіперглікемії на функцію і морфологію міокарда провокують дисфункцію міокарда і ХСН [4]. З іншого боку, ХСН, у результаті гіперперфузії органів і гіперактивації нейрогуморальних систем, патофізіологічних зрушень, що сприяють збільшенню концентрації глюкози в крові, може ускладнюватися розвитком ЦД [9]. ЦД та СН часто виникають одночасно, і кожна хвороба самостійно збільшує небезпеку розвитку іншої. Повідомляється, що у когортах хворих із СН, включаючи СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (СНзнижФВ ЛШ) і СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзберФВ ЛШ), поширеність ЦД коливається від 10 до 47 %, а за деякими повідомленнями, > 40 %. У пацієнтів із ЦД діапазон СН становить від 9 до 22 %, що в 4 рази перевищує загальну чисельність хворих із СН, а її поширеність ще вища у пацієнтів із ЦД ≥ 60 років [6, 14].

Особливості пошкодження міокарда при цукровому діабеті 2-го типу

Результати низки досліджень дозволяють стверджувати, що за наявності предіабету і/або ЦД розвивається субклінічне пошкодження міокарда. Зокрема, ЦД 2-го типу, навіть за відсутності АГ і ХКС, сприяє розвитку безсимптомної систолічної дисфункції ЛШ (БСДЛШ), а ЦД 2-го типу незалежно від АГ призводить до СДЛШ і/або діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ) [15]. Встановлений зв'язок між маркерами міокардіального стресу і запалення з раннім пошкодженням міокарда при ЦД 2-го типу і дебютом СН. Зокрема, результати дослідження ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) серед пацієнтів з ЦД без ССЗ продемонстрували, що ЦД 2-го типу асоціюється з більш високими рівнями високочутливого тропоніну Т, а отже, з розвитком раннього субклінічного пошкодження міокарда [16]. Таким чином, при ЦД 2-го типу розвиваються субклінічні пошкодження і дисфункція ЛШ, що не пов'язані з атеросклеротичним процесом, але асоційовані з виникненням СН [2, 6].

Цукровий діабет як чинник ризику серцевої недостатності

Обсерваційні дослідження постійно демонструють 2–4-кратний підвищений ризик СН у хворих на ЦД. Зокрема, результати Framingham Heart Study продемонстрували, що ЦД асоціювався з майже 2-кратним збільшенням небезпеки приєднання СН серед чоловіків та 4-кратним зростанням у жінок, навіть після корекції інших чинників серцево-судинного (СС) ризику. Аналіз результатів Heart and Soul Study, проведеного у пацієнтів з ХКС, показав, що ЦД поєднувався також з вищою скоригованою загрозою приєднання СН (HR 3,34 [95% довірчий інтервал (ДІ) 1,65–6,76]). Ризик СН, пов'язаний із ЦД, може бути навіть вищим у молодих дорослих пацієнтів та жінок [6].

ЦД також є важливим предиктором розвитку симптоматичної СН у пацієнтів з БСДЛШ. Крім того, незадовільний глікемічний контроль пов'язаний з більшою небезпекою розвитку СН; кожне збільшення HbA_{1c} на 1 % супроводжується зростанням ризику інцидентної СН на 8–36 %. Загроза інцидентної СН серед пацієнтів із ЦД зростає у зв'язку із старшим віком, ХКС, захворюваннями периферичних артерій, ДХН, ретинопатією, тривалістю ЦД, ожирінням, АГ та збільшенням вмісту N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) про-В типу (NT-proBNP) [17]. Крім того, у проспективному когортному дослідженні серед 18 084 осіб без ЦД, однак із високим ризиком ССЗ показано, що зростання рівня глюкози в плазмі крові натщесерце на 1 ммоль/л асоціюється з підвищеною небезпекою госпіталізації СН у 1,23 раза (95% ДІ 1,03–1,47). Аналогічним чином, дослідження ARIC продемонструвало, що збільшення вмісту HbA_{1c} супроводжується поступово зростаючим ризиком госпіталізації внаслідок розвитку СН у пацієнтів без ЦД або СН. Низка авторів вважає, що підвищення ймовірності інциденту СН та розвитку СДЛШ та ДДЛШ зумовлено резистентністю до інсуліну [6].

Субклінічні порушення міокарда у пацієнтів із цукровим діабетом

У пацієнтів з ЦД без симптоматичної СН, тим не менше, часто спостерігаються субклінічні порушення функціонально-структурного стану міокарда, які відповідають, згідно з класифікацією American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), стадії В СН [6]. Ці зміни включають СДЛШ, збільшення маси ЛШ (МЛШ), асоційоване з ЦД, збільшення відносної товщини стінки та розміру лівого передсердя (ЛП), ДДЛШ і зростання частки позаклітинного об'єму. Наявність кожного з цих відхилень пов'язана з підвищеним ризиком симптоматичної СН та смерті [6, 18].

Серцева недостатність як чинник ризику цукрового діабету

Відомо, що порушення метаболізму є невід'ємним компонентом у патофізіологічних механізмах СН, а ІР верифікується у 60 % хворих із СН [19]. У пацієнтів із СН спостерігаються висока ІР і підвищений ризик розвитку ЦД [20]. Серед хворих на СН без діагностованого ЦД, які брали участь у програмі CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) та EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) [21], частота приєднання ЦД становила відповідно 28 та 21 на 1000 людино-років, що серед загальної сукупності значно перевищувало показники у дорослих людей аналогічного віку (9,4–10,9 на 1000 людино-років для дорослих 45 років і старше). До предикторів інциденту ЦД серед пацієнтів із СН можна віднести збільшення ІМТ та окружності талії, паління в анамнезі, підвищений уміст глюкози або HbA_{1c}, більш високий систолічний АТ, більшу тривалість СН, терапію діуретиками та вищий функціональний клас ХСН (згідно з класифікацією New York Heart Association (NYHA)) [6, 19, 21].

Патофізіологічні особливості цукрового діабету і серцевої недостатності

ЦД шляхом впливу на системний, міокардіальний та клітинний механізми може сприяти розвитку структурних захворювань серця та приєднанню СН. ЦД зазвичай спричиняє морфологічні зміни серця та СН внаслідок ішемії/ІМ [2]. Гіперглікемія та гіперінсулінемія прискорюють атеросклероз шляхом проліферації та запалення клітин гладком'язових судин. ЦД також асоціюється з більш атерогенною ДЛП, при якій частинки холестерину ліпопротеїнів низької щільності є більш атерогенними; дисфункцією ендотелію, що сприяє адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, тромбозу, запаленню та вираженню атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях [22].

Зв'язок між ЦД і ССЗ відомий вже багато років, але вперше описаний Leyden et al. у 1881 р., який вважав, що СН є «частим і вираженим ускладненням цукрового діабету». Термін «діабетична кардіоміопатія» для диференціації з іншими видами кардіоміопатії запропонований S. Rubler et al. у 1972 р. після аналізу патологоанатомічних досліджень хворих на ЦД із ХСН, у яких ХКС та інші захворювання, що супроводжувались структурними змінами серця, а також АГ і зловживанням алкоголем, були виключені як можливі причини [4]. Діабетична КМП — це шлуночкова дисфункція, що спостерігається у хворих на ЦД, яка приєднується і/або прогресує незалежно від ХКС, захворювань клапанного апарату міокарда або АГ. Діабетична КМП також може спостерігатись у ~ 60 % нормотензивних пацієнтів з ЦД у вигляді псевдонормалізації діастолічної картини, що насправді є прогресуванням ДДЛШ, і характеризується проміжною стадією між порушенням релаксації та обмеженням наповнення зі зниженою скоротливістю міокарда та деформацією [23, 24].

Поступове збільшення жорсткості міокарда призводить до ДДЛШ, зниження напруги міокарда і розширення передсердь, що пов'язано зі збільшенням частоти випадків фібриляції передсердь у пацієнтів з ЦД [25]. Таким чином, ЦД сприяє розвитку дисфункції міокарда і ХСН шляхом розвитку і підтримки дисфункції ендотелію, ДЛП, гіперкоагуляції, а також безпосереднього впливу гіперглікемії на функціонально-морфологічний стан міокарда [5].

Візуалізаційні дослідження показали, що ГЛШ, яка, як вважають, спричинена ІР та гіперінсулінемією, є важливою характеристикою «діабетичного» серця [10]. ГЛШ спричиняє ДДЛШ — ранній функціональний прояв діабетичної КМП, що наявна у 40–75 % пацієнтів із ЦД. Гіперглікемія призводить до збільшення утворення кінцевих продуктів глікування (КПГ); КПГ викликають поперечні зв'язки в молекулах колагену, що сприяє посиленню фіброзу із збільшенням ригідності міокарда та порушенням релаксації ЛШ. Неадаптивний гомеостаз Ca²⁺ та ендоплазматичний ретикулярний стрес також можуть відігравати роль у фіброзі кардіоміоцитів та розвитку ДДЛШ. Нарешті, хронічна гіперглікемія сприяє активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що супро-

воджується гіперпродукцією ангіотензину II та альдостерону; спричиняє ГЛШ і фіброз серця та посилює ДДЛШ [26].

При ХСН серцевий м'яз нездатний адекватно скорочуватися, щоб відповісти на вимоги, зумовлені чинниками стресу. Міокард відповідає клітинною гіпертрофією і збільшеною МЛШ, а не проліферацією кардіоміоцитів, оскільки їх поділ у дорослих сповільнений [27]. Початкова адаптивна реакція включає чотири основні компенсаторні механізми:

- компенсаторне збільшення тиску наповнення і знижену здатність збільшувати ударний об'єм за законом Франка — Старлінга;

- зростання секреції катехоламінів, що призводить до збільшення скорочувальної здатності міокарда;

- гіпертрофію міокарда, що супроводжується збільшенням МЛШ;

- стимулювання РААС, яка шляхом сприяння затримці рідини і солей збільшує попереднє навантаження і тим самим скоротливість. На додаток до мобілізації РААС активуються інші системи, зокрема симпатична нервова система (СНС), натрійуретичні пептиди і аргінін-вазопресин.

У результаті серце стає недостатньо адаптованим до стресу, оскільки при ГЛШ відбувається розтягнення і послаблення функції ЛШ. Таким чином, хоча існує багато можливих першопричин ХСН, більшість проявів зумовлені розладами функцій ЛШ. Симптоми мають тенденцію до погіршення при СНзнизФВ ЛШ, СН із середнім рівнем ФВ ЛШ (СНсерФВ ЛШ), або навіть при СНзберФВ ЛШ, що пов'язане з порушеннями функціонального стану міокарда [28, 29].

«Діабетичне» серце, унаслідок погіршення утилізації глюкози, страждає від дефіциту енергії і, відповідно, більше залежить від стану метаболізму вільних жирних кислот (ВЖК). Надмірно високе окиснення жирних кислот супроводжується патофізіологічними змінами в енергетичному обміні та приєднанням серцевої дисфункції, що і спостерігається при діабетичній КМП. Підвищений рівень ВЖК спричинює накопичення ліпідів у кардіоміоцитах та ліпотоксичність, що сприяє ослабленню скорочувальної здатності міокарда ЛШ та можливості розвитку апоптозу кардіоміоцитів [30]. З патогенетичної точки зору розвиток і перебіг вищевказаних процесів визначаються двома механізмами, перший з яких — потенціювання процесів атеросклерозу з подальшим прогресуванням ішемії міокарда. Як другий механізм розвитку ХСН у хворих на ЦД розглядається безпосереднє ушкодження міокарда в результаті хронічної гіперглікемії. Ураження міокарда на тлі гіперглікемії опосередковане мікроангіопатією, порушеннями транспорту Ca^{2+} і метаболізму ВЖК [12].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця продемонструвала, що ІР та ЦД пов'язані зі значним збільшенням вмісту ліпідів у міокарді. Крім того, зростання продукції активних форм кисню в мітохондріях може пояснити зміни в регуляції метаболічних шляхів, запалення, посилення апоптозу та порушення метаболізму Ca^{2+} [22]. Результати нещодавніх досліджень дозволили додатково з'ясувати зв'язок між дисфункцією

мітохондрій із ГЛШ та фіброзом міокарда [13]. Крім того, аналіз тканини міокарда, отриманої у пацієнтів із ЦД на момент планової операції, виявив вищий рівень апоптозу. Нарешті, ЦД та ожиріння можуть охоплювати приблизно третину пацієнтів із СНзберФВ ЛШ, а результати останніх досліджень дозволяють припустити, що таких хворих можна розглядати як окрему патофізіологічну підгрупу із збільшеним об'ємом плазми, МЛШ, правого шлуночка (ПШ) та гіршою гемодинамікою, спричиненою фізичними навантаженнями [31].

Разом з тим патофізіологічні механізми взаємозв'язків СН і ЦД 2-го типу залишаються не цілком зрозумілими. Зокрема, часте поєднання ЦД, АГ і ХКС залишає дискусійним питання, у яких випадках ДДЛШ безпосередньо обумовлена глікометаболічними розладами, а в яких — спільним впливом цих захворювань. З клінічної точки зору даний факт обґрунтовує необхідність профілактики розвитку ХСН у хворих на ЦД, у тому числі й коморбідних станів [5]. Крім того, нейрогормональна активація, що спостерігається при СН, зокрема, підвищення рівня кортизолу і катехоламінів, збільшує рівень глюкози в крові; активація СНС стимулює глюконеогенез і глікогеноліз, збільшує синтез глюкози в печінці [11]. Іншими потенційними механізмами, що зв'язують СН і ЦД 2-го типу, є хронічне запалення низької інтенсивності в смугастих м'язах і жировій тканині, активація низки чинників, включаючи фактор некрозу пухлини альфа та інтерлейкіни тощо. Зміна передачі сигналу інсуліну в смугастих м'язах, печінці, жировій тканині, міокарді призводить до різних системних метаболічних порушень і може сприяти розвитку ЦД 2-го типу й посилювати пошкодження міокарда при СН [8, 32].

Класифікація хронічної серцевої недостатності

Існує декілька класифікацій СН: за стадіями, ЕхоКГ-фенотипами і функціональними класами. Американська класифікація СН включає чотири стадії: пацієнти з ЦД 2-го типу, які початково мають високий ризик розвитку СН, як мінімум відносяться до стадій А (структурні зміни серця і симптоми СН відсутні) або В (є структурні зміни серця, але симптоми СН відсутні) [28]. Це підтверджує дані про розвиток субклінічного пошкодження міокарда при ЦД 2-го типу і свідчить про необхідність первинної профілактики СН. Крім того, можливості сучасної ЕхоКГ, зокрема оцінка швидкості поздовжньої деформації і десинхронізації ЛШ за допомогою спекл-трекінг-ЕхоКГ, дозволяють виявляти більш ранні зміни систолічної функції ЛШ ще до появи явних структурних змін, які виявляються при стандартному ЕхоКГ-обстеженні [33, 34].

На сьогодні як у загальній популяції, так і серед пацієнтів з ЦД 2-го типу виділяється три ЕхоКГ-фенотипи СН: СНзнизФВ ЛШ, СНзберФВ ЛШ і СНсерФВ ЛШ [35]. З огляду на різні патофізіологічні механізми, що призводять до їх розвитку, а також на результати досліджень ефективності лікарських препаратів, зазначені фенотипи СН мають різне патофізіологічне походження [36]. Аналіз смертності у хворих на ЦД або з недіагностованим ЦД показав, що найбільша летальність спосте-

рігалася у пацієнтів з ЦД та ХСНзнизФВ ЛШ, потім — у хворих на ЦД і ХСНзберФВ ЛШ [1]. Кумулятивна частота випадків смерті та госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ЦД і СНзберФВ була аналогічною показникам у пацієнтів без ЦД, але із СНзнизФВ ЛШ [12].

СНзнизФВ ЛШ і СНзберФВ ЛШ відрізняються ремоделюванням ЛШ: перша асоціюється з прогресуючою дилатацією (ексцентрична гіпертрофія), а остання — з концентричною гіпертрофією серця або із звуженням отвору ЛШ [37]. До клінічного перебігу ХСН відносять багато симптомів, зокрема обмеження фізичного характеру і виражену хворобу серця. Останні вказані в системах класифікації American College of Cardiology Foundation/АНА (АССФ/АНА) і NYHA. При встановленні стадії за NYHA звертають увагу на функціональну здатність і симптоми пацієнтів; стадії є змінними і суб'єктивними; широко використовуються в клінічній практиці. Стадії за АССФ/АНА базуються на розвитку і прогресуванні симптомів і соматичного захворювання. Кожне прогресування стадії ХСН, згідно з класифікацією АССФ/АНА, пов'язане з підвищенням рівнів BNP і NT-proBNP й реєстрацією смертності

протягом п'яти років. У пацієнтів, у яких спостерігається перехід до вищої стадії згідно з класифікацією АССФ/АНА, зворотні процеси не відбуваються [28, 29].

В табл. 1 наведено функціональну класифікацію ХСН згідно з NYHA, яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності [28, 29].

У табл. 2 наведені критерії визначення ХСН згідно з АССФ/АНА [28].

У табл. 3 наведено класифікацію ХСН згідно з АССФ/АНА [28].

Класифікація ХСН згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (38)

Європейське товариство кардіологів (ESC) збільшило кількість варіантів (типів) серцевої недостатності [38]. При цьому основна термінологія, що використовується для їх визначення, базується на вимірюванні ФВ ЛШ. Пацієнти з ХСН мають широку розбіжність ФВ ЛШ:

— ХСН зі зниженою ФВ ЛШ — ХСНзнизФВ (ФВ ЛШ < 40 %);

Таблиця 1. Функціональна класифікація ХСН (NYHA) [29]

Функціональний клас	Характеристика
I	Обмеження фізичної активності відсутнє. Звичайна фізична активність не зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття
II	Невелике обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте звичайна фізична активність зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття
III	Істотне обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте фізична активність нижча за звичайну й зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття
IV	Неможливість будь-якої фізичної активності без виникнення дискомфорту. Можуть бути скарги у спокої. За будь-якої фізичної активності дискомфорт посилюється

Примітки: ХСН — хронічна серцева недостатність; NYHA — New York Heart Association.

Таблиця 2. Визначення ХСН (АССФ/АНА) [28]

Класифікація	ФВ (відсоток від нормальної)
ХСН зі зниженою ФВ ЛШ*	≤ 40
ХСН зі збереженою ФВ ЛШ**	≥ 50
ХСН із середньою ФВ ЛШ	40–49

Примітки: АССФ/АНА — American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; ХСН — хронічна серцева недостатність; ФВ — фракція викиду; ЛШ — лівий шлуночок; * — відома також під назвою «систолична ХСН»; ** — відома також під назвою «діастолічна ХСН».

Таблиця 3. Класифікація ХСН (АССФ/АНА) [28]

Стадії	Характеристика
Стадія А	Високий ризик ХСН, але без структурних змін серця чи симптомів ХСН. Стадія А не пов'язана з функціональною класифікацією ХСН згідно з класифікацією NYHA
Стадія В	Наявність структурного захворювання серця, але без ознак чи симптомів ХСН. Стадія В пов'язана з I функціональним класом згідно з класифікацією NYHA
Стадія С	Наявність структурного захворювання серця, але без попередніх чи поточних симптомів ХСН. Стадія С може бути пов'язана з будь-яким із чотирьох функціональних класів згідно з класифікацією NYHA, залежно від вказаних симптомів
Стадія D	Рефрактерна ХСН, що вимагає спеціалізованого втручання. Стадія D пов'язана з IV функціональним класом згідно з класифікацією NYHA

Примітки: ХСН — хронічна серцева недостатність; АССФ/АНА — American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; NYHA — New York Heart Association.

— ХСН з нормальною (збереженою) ФВ ЛШ — ХСНзберФВ (ФВ ЛШ $\geq 50\%$);

— ХСН із середнім рівнем ФВ ЛШ — ХСНсерФВ (ФВ ЛШ 40–49 %).

Розподіл пацієнтів із ХСН за ФВ ЛШ базується на тому, що причиною захворювання є різні етіологічні чинники, пацієнти відрізняються за демографічними показниками, супутньою патологією, відповіддю на терапію.

У табл. 4 наведені основні варіанти ХСН згідно з ESC [38].

В табл. 5 наведено класифікацію ХСН відповідно до показників ФВ ЛШ, тяжкості і стадій захворювання [39].

Діагностика

Зазвичай скарги хворих неспецифічні, а тому не допомагають диференціювати СН та інші стани [40]. Скарги й об'єктивні ознаки, зумовлені затримкою рідини, швидко минають на тлі діуретичної терапії. Такі об'єктивні ознаки, як підвищений тиск в яремних венах і зміщення верхівкового поштовху, більш специфічні, проте їх складніше виявити і вони мають гіршу відтворюваність [14, 41]. Симптоми СН особливо складно розпізнати й трактувати у разі ожиріння, в осіб літнього віку та пацієнтів із хронічними захворюваннями легенів. Порівняно з хворими старших вікових груп у більш молодих осіб СН часто відрізняється за етіологією, клінічною картиною та прогнозом [42, 43].

У пацієнта, що звернувся з об'єктивними та суб'єктивними симптомами СН до медичної установи (без екстрених показань), повинна бути проведена оцінка ймовірності СН [38, 39]:

— з урахуванням анамнезу (зокрема, наявності ХКС, АГ, прийому діуретиків), а також симптомів (зокрема, ортопноє), результатів фізикального обстеження (двобічні набряки гомілок, зміщення верхівкового поштовху вліво тощо), результатів ЕКГ у стані спокою;

— за відсутності цих критеріїв діагноз СН мало ймовірний, слід розглядати інші захворювання;

— у випадках відхилення від норми хоча б одного з показників необхідно виміряти рівень BNP/NT-proBNP;

— при підвищенні рівня NT-proBNP показане проведення ЕхоКГ.

Діагностика ХСНзберФВ ЛШ та ХСНсерФВ ЛШ [39]:

- наявність симптомів і/або ознак СН;
- збережена ФВ ЛШ (ФВ $\geq 50\%$ або 40–49 % для ХСНсерФВ ЛШ);
- підвищення рівня NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, BNP ≥ 35 пг/мл;
- об'єктивні докази наявності інших функціонально-структурних змін у серці, що спричиняють СН;
- у деяких випадках (коли діагноз не визначений) — підвищення тиску наповнення ЛШ за даними стрес-тесту або інвазивної оцінки.

Таблиця 4. Визначення основних варіантів хронічної серцевої недостатності [38]

Варіант ХСН	Критерії		
	1	2	3
ХСНзнижФВ ЛШ	Симптоми \pm ознаки*	ФВ ЛШ < 40 %	—
ХСНсерФВ ЛШ	Симптоми \pm ознаки*	ФВ ЛШ 40–49 %	1. Підвищений рівень BNP > 35 пг/мл і/або NT-proBNP > 125 пг/мл. 2. Хоча б один додатковий критерій: а) структурне захворювання серця (ГЛШ і/або збільшення ЛП; б) ДДЛШ
ХСНзберФВ ЛШ	Симптоми \pm ознаки*	ФВ ЛШ $\geq 50\%$	1. Підвищений рівень BNP > 35 пг/мл і/або NT-proBNP > 125 пг/мл. 2. Хоча б один додатковий критерій: а) структурне захворювання серця (ГЛШ і/або збільшення ЛП); б) ДДЛШ

Примітки: * — об'єктивні та суб'єктивні симптоми (на ранній стадії розвитку синдрому та на фоні прийому діуретиків симптоми можуть бути відсутніми): хрипи в легенях, двосторонні набряки гомілок, шуми в серці, розширення яремних вен, зміщений/розширений верхівковий поштовх; зміни на ЕКГ, насамперед фібриляція передсердь, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення реполяризації. ХСН — хронічна серцева недостатність, ХСНзнижФВ ЛШ — ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, ФВ — фракція викиду; ЛШ — лівий шлуночок; ХСНсерФВ ЛШ — ХСН із середнім рівнем ФВ ЛШ; BNP — мозковий натрійуретичний пептид, NT-proBNP — NT-фрагмент мозкового BNP, ГЛШ — гіпертрофія ЛШ; ЛП — ліве передсердя; ДДЛШ — діастолічна дисфункція ЛШ; ХСНзберФВ ЛШ — ХСН з нормальною (збереженою) ФВ ЛШ.

Таблиця 5. Класифікація ХСН відповідно до показників ФВ ЛШ, тяжкості та стадій захворювання [39]

Варіант (відповідно до ФВ ЛШ)	Знижена ФВ ЛШ (< 40 %, систолічна)
	Із середнім рівнем ФВ ЛШ (40–49 %)
	Збережена ФВ ЛШ ($\geq 50\%$, діастолічна)
Тяжкість	I–IV функціональний клас (за критеріями NYHA)
Стадії	I, IIA, IIB, III (М.Д. Стражеско і В.Х. Василенко) або стадії A, B, C, D (ACCF/AHA)

Примітки: ХСН — хронічна серцева недостатність; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; NYHA — New York Heart Association; ACCF/AHA — American College of Cardiology Foundation/American Heart Association.

Діагностика ХСНзберФВ ЛШ [39]

Діагноз ХСНзберФВ ЛШ більш складний, ніж ХСНзнижФВ ЛШ. У пацієнтів з ХСНзберФВ ЛШ зазвичай спостерігаються:

- нормальні розміри ЛШ;
- часто зустрічається потовщення стінок ЛШ і/або збільшення розмірів ЛП як ознака підвищеного тиску наповнення;
- у більшості хворих спостерігається ДДЛШ, яку розглядають як одну із причин ХСН у цих пацієнтів;
- однак для більшості хворих зі ХСНзнижФВ ЛШ також характерна ДДЛШ і навпаки — незначна СДЛШ присутня у деяких пацієнтів ХСНзберФВ ЛШ.

Діагностика ХСНсерФВ ЛШ [38, 39]:

- ФВ ЛШ 40–49 % — інший фенотип на відміну від ФВ ЛШ > 50 %;
- у більшості хворих із ХСНсерФВ ЛШ первинно спостерігається незначна СДЛШ, однак також є ознаки ДДЛШ, відповідно — структурні зміни, зумовлені захворюванням (ГЛШ, збільшення ЛП), підвищений рівень BNP/NT-proBNP;
- потенційно інші ефекти лікування;
- виділення ХСНсерФВ ЛШ в окрему групу — стимул для вивчення клінічної характеристики, патофізіології та лікування даної когорти пацієнтів. Осіб

із ФВ ЛШ 40–49 % — близько 10–20 % всієї популяції хворих із ХСН.

Електрокардіографія

Усім пацієнтам з ХСН рекомендується проведення 12-канальної ЕКГ з оцінкою серцевого ритму, частоти серцевих скорочень (ЧСС), морфології і тривалості QRS, наявності порушень передсердно-шлуночкової і внутрішньошлуночкової провідності (блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса), рубцевих змін у міокарді, ГЛШ. Діагноз ХСН мало ймовірний за наявності абсолютно нормальної ЕКГ [44].

Ехокардіографія

- ЕхоКГ рекомендується проводити [44]:
- усім хворим з підозрою на СН. Мета: оцінка структури і функції серця, підтвердження діагнозу і встановлення фенотипу СН;
- пацієнтам з уже встановленим діагнозом. Мета: оцінка стану клапанного апарату серця, функції ПШ і тиску в легеневій артерії; виявлення осіб з порушеннями клапанного апарату серця, яким показана хірургічна/інвазивна корекція;
- хворим при плануванні та проведенні втручань/лікування з потенційним кардіотоксичним впливом. Мета: оцінка структури і функції серця.

Таблиця 6. Найбільш типові патологічні ЕхоКГ-зміни при ХСН та їх клінічна оцінка [43]

Показник	Патологічне відхилення	Трактування
ФВ ЛШ	Зниження (< 40 %)	СДЛШ
Сегментарний рух стінок ЛШ	Акінез, гіпокінез, дискінез	ІМ, ішемія
КДР та об'єм ЛШ	Збільшення (розмір ≥ 60 мм, індекс КДО ≥ 97 мл/м ²)	Дилатація. Перевантаження об'ємом
КСР та об'єм ЛШ	Збільшення (розмір ≥ 45 мм, індекс КСО > 43 мл/м ²)	СН. Перевантаження об'ємом
Розмір ЛП	Збільшення (передньозадній розмір > 40 мм, індекс об'єму > 34 мл/м ²)	СДЛШ або ДДЛШ. Дисфункція мітрального клапана
Інтеграл швидкості викиду крові в аорту	Зменшення (< 15 см)	Зменшення УО
Структура та функція клапанів	Стеноз і/або недостатність	Ревматична чи неревматична вада. Може бути причиною СН
Максимальна швидкість регургітації на трикуспідальному клапані	Збільшення (> 3,4 м/с)	Підвищений систолічний тиск у ПШ
Систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця	Зменшення (< 16 мм)	СДПШ
Розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії	> 40 мм рт.ст.	Легенева гіпертензія
Нижня порожниста вена	Дилатація. Відсутність колабування на вдиху	Правосерцева недостатність, венозна гіпертензія
Стан перикарда	Випіт. Потовщення. Кальцифікація	Гідроперикард. Тампонада. Гострий або хронічний перикардит (у тому числі зумовлений системними захворюваннями сполучної тканини). Уремія. Метастази пухлин

Примітки: ЕхоКГ — ехокардіографія; ХСН — хронічна серцева недостатність; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; СДЛШ — систолічна дисфункція ЛШ; ЛШ — лівий шлуночок; ІМ — інфаркт міокарда; КДР — кінцево-діастолічний розмір; КДО — кінцево-діастолічний об'єм; КСР — кінцево-сistolічний розмір; КСО — кінцево-сistolічний об'єм; СН — серцева недостатність; ЛП — ліве передсердя; ДДЛШ — діастолічна дисфункція ЛШ; УО — ударний об'єм; ПШ — правий шлуночок.

Пацієнтам з ХСН для оцінки структури і функції серця рекомендується повторне проведення ЕхоКГ в таких клінічних ситуаціях:

— при погіршенні симптомів СН або після серйозного СС-ускладнення;

— хворим із СН, які отримували лікарські препарати з доведеною ефективністю в максимально переносимих дозах перед прийняттям рішення про застосування імплантованих пристроїв (електрокардіостимулятора, кардіовертера-дефібрилятора);

— пацієнтам, яким використовують втручання з потенційним кардіотоксичним ефектом.

Хворим, у яких якість ЕхоКГ виявилася незадовільною (візуалізація ендокарда ЛШ < 80 %), рекомендується проведення ЕхоКГ з використанням контрастних речовин, що дозволяє краще розглянути ендокард і точніше оцінити об'єм ЛШ [44]:

— пацієнтам з високим ризиком розвитку СН, особливо при використанні втручань з потенційним кардіотоксичним ефектом, рекомендована оцінка поздовжньої деформації міокарда ЛШ. Мета: виявлення субклінічних змін скоротливості ЛШ;

— хворим з ХСН і фібриляцією передсердь, яким планується відновлення синусового ритму, рекомендується проведення черезстравохідної ЕхоКГ. Мета: виключення тромбозу вушка ЛП.

ЕхоКГ з фізичним/фармакологічним навантаженням

Пацієнтам з ХСНзберФВ ЛШ і ХКС рекомендується проведення ЕхоКГ з фармакологічним навантаженням добутаміном. Мета: діагностика життєздатності міокарда при вирішенні питання про його ревазуляризацію [44].

У табл. 6 наведено найбільш типові патологічні ЕхоКГ-зміни при ХСН та їх клінічна оцінка [43].

Навантажувальні тести

Проведення навантажувальних тестів рекомендується для оцінки функціонального статусу й ефективності лікування. У рутинній клінічній практиці використовується тест з 6-хвилинною ходьбою.

Більш детально на питаннях діагностики, зокрема радіонуклідної діагностики, комп'ютерно-томографічної коронарографії, МРТ серця і магістральних судин, а також визначення діагностичних біомаркерів тощо ми зупинились в огляді «Діабетична кардіоміопатія: класифікація, інструментальні методи діагностики» [24].

Принципи патогенетичної терапії серцевої недостатності при цукровому діабеті

Лікарська терапія СН включає призначення препаратів, що зменшують її симптоми: сечогінних засобів, нітратів і дигоксину; препаратів тривалого призначення, що покращують виживаність: іАПФ, ББ, антагоністів рецепторів альдостерону (АМР) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) і/або інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину (ARNIs), інгібіторів натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу (SGLT2) і/або інгібіторів і_f-каналів синусового вузла

серця. Вибір препаратів для лікування СН залежить від її типу та індивідуальних характеристик пацієнта [45].

Основу патогенетичної терапії ХСН, у тому числі у хворих на ЦД, становлять іАПФ, БРА II і блокатори бета-адренергічних рецепторів. При ХСН II функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA до лікування додають АМР і діуретики. Результати PARADIGM-HF дозволяють рекомендувати ARNIs для оптимізації лікування хворих з ХСН II–IV ФК за NYHA замість інгібіторів АПФ/БРА. Залежно від клінічної ситуації цей набір препаратів доповнюють серцевими глікозидами й івабрадином у випадках непереносимості ББ або при обмеженнях в титруванні доз останніх [46].

Препарати, що впливають на РААС Інгібітори АПФ

Загальноприйнято, що іАПФ показані при ЦД 2-го типу та ХСН, оскільки доведено їх позитивний вплив на перебіг і прогноз захворювання. Переваги іАПФ/БРА в лікуванні СНзнизФВ ЛШ у пацієнтів з ЦД 2-го типу доведені і відображені в низці клінічних настанов [6, 29, 38]. Доцільність застосування іАПФ у хворих з ІР пояснюється активацією РААС на тлі гіперінсулінемії і гіперглікемії, а також спільними молекулярними шляхами передачі сигналів, що використовуються інсуліновою і ренін-ангіотензиною системами [45]. ІАПФ знижують ризики ІМ і смертності від усіх причин у пацієнтів з ЦД 2-го типу із СН [46]. Необхідно зауважити, що клінічна ефективність іАПФ у пацієнтів з ХСНзберФВ ЛШ не залежить від дози препарату, а подібна цільовій дозі й нижче останньої [47]. Результати, що стосуються поліпшення прогнозу при застосуванні БРА у хворих із СН, суперечливі внаслідок обмеженої кількості мультицентрових клінічних досліджень, які порівнювали БРА і плацебо [46]. БРА продемонстрували найкращий профіль безпеки порівняно з іАПФ; їх призначення супроводжувалось меншою частотою побічних ефектів і необхідністю відміни препарату. Однак фактичні результати не дозволяють рекомендувати використання БРА пацієнтам із СН і ЦД 2-го типу як препаратів першого вибору. Таким чином, застосування іАПФ або БРА (при протипоказаннях до іАПФ) як доведеної й ефективної терапії повинно рекомендуватись всім хворим на ЦД 2-го типу із ХСНзнизФВ ЛШ, у яких початково більш високі ризики захворюваності та смертності від СС-ускладнень порівняно з пацієнтами без ЦД [48, 49].

Блокатори рецепторів ангіотензину II

У міжнародних рекомендаціях з діагностики та лікування ХСН зазначено, що БРА повинні застосовуватися як альтернатива іАПФ (при їх непереносимості), а також в окремих випадках разом з іАПФ [29]. Проте певною мірою унікальні органопротективні властивості препаратів цієї групи, їх мінімальна метаболічна активність дозволили рекомендувати БРА поряд з іАПФ як препарати вибору при ДХН, ХСН на тлі ЦД 1-го і 2-го типів, а також при цереброваскулярних захворюваннях [46–48]. З практичної точки зору необхідно пам'ятати, що поєднання БРА й іАПФ слід уникати при ФВ ЛШ < 40 %, навіть якщо хворі некомпенсовані, незважаючи

на оптимальну терапію іАПФ у комбінації з ББ. Призначення іАПФ або БРА хворим на ЦД з метою запобігання приєднанню нефропатії потребує постійного контролю рівня K^+ та моніторингу функції нирок [48, 49].

Сакубітріл/валсартан

Сакубітріл/валсартан — комбінація валсартану (БРА), який сприяє зменшенню негативних ефектів гіперактивації РААС, та сакубітрилу (інгібітор не-прилізину), який збільшує рівні VNP, брадикініну, адреномодуліну, що перешкоджає вазоконстрикції, затримці Na^+ і ремодельованню. Повідомляється, що використання сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом у хворих на ЦД із СНзнизФВ ЛШ знижує смертність на 20 % [50]. Крім того, сакубітріл/валсартан виявляє ефективність незалежно від наявності в анамнезі предіабету і ЦД 2-го типу [51]. Застосування сакубітрилу/валсартану протягом трьох років спостереження призводило до більш тривалого зниження HbA1c порівняно із еналаприлом, а ініціація інсуліну була на 29 % нижче [49]. Отже, доцільно вважати, що сакубітріл/валсартан порівняно з іАПФ і БРА є найбільш ефективним в лікуванні СНзнизФВ ЛШ і ЦД 2-го типу [51]. Крім того, пригнічення РААС має специфічну дію в судинній мережі і нирках, зокрема знижує внутрішньоклубочковий тиск, покращує селективність клубочкового бар'єра, що знижує АТ і зменшує протеїнурію. Препарати, які пригнічують РААС і зменшують альбумінурію, здатні запобігти приєднанню і/або прогресуванню ДХН, СН і ССЗ [2, 46].

Блокатори бета-адренергічних рецепторів

Доведено, що серед лікарських засобів з групи ББ тільки карведилол, бісопролол і метопрололу сукцинат знижують захворюваність і смертність пацієнтів з ЦД 2-го типу і СНзнизФВ ЛШ. Переваги даних препаратів пояснюються мінімальним впливом на рівень глікемії і чутливість тканин до інсуліну [45]. Повідомляється, що використання карведилолу у пацієнтів з ЦД 2-го типу порівняно з іншими ББ є більш ефективним [52, 53]. Продемонстровано, що при застосуванні карведилолу та метопрололу у пацієнтів з ЦД 2-го типу або без нього спостерігалось однакове зниження смертності, однак при використанні карведилолу відзначалася менша частота вперше виявленого ЦД 2-го типу [47]. Крім того, використання метопрололу і бісопрололу не пов'язане зі збільшенням частоти будь-яких побічних ефектів у хворих на ЦД 2-го типу [2]. Відомості про негативний вплив застосування ББ у пацієнтів з ЦД 2-го типу із СНзнизФВ ЛШ висвітлені в низці досліджень і метааналізів [54, 55], однак не підтримані міжнародними клінічними рекомендаціями щодо лікування СН [49]. У цілому терапія ББ у пацієнтів із СНзнизФВ ЛШ та ЦД 2-го типу безпечна й ефективна, за винятком випадків, коли відсутні незаперечні докази необхідності їх застосування в конкретній клінічній ситуації [53, 55].

Отже, для лікування хворих із ХСНзнизФВ ЛШ, у тому числі з ЦД, на додаток до іАПФ або БРА повинні призначатись лікарські препарати із фармакологічної групи ББ. Основу доказової бази застосування ББ при

ХСН становлять три ключові дослідження — CIBISII, COPERNICUS і MERIT-HF, що охопили близько 9000 пацієнтів з помірною та тяжкою клінічною ХСН, рандомізованих на прийом плацебо або ББ (бісопрололу, карведилолу або метопрололу сукцинату CR/XL відповідно), а також SENIORS — з вивчення ефективності використання небіволулу в лікуванні хворих старше за 70 років [53–55].

Повідомляється, що при поєднанні ХСН і ЦД 2-го типу призначення ББ абсолютно показано. Усі позитивні властивості препаратів цього класу повністю зберігаються, незважаючи на стереотипну настороженість лікарів. Препаратом вибору в таких ситуаціях є карведилол, який, на відміну від всіх інших ББ, покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, позитивно впливає на зменшення параметрів ІР [53–55].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

До даної групи нейрогуморальних модуляторів відносяться спіронолактон і високоселективний АМР — еплеренон. Незважаючи на застосування в лікуванні хворих іАПФ або БРА і ББ, підтримуючі дози АМР показані всім пацієнтам із збереженими симптомами СН (клас II–IV за NYHA) та ФВ ЛШ ≤ 35 %. Зазвичай використовуються спіронолактон 25–50 мг перорально один раз в день і еплеренон 25–100 мг перорально один раз на добу. Слід зазначити, що при застосуванні спіронолактону спостерігалось зниження кількості госпіталізацій внаслідок СН на 17 % [56]. Повідомляється, що спіронолактон і еплеренон не виявили значущих відмінностей у зменшенні показників частоти смертності хворих з ЦД 2-го типу, а також пацієнтів з СН і фізіологічними показниками глюкозотолерантного тесту (ГТТ) [57]. Препарати цієї групи можуть викликати гіперкаліємію та погіршення функції нирок, особливо у літніх людей, хворих з хронічною ДХН і/або недіабетичною хронічною хворобою нирок, нирковою недостатністю. Отже, їх доцільно використовувати при лікуванні пацієнтів з адекватною функцією нирок з обов'язковим регулярним моніторингом умісту електrolітів в крові та функції нирок [56, 57].

Фінеренон — нестероїдний АМР, більш дієвий та селективний, ніж спіронолактон та еплеренон. Результати рандомізованого дослідження ARTS-HF серед пацієнтів з прогресуючою СН, ЦД 2-го типу і/або ДХН показали, що не виявлено відмінностей між фінереноном і еплереноном щодо впливу на відносне зниження рівня NTproBNP (первинну кінцеву точку). Однак фінеренон в дозах 10–20 мг/добу, ймовірно, рідше зумовлював приєднання гіперкаліємії [58].

Інгібітори синусового вузла

Електричний струм виникає при проходженні іонів K^+ і Na^+ через певні f-мембранні канали клітин синусового вузла (кардіостимулятора), розташованого в задній частині правого передсердя. Пригнічення такого струму подовжує час, необхідний для досягнення критичної спонтанної деполаризації клітин водія ритму, і таким чином знижує ЧСС [52].

Івабрадин — препарат, що селективно і специфічно пригнічує іонні f-канали синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла. Івабрадин не має негативної інотропної дії, а також не впливає на атріовентрикулярну провідність, знижує ЧСС [49]. Оскільки рецептори наявні тільки в клітинах синусового вузла, івабрадин безпосередньо не впливає на скоротливість міокарда. Як правило, когорта, якій доцільно застосовувати івабрадин, — це хворі з СНЗберФВ ЛШ, симптомами, що відповідають II або III класу за NYHA і ЧСС > 70 ударів/хв, які отримують цільову дозу ББ або не можуть переносити подальше збільшення дози лікарського препарату із групи блокаторів бета-адренергічних рецепторів [49].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу

Повідомляється, що інгібітори SGLT2 запобігають розвитку СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу [59]. Дапагліфлозін при додаванні до стандартної терапії поліпшує симптоми і якість життя, а також знижує рівень госпіталізації та смертності у пацієнтів з ХСНЗберФВ ЛШ та підвищеним рівнем ВНР. Причому позитивні ефекти спостерігались як у хворих на ЦД 2-го типу, так і у пацієнтів з фізіологічними показниками ГТТ [59, 60].

Діуретичні лікарські препарати

Діуретичні лікарські препарати певною мірою є антагоністами нейрогуморальних модуляторів. Повідомляється, що з метою підтримки еуволемічного стану у пацієнтів з СНЗнижФВ ЛШ і СНЗберФВ ЛШ, а також у хворих з ХСН їх необхідно застосовувати. Однак результати досліджень, що вказують на різний ступінь ефективності діуретиків у пацієнтів з ЦД 2-го типу, а також хворих з фізіологічним ГТТ, відсутні [2]. Крім того, вплив діуретичних лікарських препаратів на показники смертності у хворих з ХСН не доведений. Проте сечогінні засоби рекомендовані до застосування хворим із ХСН, оскільки набряки є типовим і найбільш відомим проявом захворювання [49]. Пацієнтам із ЦД рекомендується призначення петльових діуретиків, оскільки тіазидні можуть впливати на глікемічний профіль [29].

Отже, до основних положень, що стосуються описаних коморбідних захворювань, необхідно віднести такі [52]: СН — одне з найчастіших СС-ускладнень ЦД 2-го типу; ЦД 2-го типу збільшує ризик розвитку СН у 4–5 разів; СН значно погіршує прогноз пацієнтів з ЦД 2-го типу; СН — незалежний чинник ризику розвитку нових випадків ЦД 2-го типу; при ЦД 2-го типу розвивається раннє субклінічне пошкодження і дисфункція міокарда; спостерігається збільшення кількості пацієнтів з СНЗберФВ ЛШ і ЦД 2-го типу; провідні патологічні особливості СНЗберФВ ЛШ — порушення функції нирок і посилення жорсткості артерій; інтенсивний контроль глікемії не впливає на події, пов'язані з СН; терапія СНЗнижФВ ЛШ, заснована на доказах, ефективна у пацієнтів з ЦД 2-го типу, як і у хворих без ЦД 2-го типу; відсутні доведені методи лікування СНЗберФВ ЛШ.

Лікування пацієнта з ЦД і СН буде успішним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну і безпечну цукрознижувальну терапію, з одного боку, і метаболічно нейтральну фармакологічну терапію — з іншого.

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

Гонорар: не задекларовано.

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

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

Список літератури

1. Lawson C.A., Jones P.W., Teece L., Dunbar S.B., Seferovic P.M., Khunti K., Mamas M. et al. Association between type 2 diabetes and all-cause hospitalization and mortality in the UK general heart failure population: stratification by diabetic glycaemic control and medication intensification. *JACC Heart Fail.* 2018. 6(1). 18-26. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.020.
2. Dei Cas A., Khan S.S., Butler J., Mentz R.J., Bonow R.O., Avogaro A., Tschoepe D. et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015. 3(2). 136-45. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.004.
3. Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S., Squire I., Cardoso J.S., Merkely B., Martinez F. et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: Insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in Heart Failure Trial. *Circ. Heart Fail.* 2016. 9(1). e002560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
4. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiomyopathy: epidemiology, etiology and pathogenesis. *Int. J. Endocrinol. (Ukraine).* 2020. 16(4). 337-48. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208488. (In Ukrainian).
5. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland).* 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
6. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., Allen L.A., Chan M., Desai A.S., Deswal A. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019. 140(7). e294-324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.
7. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M., Gale C.P., Deanfield J. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3(2). 105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
8. Kobalava Zh.D., Medovchshikov V.V., Yeshniyazov N.B., Khasanova E.R. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russ. J. Cardiol.* 2019. 24(11). 98-111. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-98-111. (In Russian).

9. Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: selected issues of etiology and pathogenesis, prognosis and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016. 12(6). 743-8. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748. (In Russian).
10. Levelt E., Mahmud M., Piechnik S.K., Ariga R., Francis J.M., Rodgers C.T., Clarke W.T. et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016. 65(1). 44-52. doi: 10.2337/db15-0627.
11. Levelt E., Rodgers C.T., Clarke W.T., Mahmud M., Ariga R., Francis J.M., Liu A. et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. Heart J*. 2016. 37(46). 3461-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv442.
12. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Chronic heart failure and diabetes mellitus: pathogenesis and possibilities of treatment. *Kardiologija*. 2018. 58(7). 85-94. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10156. (In Russian).
13. Montaigne D., Marechal X., Coisne A. et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation*. 2014. 130(7). 554-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008476.
14. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J., Landman M.J., Zuihthoff N.P., Liem A.H., Hoes A.W. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Heart Fail*. 2015. 17(2). 187-95. doi: 10.1002/ehfj.216.
15. Zoppini G., Bergamini C., Bonapace S., Rossi A., Trombetta M., Mantovani A., Toffalini A. et al. Association between subclinical left ventricular systolic dysfunction and glycemic control in asymptomatic type 2 diabetic patients with preserved left ventricular function. *J. Diabetes Complications*. 2017. 31(6). 1035-40. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.021.
16. Selvin E., Lazo M., Chen Y., Shen L., Rubin J., McEvoy J.W., Hoogeveen R.C. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014. 130(16). 1374-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
17. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Morrow D.A., Jarolim P., Udell J.A. et al.; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014. 130(18). 1579-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
18. Swoboda P.P., McDiarmid A.K., Erhayiem B., Ripley D.P., Dobson L.E., Garg P., Musa T.A. et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J. Am. Heart Assoc*. 2017. 6(7). e005539. doi: 10.1161/JAHA.117.005539.
19. Paolillo S., Rengo G., Pellegrino T. et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015. 16(10). 1148-53. doi: 10.1093/ehjci/jev061.
20. Campbell P., Krim S., Ventura H. The bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes — A review of the epidemiology and outcomes. *Card. Fail. Rev*. 2015. 1(1). 8-10. doi: 10.15420/cfr.2015.01.01.8.
21. Preiss D., van Veldhuisen D.J., Sattar N., Krum H., Swedberg K., Shi H., Vincent J. et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: Results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur. J. Heart Fail*. 2012. 14(8). 909-15. doi: 10.1093/eurjhf/hfs067.
22. Marwick T.H., Ritchie R., Shaw J.E., Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. 71(3). 339-51. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
23. Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russ. J. Cardiol*. 2019. 24(11). 42-7. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47. (In Russian).
24. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiomyopathy: classification, instrumental diagnostic methods. *Int. J. Endocrinol. (Ukraine)*. 2020. 16(7). 104-14. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219012. (In Ukrainian).
25. Bonapace S., Valbusa F., Bertolini L., Zenari L., Canali G., Molon G., Lanzoni L. et al. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2017. 31(2). 413-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.032.
26. Waddingham M.T., Edgley A.J., Tsuchimochi H., Kelly D.J., Shirai M., Pearson J.T. Contractile apparatus dysfunction early in the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy. *World J. Diabetes*. 2015. 6(7). 943-60. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.943.
27. MacRae C.A. The genetics of congestive heart failure. *Heart Fail. Clin*. 2010. 6(2). 223-30. doi: 10.1016/j.hfc.2009.11.004.
28. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. 62(16). e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
29. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016. 37(27). 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
30. Fillmore N., Mori J., Lopaschuk G.D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br. J. Pharmacol*. 2014. 171(8). 2080-90. doi: 10.1111/bph.12475.
31. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V., Melenovsky V., Borlaug B.A. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017. 136(1). 6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
32. Riehle C., Abel E.D. Insulin signaling and heart failure. *Circ. Res*. 2016. 118(7). 1151-69. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
33. Zoroufian A., Razmi T., Taghavi-Shavazi M., Lotfi-Tokaldany M., Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiogr*. 2014. 31(4). 456-63. doi: 10.1111/echo.12389.
34. Leung M., Wong V.W., Hudson M., Leung D.Y. Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2016. 9(3). e003643. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003643.
35. Seferovic J.P., Claggett B., Seidemann S.B., Seely E.W., Packer M., Zile M.R., Rouleau J.L. et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF

- trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5(5). 333-40. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
36. Ofstad A.P., Atar D., Gullestad L., Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail. Rev.* 2018. 23(3). 303-23. doi: 10.1007/s10741-018-9685-0.
37. Komamura K. Similarities and differences between the pathogenesis and pathophysiology of diastolic and systolic heart failure. *Cardiol. Res. Pract.* 2013. 2013. 824135. doi: 10.1155/2013/824135.
38. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016. 37(27). 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
39. Skybchyk V.A. Chronic heart failure: new approaches to diagnosis and treatment. *Liki Ukr.* 2016. 10(206). 33-42. Available at: <https://www.health-medix.com> > liki_ukr > 4.pdf. Accessed 05/15/2021. (In Ukrainian).
40. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A., Valk M.J., van Velzen E., Wielders J.P., Zuithoff N.P. et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur. J. Heart Fail.* 2011. 13(95). 518-27. doi: 10.1093/eurjhf/hfr021.
41. van Riet E.E.S., Hoes A.W., Limburg A., Limburg A., Landman M.A., van der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16(7). 772-7. doi: 10.1002/ejhf.110.
42. Wong C.M., Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Gardner R.S., Ariti C.A., Poppe K.K. et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur. Heart J.* 2014. 35(39). 2714-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehu216.
43. Heart failure and comorbid conditions. Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart failure and comorbid conditions.* 2017. Special issue (Appx 1). 1-66. Available at: <https://strazhesko.org.ua> > upload > ch_rekomend... Accessed 05/15/2021. (In Ukrainian).
44. Chronic heart failure. Clinical practice guidelines. Russian Society of Cardiology, National Society for the Study of Heart Failure and Myocardial Diseases, Society of Heart Failure Specialists. Irkutsk, 2020; 183 p. Available in: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhf.pdf>. Accessed 05/15/2021. (In Russian).
45. Berliner D., Hanselmann A., Bauersachs J. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020. 117(21). 376-86. doi: 10.3238/arztebl.2020.0376.
46. Strauss M.H., Hall A.S. The divergent cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes.* 2018. 42(2). 124-9. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.09.011.
47. Lam P.H., Dooley D.J., Fonarow G.C., Butler J., Bhatt D.L., Filippatos G.S., Deedwania P. et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2018. 20(2). 359-69. doi: 10.1002/ejhf.937.
48. Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2014. 174(5). 773-85. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
49. Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D., Bauersachs J., Chioncel O., Cleland J.G.F., de Boer R.A. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019. 21(10). 1169-86. doi: 10.1002/ejhf.1531.
50. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371(11). 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
51. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Rocca H.B. et al.; for the EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced Trial. *Eur. Heart J.* 2021. 42(6). 671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa968.
52. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Treatment of diabetes in people with Heart failure. *Can. J. Diabetes.* 2018. 42(Suppl. 1). S196-200. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.026.
53. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A., Spark P., Lukas M.A., Poole-Wilson P.A., Swedberg K. et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007. 93(8). 968-73. doi: 10.1136/hrt.2006.092379.
54. Casiglia E., Tikhonoff V. Long-standing problem of β -blocker-elicited hypoglycemia in diabetes mellitus. *Hypertension.* 2017. 70(1). 42-3. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09378.
55. Dungan K., Merrill J., Long C., Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. 18(1). 163. doi: 10.1186/s12933-019-0967-1.
56. Kosmas C.E., Silverio D., Sourlas A., Montan P.D., Guzman E. Role of spironolactone in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann. Transl. Med.* 2018. 6(23). 461. doi: 10.21037/atm.2018.11.16.
57. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., van Veldhuisen D.J., Swedberg K., Shi H., Vincent J. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011. 364(1). 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
58. Pitt B., Anker S.D., Bohm M. Rationale and design of mineralocorticoid receptor antagonist tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2015. 17(2). 224-32. doi: 10.1002/ejhf.218.
59. Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. *Eur. Heart J.* 2018. 39(5). 371-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehx519.
60. van Melle J.P., Bot M., de Jonge P., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Whooley M.A. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Diabetes Care.* 2010. 33(9). 2084-9. doi: 10.2337/dc10-0286.

Отримано/Received 30.12.2021

Рецензовано/Revised 20.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2022

Information about authors

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

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

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

Information about funding. Financial institutions played no role in writing the article or in deciding to report for publication.

Authors contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, writing the text, editing; A.A. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetes mellitus and congestive heart failure

Abstract. Congestive heart failure (CHF) is the final stage of cardiovascular disease and one of the leading causes of death. CHF develops in patients with the chronic coronary syndrome, hypertension, myocarditis, endocarditis, pericarditis, and other diseases. The prevalence of CHF in recent years is growing steadily and is about 2 % in the adult population. Among the factors that worsen the prognosis of CHF is diabetes mellitus (DM). Type 2 DM is an independent risk factor for heart failure (HF), and fasting plasma glucose and increased glycated hemoglobin A1c are significantly associated with an increased risk of HF. This review article summarizes the existing literature on the current state of the problem of DM and CHF. In particular, there are considered the issues related to the features of myocardial damage in type 2 DM, DM as a risk factor for HF, subclinical myocardial disorders in diabetic patients, HF as a risk factor for DM; pathophysiological features of DM and

HF; classification of CHF (according to the New York Heart Association, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, the European Society of Cardiology); diagnosis of CHF with preserved, reduced and mildly reduced left ventricular ejection fraction; principles of pathogenetic therapy of HF in DM, in particular, the appointment of drugs that affect the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers); sacubitril/valsartan; beta-adrenergic receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, sinus node inhibitors, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, diuretics. Treatment of a patient with DM and HF will be successful only if adequate and safe antidiabetic therapy is prescribed, on the one hand, and metabolically neutral pharmacological therapy, on the other.

Keywords: diabetes mellitus; congestive heart failure; review

УДК 616.441-002-097-06:616.1/4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1147>Шідловський О.В.¹, Шідловський В.О.¹, Шеремет М.І.²,
Паньків І.В.², Кравців В.В.³, Лазарук О.В.², Головатий В.З.⁴¹ Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна³ Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», м. Львів, Україна⁴ Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги, м. Тернопіль, Україна

Патогенетичні механізми, клінічні ознаки і наслідки впливу аутоімунного тиреоїдиту на системи організму (огляд літератури)

Резюме. Актуальність. В огляді проаналізовані публікації, присвячені патогенетичним механізмам і клінічним наслідкам впливу аутоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу на системи організму. Аутоімунний тиреоїдит є органоспецифічною аутоімунною хворобою щитоподібної залози та найбільш поширеною причиною гіпотиреозу в регіонах світу з достатньою кількістю йоду. **Джерела отримання інформації.** Джерелами інформації були повідомлення у вітчизняних і переважно зарубіжних періодичних виданнях з імунології, патологічної фізіології, внутрішньої медицини й ендокринології. **Синтез доказів.** Вплив аутоімунного тиреоїдиту на системи організму реалізується двома шляхами: перший — через імунну систему організму, коли органоспецифічний імунний процес у щитоподібній залозі з невстановлених причин набуває ознак системного захворювання з клінічними проявами ураження інших органів і систем, другий — через гіпотиреоз, який є логічним завершенням аутоімунного процесу в щитоподібній залозі. Наслідки впливу гіпотиреозу на організм у цілому та на його системи зокрема відомі, а патогенетичні механізми до кінця не з'ясовані й потребують поглибленого вивчення. Нерозкритими і невивченими залишаються питання щодо аутоімунної хвороби організму, механізмів її ініціації та прогресування. **Висновки.** Вплив аутоімунного тиреоїдиту на системи організму реалізується через імунну систему організму, коли органоспецифічний імунний процес у щитоподібній залозі з невстановлених причин набуває ознак системного захворювання, і через гіпотиреоз, який є логічним завершенням аутоімунного процесу в щитоподібній залозі. Патогенетичні механізми впливу аутоімунного тиреоїдиту і гіпотиреозу на організм до кінця не з'ясовані й потребують поглибленого вивчення. Наведені дані свідчать про те, що за останнє десятиріччя поглибився інтерес до вивчення проблеми аутоімунного тиреоїдиту, гіпотиреозу та їх патологічного значення для організму.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит; вплив на системи організму; патогенетичні механізми; наслідки; огляд

Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) є органоспецифічною аутоімунною хворобою щитоподібної залози (ЩЗ) та найбільш поширеною причиною гіпотиреозу в регіонах світу з достатньою кількістю йоду [1]. Частіше і більше хворіють жінки, ніж чоловіки, співвідношення становить відповідно 18 : 1. Пік частоти захворюваності припадає на четверте десятиліття. Середній вік її розвитку

становить 35 років [2]. Спочатку захворювання розвивається як органоспецифічне, а згодом у частки пацієнтів з невідомих причин набуває ознак системного. Згідно з класифікацією аутоімунних захворювань, його можна віднести до проміжних. У таких випадках органоспецифічний аутоімунний процес провокує розвиток системного захворювання та підтримує його [3–5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Шідловський Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор кафедри загальної хірургії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; контактний тел. +38 (067) 370 80 04.

For correspondence: Shidlovskyy Alexander Viktorovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of General Surgery State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; contact phone + 38 (067) 370 80 04.

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

Виділяють два типи клінічного перебігу АІТ: при першому тяжкість клінічних проявів захворювання зменшується або ж вони зникають у разі проведення адекватної замісної терапії гіпотиреозу препаратами тиреоїдних гормонів, при другому симптоми зберігаються, попри лабораторний еутиреоз. Такі особливості клінічного перебігу пов'язують із системним автоімунним процесом, ініціатором і складовою якого є АІТ, а не гіпотиреоз [6]. У цій статті зроблено спробу розглянути питання щодо патогенетичних механізмів впливу АІТ і гіпотиреозу на системи організму та їх клінічних ознак.

Клінічні прояви уражень шлунково-кишкового тракту при АІТ і гіпотиреозі довгий час залишаються непоміченими або ж їх ігнорують через переважання симптоматики уражень інших систем організму. ЩЗ і шлунок мають подібні морфологічні та функціональні характеристики завдяки їх спільному ембріологічному походженню — розвитку з примітивного кишечника [7]. Ці органи поєднує і фермент пероксидаза: в клітинах ЩЗ — тиреоїдна, в шлунку — шлункова, що забезпечує клітини антиоксидантними властивостями [8].

Автоімунна патологія ЩЗ і шлунка об'єднана терміном «тиреогастральний синдром», який визначає цей зв'язок між автоімунними захворюваннями ЩЗ та хронічним автоімунним гастритом [9]. Асоціація автоімунної патології ЩЗ і шлунка є складовою полігландулярного автоімунного синдрому типу ІІІb, при якому АІТ є основним розладом.

Згідно з даними літератури, АІТ пов'язаний із патологією шлунка в 10–40 % пацієнтів, і близько 40 % хворих на хронічний автоімунний гастрит також мають АІТ [10]. Для хронічного автоімунного гастриту характерним є поступове зменшення кількості парієтальних клітин, продукування соляної кислоти і внутрішнього фактора Кастла. Ці зміни перешкоджають всмоктуванню поживних речовин. Їх наслідками є залізодефіцитна анемія, розлади травлення в тонкій кишці та мальабсорбція левотироксину [11, 12]. Підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин та аденокарциноми шлунка також пов'язують з тяжкістю автоімунного ураження слизової оболонки [13].

Отже, поєднання автоімунних розладів ЩЗ і шлунка є частою патологією. З клінічної точки зору наявність залізодефіцитної анемії та ознак порушень всмоктування левотироксину в разі проведення замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів може свідчити про шлункові розлади у пацієнтів з АІТ, що диктує необхідність виконання додаткових спеціальних обстежень.

Вплив АІТ на кишечник є багатофакторним і взаємопов'язаним. Внаслідок інфільтрації кишкової стінки глікозаміногліканами, притуплення чутливості рецепторів до тиреоїдних гормонів, збільшення кількості неактивного трийодтироніну розвивається гіпотонія кишечника і сповільнюється моторика [14]. Гіпомоторика призводить до дисбактеріозу, порушення процесів всмоктування, розладів випорожнень у вигляді запорів або хронічної діареї [15, 16]. Відома роль бактерії *Yersinia enterocolitica* в патогенезі розвитку АІТ [17]. Встановлено, що рівень антитіл до цієї бактерії

порівняно з загальною популяцією в 14 разів вищий у пацієнтів з АІТ [18]. Такий факт свідчить про взаємозалежність механізмів розвитку АІТ і дисбактеріозу.

Лікування функціональних розладів кишечника при АІТ є симптоматичним: досягнення еутиреоїдного стану шляхом замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів, відповідна дієта, антибактеріальна терапія при надмірному рості кишкової флори, нормалізація випорожнень.

До провідних негативних впливів АІТ і гіпотиреозу на організм належить високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [19]. При гіпотиреозі суттєво погіршується скоротлива функція міокарда. Однією з вагомих причин цього є зменшення вмісту активного трийодтироніну в тканинах унаслідок пригнічення процесів перетворення тироксину на трийодтиронін. Саме активний трийодтиронін вважають головним регулятором експресії генів у м'язовій тканині, в тому числі в міокарді [20]. У патогенетичних механізмах впливу гіпотиреозу на серцево-судинну систему звертають увагу на збільшений вміст у плазмі крові гомоцистеїну — одного з маркерів атеросклеротичного процесу, зменшену доступність оксиду азоту і високий рівень С-реактивного білка [21]. При клінічно вираженому гіпотиреозі ураження серцево-судинної системи прогресують. Це прогресування зумовлене, крім вищезазначених, також іншими факторами, такими як змієна функція ендотелію, потовщення каротидної інтими, підвищений рівень сечової кислоти та фосфатів [22].

Низький рівень метаболізму в серцевому м'язі при АІТ і гіпотиреозі призводить до значних серцево-судинних і гемодинамічних змін, які викликають порушення діастолічної функції, ендотеліальну дисфункцію, зменшення скоротливості серця, вироблення оксиду азоту, податливості артерій і релаксації гладких м'язів судин. Наслідками таких розладів метаболізму є серцева недостатність, діастолічна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС) [23].

Гіпотиреоз є фактором ризику розвитку ІХС, особливо при значеннях тиреотропного гормону (ТТГ) понад 10 мМО/л [24]. Проте в літературі є протилежні дані. Оприлюднені результати досліджень, проведених European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk, в яких не підтверджений підвищений ризик розвитку ІХС у пацієнтів з АІТ і гіпотиреозом [25].

Замісну терапію левотироксином вважають основним методом лікування явного гіпотиреозу. Однак застосування адекватної замісної терапії може прискорити розвиток ІХС або посилити прогресування вже наявного захворювання серця, особливо в осіб зрілого та похилого віку. Це пов'язано зі збільшенням частоти і сили скорочення серця та поліпшенням метаболізму у відповідь на замісну терапію левотироксином. У кінцевому результаті виникає невідповідність між пропозицією і потребою в кисні, що призводить до ішемії міокарда та, можливо, інфаркту [26]. В іншому дослідженні не було знайдено жодних доказів, які б вказували на клінічно значущі відмінності в моделі довгострокових наслідків для здоров'я, включаючи смертність

від усіх причин, серцеву недостатність, ІХС, інсульт або транзиторну ішемічну атаку та фібриляцію передсердь у пацієнтів, які отримували замісну терапію препаратами гормонів ЩЗ на рівні еутиреозу [27].

Гіпотиреоз є відомим фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Низький рівень гормонів ЩЗ спричиняє підвищення показників ліпідного профілю крові та рівня гомоцистеїну і розвиток АГ [28, 29]. Однак є аргументовані повідомлення, в яких ставиться під сумнів розвиток АГ при гіпотиреозі [30]. Цьому помилковому уявленню понад 80 років, відтоді як з'явилися дані про високу частоту АГ при мікседемі [31]. З того часу багато неконтрольованих обсерваційних досліджень показали, що при гіпотиреозі підвищується артеріальний тиск (АТ) і що він повертається до норми на тлі замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ. Як свідчать результати сучасних контрольованих і рандомізованих досліджень, при гіпотиреозі АТ зростає незначно. Водночас встановлено, що замісна терапія при субклінічному гіпотиреозі не викликає вірогідних змін систолічного АТ, проте їх варіабельність була зменшена [32–34].

При субклінічному гіпотиреозі підвищуються рівні холестерину, ліпопротеїнів високої щільності й гомоцистеїну. Серед інших їх вважають основними факторами ризику розвитку атеросклерозу [35]. Субклінічний гіпотиреоз може спричинити зміни у серцево-судинному статусі, подібні до тих, що спостерігають при явному гіпотиреозі. Це вказує на те, що серцеві наслідки прогресують від субклінічного до явного гіпотиреозу [36]. Найчастішою серцевою патологією при субклінічному гіпотиреозі є дисфункція лівого шлуночка, яка проявляється порушеннями діастолічної релаксації серцевого м'яза і має негативне прогностичне значення [37]. В осіб молодого віку своєчасно розпочате лікування субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу препаратами левотироксину має сприятливий вплив на серцеву дисфункцію [38].

Розлади діастолічної релаксації серцевого м'яза спричиняють розвиток діастолічної гіпертензії і тим самим збільшують захворюваність і смертність серед загальної популяції [39]. На противагу вищенаведеним даним S.N. Naig та ін. встановили, що субклінічний гіпотиреоз, особливо з рівнем ТТГ, нижчим за 10 мМО/л, суттєво не впливає на діастолічну релаксацію серцевого м'яза та виникнення серцево-судинних ускладнень АІТ. Водночас вони спостерігали негативний вплив субклінічного гіпотиреозу на ліпідний обмін і розвиток атеросклерозу.

Вважають, що лікування легкої дисфункції ЩЗ може поліпшити наслідки впливу гіпотиреозу на серцево-судинну систему, проте рандомізовані контрольовані клінічні дослідження з цього приводу відсутні [37]. У підсумку зауважимо, що патогенетичні механізми впливу АІТ та гіпотиреозу на серцево-судинну систему і його наслідки відомі та в основному вивчені. Невирішеними залишаються питання щодо профілактики і лікування.

АІТ і гіпотиреоз справляють вплив на здоров'я матері та плода. Наявність АІТ, про що свідчить збіль-

шений рівень антитиреоїдних антитіл (антитіл до тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну), пов'язана з підвищеним ризиком розвитку патології вагітності, хоча її механізми залишаються недостатньо вивченими. Тироксин необхідний на всіх етапах перебігу вагітності (можливості запліднення, виношування вагітності й народження здорової дитини). Поширеність АІТ і гіпотиреозу значно більша серед безплідних жінок. У вагітних, хворих на АІТ і гіпотиреоз, можуть бути несприятливі наслідки, такі як втрата вагітності, передчасні пологи, гестаційний діабет, гестаційна гіпертензія, еклампсія, відшарування плаценти, а в дітей — мала маса тіла при народженні та когнітивні розлади [40, 41].

Є повідомлення про підвищений ризик цих наслідків серед жінок з нелікованим субклінічним гіпотиреозом під час вагітності [42]. Недостатня кількість тироксину погіршує ріст плода, розвиток мозку і може справляти негативний вплив на виживання новонароджених [43, 44]. Однак існує невизначеність щодо того, чи слід лікувати субклінічний гіпотиреоз під час вагітності, оскільки доцільність такого лікування в рандомізованих дослідженнях не доведена [45–47]. В інших дослідженнях, присвячених цій проблемі, показано, що лікування левотироксином жінок із субклінічним гіпотиреозом дозволяє знизити ризик втрати вагітності та передчасних пологів порівняно з жінками, які не отримували лікування. M. Rao та ін. (2019) встановили, що прийом левотироксину протягом першого триместру знижує ризик передчасних пологів, гестаційного діабету, післяпологової кровотечі, гестаційної гіпертензії та макросомії плода порівняно з жінками, які отримували лікування левотироксином у другому і третьому триместрах [48]. Проте R. Ju та ін. (2016) і L. Zhao та ін. (2018) не виявили жодного зв'язку між ускладненнями під час пологів і когнітивним статусом у дітей віком 3–5 років при лікованому та нелікованому гіпотиреозі під час вагітності [49, 50]. Отже, проблема фертильності жінок, хворих на АІТ і гіпотиреоз, надзвичайно актуальна та далека від свого вирішення.

На сьогодні АІТ і гіпотиреоз асоціюються з такими ревматичними проявами, як ревматоїдний артрит та захворювання сполучної тканини. У публікаціях останніх років їх виділили в окремих напрямках розробки і вивчення проблеми АІТ [51, 52]. Поширеність ревматоїдного артриту у хворих на АІТ і гіпотиреоз, за даними різних авторів, становить від 3 до 27 %, а АІТ у пацієнтів з ревматоїдним артритом — від 6 до 34 % [53].

У 1979 р. J.H. Bland та ін. описали прояви ревматоїдних уражень суглобів без наявності синовіту, вони супроводжують пацієнтів з гіпотиреозом і характеризуються ураженнями колінних, п'ясно-фалангових, проксимальних міжфалангових та плеснофалангових суглобів [54]. Вважають, що причиною їх виникнення є збільшення синтезу гіалуронової кислоти і протеогліканів на основі гіпотиреозу. Асоціація між АІТ і неспецифічними ревматоїдними ураженнями зростає з віком і найчастіше трапляється в жінок [52]. На тлі АІТ ревматоїдні захворювання розвиваються і прогресують протягом тривалого часу [55].

Встановлено зв'язок між АІТ і позасуглобовими проявами ревматоїдних захворювань. Зокрема, С.Е. Tagoe (2015) у пацієнтів з еутиреοїдним АІТ описав суглобові (поліартралгії та міалгії) і несуглобові (фіброміалгії та втома) ревматоїдні прояви. Таке поєднання вважають провісником поганого прогнозу перебігу захворювання [56]. У популяції хворих на АІТ поширеність фіброміалгії становить близько 62 % [57].

В останні роки до фіброміалгії як клінічного прояву АІТ спостерігають підвищену увагу з огляду на її поєднання з іншими автоімунними захворюваннями, особливості їх симптоматики і діагностики [58]. Патогенез фіброміалгії не вивчений. Встановлено, що у пацієнтів з фіброміалгією рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) завжди був високим незалежно від показників ТТГ. Це дає підстави вважати, що в патогенезі фіброміалгії провідна роль належить АІТ, а не гіпотиреозу [59].

Фіброміалгія є потенційно виснажливим розладом, який суттєво погіршує фізичні здібності й справляє негативний вплив на якість життя пацієнтів. Вона асоціюється з АІТ, а її клінічні характеристики подібні до симптомокомплексу гіпотиреозу. Отже, біль у м'язах, ранкова виснажлива втома, порушення сну, депресія та артралгія є загальними і для фіброміалгії, і для гіпотиреозу. Ця клінічна симптоматика не завжди піддається замісній гормональній терапії препаратами левотироксину. Більше того, вважають, що лікування гіпотиреозу не впливає на клінічний перебіг фіброміалгії [58].

У хворих на АІТ наявна і психоневрологічна симптоматика. Її пов'язують із хашимотоподібною енцефалопатією. Це одна з рідкісних причин виникнення енцефалопатії, і її розглядають як ускладнення АІТ. Діагноз хашимотоподібною енцефалопатії встановлюють на основі виключення багатьох інших потенційних причин енцефалопатії [60, 61]. Частота цієї патології становить близько 2 на 100 000 осіб. Середній вік появи симптомів становить від 45 до 55 років. Захворювання частіше виникає в жінок, ніж у чоловіків, у співвідношенні 5 : 1 [62]. Такі хворі часто скаржаться на сонливість, розлади пам'яті й когнітивних здібностей, повільний дискурс, депресію, тривожність і психомоторну загальмованість [63, 64]. Симптоми варіюють від легких порушень до виражених розладів (депресія, тривожність, панічні атаки, псевдодеменція) [65, 66]. У роботах останніх років до клінічних ознак хашимотоподібною енцефалопатії відносять ще й судоми, включаючи епілептичний статус, міоклонус, тремор, атаксію [67, 68].

Діагноз хашимотоподібною енцефалопатії базується на таких трьох ознаках, як зміни когнітивних функцій, розумової діяльності й пам'яті; відсутність, за результатами дослідження спинномозкової рідини, даних про бактеріальну або вірусну інфекцію; високий рівень у сироватці крові антитіл до тиреоїдної пероксидази або до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) [69]. Підтвердженням правильності діагнозу хашимотоподібною енцефалопатії є поліпшення психічного статусу і розумової діяльності

після лікування стероїдами [70]. Через це дане захворювання також називають енцефалопатією, що реагує на стероїди [71].

Патогенез хашимотоподібною енцефалопатії невідомий. На сьогодні тривають дискусії щодо її патогенезу та правильності термінології. Припускають, що високий вміст АТ-ТПО викликає зміни в мозку, які можуть спричинити погіршення психологічного самопочуття порівняно з хворими на зоб без АІТ, і що АТ-ТПО та АТ-ТГ можуть посилювати депресію і тривогу [72, 73]. У літературі також існує думка, згідно з якою енцефалопатія у хворих на АІТ є наслідком дії агресивної імунної системи та збою в її функціонуванні без очевидної і невстановленої причини [70, 74]. Р. Castillo та ін. (2006) віддають перевагу терміну «стероїдочутлива енцефалопатія, яка пов'язана з АІТ» [71]. R.J. Caselli та ін. (1999) описали п'ять випадків прогресуючого зниження когнітивних функцій із психозом і запропонували термін «неваскулітний автоімунний запальний менінгоенцефаліт» [75]. За іншою теорією патогенезу, яку запропонували С.М. Forchetti та ін. (1997), мозкова мікроциркуляція порушується внаслідок відкладення автоантитіл або імунних комплексів у стінці судин, про що свідчить дифузна та гомогенна гіпоперфузія при однофотонній емісійній комп'ютерній томографії [76]. Цікавим щодо патогенезу є той факт, що прояви хашимотоподібною енцефалопатії виникають незалежно від гормональної функції ЩЗ. Хашимотоподібну енцефалопатію виявляють у хворих з патологією ЩЗ та її функцією від явного гіпертиреозу до явного гіпотиреозу [77–79]. Високі титри АТ-ТПО виявляють майже в усіх зареєстрованих випадках захворювання, і це вважають майже патогномонічною ознакою хашимотоподібною енцефалопатії [80]. Однак роль тиреоїдної пероксидази в патогенезі хашимотоподібною енцефалопатії досі невідома [81]. Підвищені титри АТ-ТГ виявляють у 60–45 % випадків. Визначення високих титрів АТ-ТПО і АТ-ТГ у спинномозковій рідині може бути надійним діагностичним маркером хашимотоподібною енцефалопатії. Всі результати лабораторних досліджень, отримані в пацієнтів із хашимотоподібною енцефалопатією, не є специфічними [82]. На сьогодні не існує прийнятих рекомендацій щодо лікування цього захворювання. Терапевтичні варіанти, які використовують, включають внутрішньовенні або пероральні стероїди, імуномодулятори, такі як азатіоприн, метотрексат, циклофосфамід і внутрішньовенний імуноглобулін [71, 81, 83].

Нирки також можуть стати жертвою автоімунних процесів в організмі. Майже у половини пацієнтів з АІТ є ознаки нефротичного синдрому. Найпоширенішими захворюваннями нирок, які спостерігають при АІТ, є мембранозна нефропатія, мембранопроліферативний гломерулонефрит, нефропатія IgA, вогнищевий сегментарний гломерулосклероз, амілоїдоз [84]. Вважають, що найбільш імовірними механізмами їх розвитку є відкладення в клубочках імунокомплексів тиреоглобуліну й автоантитіл. Автоантитіла можуть ушкоджувати клубочки і викликати їх дисфункцію [85–87]. Патолофізіологію ниркової недостатності у пацієнтів з АІТ на сьогодні розглядають через призму розвитку і перебігу

системних автоімунних захворювань [88, 89]. Наслідки для здоров'я, зокрема якості й тривалості життя хворих на АІТ і автоімунну нефропатію, досить серйозні. Тому моніторинг функції нирок є складовою спостереження за пацієнтами з АІТ, особливо з гіпотиреозом [90].

АІТ і гіпотиреоз асоціюються зі збільшенням легеневої захворюваності та загальної смертності. Щодо механізмів впливу АІТ і гіпотиреозу на функцію дихальної системи передбачають можливі причини, які пояснюють сутність респіраторних проблем на різних фізіологічних рівнях. Серед них виділяють систему контролю вентиляції легень, функцію міжреберних м'язів і м'язів діафрагми, легеневий газообмін, обструкцію зобом верхніх дихальних шляхів, зниження здатності до передачі енергії та зниження гліколітичної активності [91, 92]. Гіпотиреоз має широкий спектр респіраторних наслідків. Серед них вагоме значення надають альвеолярній гіповентиляції, клінічним проявом якої є задишка різного ступеня тяжкості — від легкої до явної дихальної недостатності [93]. Причиною альвеолярної гіповентиляції вважають зменшення екскурсії грудної клітки при дихальних рухах через гіпотиреоїдну міопатію міжреберних м'язів і м'язів діафрагми та нейропатію. Результати функціональних досліджень дихальної системи, зокрема зовнішнього дихання та газообміну, у хворих на гіпотиреоз вказують на те, що навіть у суб'єктивно безсимптомних пацієнтів (задишка відсутня) дихальна система може мати небезпечні ураження. Встановлено, що парентеральна замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів гіпотиреозу поліпшує гіпоксичну та гіперкапнічну вентиляційні реакції [94, 95].

В підсумку слід відзначити що, згідно з даними літератури, вплив АІТ на системи організму реалізується двома шляхами. Перший — через імунну систему організму, коли органоспецифічний імунний процес у ЩЗ з невстановлених причин набуває ознак системного захворювання, і другий — через гіпотиреоз, який є логічним завершенням автоімунного процесу в ЩЗ. Патогенетичні механізми впливу АІТ і гіпотиреозу на організм до кінця не з'ясовані та потребують поглибленого вивчення.

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

Участь авторів у підготовці статті: Шидловський О.В. — концепція і дизайн, написання статті; Шидловський В.О. — написання статті, редагування; Шеремет М.І., Паньків І.В., Кравців В.В., Лазарук О.В., Головатий В.З. — збирання й обробка літератури.

Список літератури

1. Stathatos N., Gilbert H. Daniels Autoimmune thyroid disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012. 24. 70-75. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ddb27.
2. Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., Churilov L.P., Ferrari S.M., Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best*

Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019 Dec. 33(6). 101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.

3. Fridkis-Hareli M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. *J. Autoimmune Dis.* 2008 Feb. 5. 1. doi: 10.1186/1740-2557-5-1.

4. Shidlovsky V.O., Shidlovsky O.V., Kravtsov V.V. The effect of autoimmune thyroiditis on the organs and systems of the body (a literature review). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(2). 145-54. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230569. (in Ukrainian)

5. Johns Hopkins Medicine. Classification of autoimmune diseases [Electronic resource]. URL: <https://pathology.jhu.edu/auto-immune/classification>.

6. Ruge J.B., Bougatsos C., Chou R. Creeping and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2015. 162(1). 35-45. doi: 10.7326/M14-1456.

7. Centanni M., Marignani M., Gargano L. et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch. Intern. Med.* 1999. 159. 1726-30. doi: 10.1001/archinte.159.15.1726.

8. Zbigniew S. Role of Iodine in Metabolism. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2017. 10(2). 123-6. doi: 10.2174/1872214811666170119110618.

9. Sipponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015. 50(6). 657-67. doi: 10.3109/00365521.2015.1019918.

10. Lahner E., Centanni M., Agnello G. et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am. J. Med.* 2008. 121. 136-41. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.025.

11. Sibilla R., Santaguida M.G., Virili C. et al. Chronic unexplained anemia in isolated autoimmune thyroid disease or associated with autoimmune related disorders. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008. 68. 640-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03091.x.

12. Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine.* 2013. 43. 8-9. doi: 10.1007/s12020-012-9814-9.

13. Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev.* 2014. 13. 459-62. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.048.

14. Ellen C. Ebert The thyroid and the gut. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. 44(6). 402-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d6bc3e.

15. Lauritano E.C., Bilotta A.L., Gabrielli M. et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(11). 4180-4. doi: 10.1210/jc.2007-0606.

16. Lappinga P.J., Abraham S.C., Murray J.A., Vetter E.A., Patel R., Wu T.T. Small intestinal bacterial overgrowth: Histopathologic features and clinical correlates in an underrecognized entity. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010. 134(2). 264-70. doi: 10.5858/134.2.264.

17. Shidlovsky V.O., Shidlovsky O.V., Sheremet M.I., Sydorchuk L.P., Pankiv I.V. Hashimoto's thyroiditis. *Current Modern views on pathogenesis (literature review).* *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(4). 349-54. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208489.

18. Earl S. Thyroid and the Gut. 2019 Oct 21. Available from: <https://thefatigueclinic.com/2019/10/thyroid-and-the-gut>.

19. Motohashi N., Vadapalli J., Vanam A., Gollapudi R. The Impact of Nutrition on Hashimoto's Thyroiditis Patients: An Overview. *J. Clin. Nutr. Metab.* 2018. 2(2). 2-6. doi: 10.4172/jcnm1000119.

20. Fogoros R.N., Ali Y.S. How Does Thyroid Disease Affect the Heart? 2020 June 2. Available from: <https://www.verywellhealth.com/thyroid-disease-and-the-heart-1746112>.
21. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A. et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. 71(16). 1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
22. Monzani F., Caraccio N., Kozàková M. et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89(5). 2099-2106. doi: 10.1210/jc.2003-031669.
23. Muneer R., Naqvi S., Gul O. et al. Thyroid and Heart: Severe Three Vessel Coronary Artery Disease in a Middle-Aged Female with Hypothyroidism. *Cureus.* 2019 Nov. 11(11). e6095. doi: 10.7759/cureus.6095.
24. Ning Y., Cheng Y.J., Liu L.J. et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017. 15. 21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9.
25. Boekholdt S.M., Titan S.M., Wiersinga W.M. et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC² Norfolk prospective population study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. 72. 404-10. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x.
26. Flynn R.W., Bonellie S.R., Jung R.T., MacDonald T.M., Morris A.D., Leese G.P. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95. 186-93. doi: 10.1210/jc.2009-1625.
27. Thayakaran R., Adderley N.J., Sainsbury C. et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019. 366. I4892. doi: 10.1136/bmj.I4892.
28. Biondi B., Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004. 24(1). 1-13. doi: 10.1385/ENDO:24:1:001.
29. Berta E., Lengyel I., Halmi S. et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front. Endocrinol.* 2019. 10. 482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482.
30. Ye Y., Xie H., Zeng Y., Zhao X., Tian Z., Zhang S. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure a meta-analysis of observational studies. *Endocr. Pract.* 2014. 20(2). 150-8. doi: 10.4158/EP13237.OR.
31. Thompson W.O., Dickie L.F.N., Morris A.E., Hilkevitch B.H. The high incidence of hypertension in toxic goiter and in myxedema. *Endocrinology.* 1931. 15. 265-72.
32. Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M. et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376(26). 2534-44. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
33. Colapietro N., Xodo C., Rovina M. et al. The effect of thyroid hormone normalization on ambulatory blood pressure monitoring in hypothyroid patients. *J. Hypertension.* 2021. 39(p e150). doi: 10.1097/01.hjh.0000746024.20262.f2.
34. Nair S.N., Kumar H., Raveendran M., Menon V.U. Subclinical hypothyroidism and cardiac risk: Lessons from a South Indian population study. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* 2018. 22(2). 217-22. doi: 10.4103/ijem./JEM_298_17.
35. Bolal M., Ates I., Demir B.F., Altay M., Turhan T., Yilmaz N. The relationship between homocysteine and autoimmune subclinical hypothyroidism. *Int. J. Med. Biochem.* 2020. 3(1). 1-7. doi: 10.14744/ijmb.2019.13008.
36. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: Randomized, crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(5). 1715-23. doi: 10.1210/jc.2006-1869.
37. He W., Li S., Zhang J., Zhang J., Mu K., Li X. Effect of Levothyroxine on Blood Pressure in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2018. 9. 454. doi: 10.3389/fendo.2018.00454.
38. Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic cardiac failure. Part 2: Causal mechanism and treatment. *Circulation.* 2002. 105(5). 1503-8. doi: 10.1161/hc1202.105290.
39. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2017. 13(2). 55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
40. Thompson W., Russell G., Baragwanath G., Matthews J., Vaidya B. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018. 88(4). 575-84. doi: 10.1111/cen.13550.
41. Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017. 12(4). e0175708. doi: 10.1371/journal.pone.0175708.
42. Arbib N., Hadar E., Sneh-Arbib O., Chen R., Wiznitzer A., Gabbay-Benziv R. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *J. Maternal-fetal Neonatal. Med.* 2017. 30(18). 2174-8. doi: 10.1080/14767058.2016.1242123.
43. Sferruzzi-Perri A.N., Vaughan O.R., Forhead A.J., Fowden A.L. Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013. 16(3). 298-309. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835e3643.
44. Moog N.K., Entringer S., Heim C., Wadhwa P.D., Kathmann N., Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience.* 2017. 342. 68-100. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.
45. Dickens L.T., Cifu A.S., Cohen R.N. Diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum period. *JAMA.* 2019. 321(19). 1928-9. doi: 10.1001/jama.2019.5321.
46. Korevaar T.I.M., Derakhshan A., Taylor P.N. et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019. 322(7). 632-41. doi: 10.1001/jama.2019.10931.
47. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017. 27(3). 315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
48. Rao M, Zeng Z, Zhou F, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2019. 25(3). 344-61. doi: 10.1093/humupd/dmz003.
49. Ju R., Lin L., Long Y., Zhang J., Huang J. Clinical efficacy of therapeutic intervention for subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Genet. Mol. Res.* 2016. 15(4). doi: 10.4238/gmr15049019.
50. Zhao L., Jiang G., Tian X., Zhang X., Zhu T., Chen B., Wang Y., Ma Q. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on

- subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol. Endocrinol.* 2018. 34(10). 845-8. doi: 10.1080/09513590.2018.1451836.
51. Giuffrida G., Bagnato G., Campenni A. et al. Non-specific rheumatic manifestations in patients with Hashimoto's thyroiditis: a pilot cross-sectional study. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(1). 87-94. doi: 10.1007/s40618-019-01083-w.
52. Ruggeri R.M., Trimarchi F., Giuffrida G. et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(2). 133-41. doi: 10.1530/EJ-16-0737.
53. Nazary K., Hussain N., Ojo R. et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients. *Cureus.* 2021. 13(9). e18204. doi: 10.7759/cureus.18204.
54. Bland J.H., Frymoyer J.W., Newberg A.H., Revers R., Norman R.J. Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1979. 9(1). 23-65. doi: 10.1016/0049-0172(79)90002-7.
55. Tagoe C.E. Rheumatic symptoms in autoimmune thyroiditis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015. 17(2). 5. doi: 10.1007/s11926-014-0479-7.
56. Elattar E.A., Younes T.B., Mobasher S.A. Hypothyroidism in patients with rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Egypt Rheumatol. Rehabil.* 2014. 41(2). 58-65.
57. Ortega-Hernandez O.D., Pineda-Tamayo R., Pardo A.L., Rojas-Villarraga A., Anaya J.M. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2009. 28(7). 767-75. doi: 10.1007/s10067-009-1145-8.
58. Haliloglu S., Ekinci B., Uzkeser H., Sevimli H., Carlioglu A., Macit P.M. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. *Clin. Rheumatol.* 2017. 36(7). 1617-21. doi: 10.1007/s10067-017-3556-2.
59. Galvez-Sánchez C.M. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J. Clin. Med.* 2020. 9(4). 1219. doi: 10.3390/jcm9041219.
60. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroeve Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019 Dec. 33(6). 101364. doi: 10.1016/j.beem.2019.101364.
61. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr. 15(4). 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
62. Philip R., Saran S., Gutch M., Gupta K. An unusual presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* 2014. 18(1). 113-5. doi: 10.4103/2230-8210.126589.
63. Rocchi R., Rose N.R., Caturegli P. Hashimoto Thyroiditis. In: Shoenfeld Y., Cervera R., Gershwin M.E., editors. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Humana Press. 2008. 217-20. doi: 10.1007/978-1-60327-285-8_41.
64. Almandoz J.P., Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med. Clin. North Am.* 2012. 96(2). 203-21. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.005.
65. Petnehazy E., Buchinger W. Hashimoto Thyreoiditis, therapeutische Optionen und extrathyreoidale Assoziationen — ein aktueller Überblick. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2019. 170(4-5). 1-9. doi: 10.1007/s10354-019-0691-1.
66. Djurovic M., Pereira A.M., Smit J.W.A. et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine.* 2018. 62(1). 136-43. doi: 10.1007/s12020-018-1649-6.
67. Correia I., Marques I.B., Ferreira R., Sousa L. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease: a potentially reversible condition. *Case Reports in Medicine.* 2016. 2016. 6. doi: 10.1155/2016/9183979.9183979.
68. Lalanne L., Meriot M.-E., Ruppert E., Zimmermann M.A., Danion J.M., Vidailhet P. Attempted infanticide and suicide inaugurating catatonia associated with Hashimoto's encephalopathy: a case report. *BMC Psychiatry.* 2016. 16(1). doi: 10.1186/s12888-016-0719-7.
69. Philip R., Saran S., Gutch M., Gupta K. An unusual presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* 2014. 18(1). 113-5. doi: 10.4103/2230-8210.126589.
70. Fiore A.A., Pfeiffer W.B., Rizvi S.A.A. et al. Hashimoto Encephalopathy as a Complication of Autoimmune Thyroiditis. *Med. Princ. Pract.* 2019. 28(1). 91-95. doi: 10.1159/000494800.
71. Castillo P., Woodruff B., Caselli R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *JAMA Neurology.* 2006. 63(2). 197-202. doi: 10.1001/archneur.63.2.197.
72. Yalcin M.M., Altinova A.E., Cavnar B. et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr. J.* 2017. 64(4). 425-9. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0418.
73. Giynas Ayhan M., Uguz F., Askin R.M.S. Gonen The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2014. 36(1). 95-98. doi: 10.1016/j.genhospspsych.2013.10.002.
74. Flanagan E.P., Caselli R.J. Autoimmune encephalopathy. *Semin. Neurol.* 2011. 31(2). 144-57. doi: 10.1055/s-0031-1277985.
75. Caselli R.J., Boeve B.F., Scheithauer B.W., O'Duffy J.D., Hunder G.G. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy. *Neurology.* 1999. 53(7). 1579-81. doi: 10.1212/wnl.53.7.1579.
76. Forchetti C.M., Katsamakis G., Garron D.C. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology.* 1997. 49(2). 623-6. doi: 10.1212/wnl.49.2.623.
77. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *JAMA Neurology.* 2003. 60(2). 164-71. doi: 10.1001/archneur.60.2.164.
78. Tang Y., Xing Y., Lin M.T., Zhang J., Jia J. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurology.* 2012. 12. doi: 10.1186/1471-2377-12-60.
79. Laurent C., Capron J., Quillerou B. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun. Rev.* 2016. 15(12). 1129-33. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.008.
80. Sharma P.M.S., Javali M., Mahale R., Madhusudhan B.K., Majeed A.A., Srinivasa R. Hashimoto encephalopathy: A study of the clinical profile, radiological and electrophysiological correlation in a Tertiary Care Center in South India. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2015. 6(3). 309-14. doi: 10.4103/0976-3147.158753.
81. Payer J., Petrovic T., Lisy L., Langer P. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2012. 10(2). 506-14. doi: 10.5812/ijem.4174.
82. Lu T., Zhou Z., Wu A., Qin B., Lu Z. Febrile Hashimoto's encephalopathy associated with Hashitoxicosis. *Acta Neurologica Belgica.* 2015. 115(4). 811-13. doi: 10.1007/s13760-015-0451-y.
83. Alazzeh A., Jaroudi S., Gooch M., Peiris A.N. Focal neurological presentation in Hashimoto's encephalopathy mimicking a vascular occlusion of the middle cerebral artery. *BMJ Case Reports.* 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-219933.

84. Santoro D., Vadalà C., Siligato R., Buemi M., Benvenega S. Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. 8. 119. doi: 10.3389/fendo.2017.00119.
85. Ronco P., Debiec H. Membranous nephropathy: a fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Mol. Immunol.* 2015. 68. 57-62. doi: 10.1016/j.molimm.2015.07.003.
86. Cui Z., Zhao M.H. Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. 7. 697-705. doi: 10.1038/nrneph.2011.89.
87. Holdsworth S.R., Gan P.Y., Kitching A.R. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016. 12. 217-31. doi: 10.1038/nrneph.2016.18.
88. Liu W., Gao C., Dai H. et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role. *Front. Immunol.* 2019. 10. 1809. doi: 10.3389/fimmu.2019.01809.
89. Iglesias P., Bajo M.A., Selgas R., Diez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. 18(1). 131-44. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7.
90. Zhao L., Liu Y., Su H., Shi X. Relationship between autoimmune thyroid disease and nephropathy: A clinicopathological study. *Medicine*. 2021. 100(23). e26273. doi: 10.1097/MD.00000000000026273.
91. Sorensen J.R., Winther K.H., Bonnema S.J., Godballe C., Hegedüs L. Respiratory Manifestations of Hypothyroidism: A Systematic Review. *Thyroid*. 2016. 26(11). 1519-27. doi: 10.1089/thy.2015.064.
92. Sadek S.H., Khalifa W.A., Azoz A.M. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Ann. Thorac. Med.* 2017. 12. 204. doi: 10.4103/atm.ATM_364_16.
93. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M., Hoar B., Stevenson C., Hoogwerf B.J. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: A PreCIS database study. *Thyroid*. 2011. 21(8). 837-43. doi: 10.1089/thy.2010.0298.
94. Sadek S.H., Khalifa W.A., Azoz A.M. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Ann. Thorac. Med.* 2017 Jul-Sep. 12(3). 204-8. doi: 10.4103/atm.ATM_364_16.
95. Palaparthy S.K.C., Suresh V., Mohan A., Sachan A. Respiratory dysfunction in hypothyroidism. *J. Clin. Sci Res.* 2019. 8(2). 89-94. doi: 10.4103/jcsr.jcsr_54_19.

Отримано/Received 22.12.2021

Рецензовано/Revised 17.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2022 ■

Information about authors

Olexandr Shidlovskyy, MD, PhD, Professor of the General Surgery Department, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: shidlovskyy@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5049-7404>

Viktor Shidlovskyy, MD, PhD, Professor of the Department of Surgery 1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after Professor L.Ya. Kovalchuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: shidlovskyy@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8869-5780>

Michael Sheremet, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery Department 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: Mihayl71@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3320-2421>

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

Viktoriya Kravtsiv, PhD, Cardiologist of the highest category of the Municipal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center", Lviv, Ukraine; e-mail: viktoriakravtsiv@gmail.com

Oleksandr Lazaruk, MD, PhD, Pathological Anatomy Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: lazarukov@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-2924-4792>.

Vasil Golovatyi, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Ternopil city municipal hospital of ambulance, Ternopil, Ukraine; e-mail: Golovatui@gmail.com

O.V. Shidlovskyy¹, V.O. Shidlovskyy¹, M.I. Sheremet², I.V. Pankiv², V.V. Kravtsiv³, A.V. Lazaruk², V.Z. Golovatyi⁴

¹ Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center", Lviv, Ukraine

⁴ Ternopil City Municipal Ambulance Hospital, Ternopil, Ukraine

Pathogenetic mechanisms, clinical signs and consequences of the autoimmune thyroiditis impact on body systems (a literature review)

Abstract. Background. The review analyzes the publications on the pathogenetic mechanisms and clinical consequences of the impact of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism on body systems. Autoimmune thyroiditis is an organ-specific autoimmune disease of the thyroid gland and the most common cause of hypothyroidism in regions of the world with sufficient iodine. **Sources of information.** The sources of information were reports in domestic and, mostly, foreign periodicals on immunology, pathological physiology, internal medicine, and endocrinology. **Synthesis of evidence.** The effect of autoimmune thyroiditis on the systems of the body is implemented in two ways. The first one is accomplished through the body's immune system, when the organ-specific immune process in the thyroid gland for unknown reasons acquires signs of systemic disease with clinical manifestations of damage to other organs and systems. The second is due to hypothyroidism, which is the logical conclusion of the autoimmune process in the thyroid. The effects of hypothyroidism on the body as a whole and

its systems, in particular, are known, and the pathogenetic mechanisms are not fully understood and require in-depth study. The issues of the body's autoimmune disease, the mechanisms of its initiation and progression remain undiscovered and poorly understood. **Conclusions.** The effect of autoimmune thyroiditis is realized through the immune system when the organ-specific immune process in the thyroid gland for unknown reasons acquires signs of systemic disease and hypothyroidism, which is the logical conclusion of the autoimmune process in the thyroid gland. The pathogenetic mechanisms of the effects of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism on the body are not fully understood and require in-depth study. The presented data show that over the last decade the interest in studying the problem of autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, and their pathological significance for the body has deepened.

Keywords: autoimmune thyroiditis; influence on body systems; pathogenetic mechanisms; consequences; review

Урбанович А.М., Шикла С.І.

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

Вітамін D та цукровий діабет

Резюме. Вітамін D — надзвичайно важливий прогормон, що потрібен для підтримання гомеостазу і злагоженої роботи ендокринної системи. В даній оглядовій статті висвітлено питання впливу вітаміну D на перебіг цукрового діабету (ЦД) і розвиток його ускладнень, а саме: діабетичної ретинопатії, нефропатії, нейропатії та діабетичної стопи. З метою пошуку літературних даних використано бази даних PubMed і Google Scholar. В огляді показано користь призначення добавок вітаміну D для корекції мінерального, вуглеводного та ліпідного обміну. Наведені результати низки метааналізів, що як підтверджують взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та ЦД, так і ставлять під сумнів його існування. Висвітлені ймовірні механізми впливу вітаміну D на розвиток діабетичної ретинопатії на клітинному та молекулярному рівнях. Зокрема, вплив цього вітаміну на імунну систему через регуляцію рівнів цитокінів. Показаний значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком діабетичної периферичної нейропатії. Продемонстровано вплив добавок вітаміну D на функцію нирок, неспецифічне запалення та контроль глікемії в пацієнтів з діабетичною хворобою нирок. Проаналізовано вплив вітаміну D порівняно з іншими нутрієнтами на лікування виразок діабетичної стопи. Підкреслено важливість оптимального рівня вітаміну D для поліпшення глікемічного контролю та загоєння ран. Загалом зазначена доцільність скринінгу пацієнтів із ЦД на дефіцит вітаміну D та використання цієї добавки з метою профілактики та комплексної терапії мікро- та макросудинних ускладнень ЦД. Перспективними є рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі клінічні дослідження з метою подальшого вивчення механізмів впливу вітаміну D та визначення його необхідної адекватної дози для пацієнтів з цукровим діабетом та його ускладненнями.

Ключові слова: вітамін D; цукровий діабет; діабетична ретинопатія; діабетична нейропатія; діабетична нефропатія; синдром діабетичної стопи

Вступ

Активна форма вітаміну D є стероїдним гормоном, який в основному відповідає за регуляцію мінерально-фосфорного обміну в організмі. Останні дослідження доводять плейотропну дію даного вітаміну. В багатьох органах відкрили рецептори, чутливі до цього вітаміну. При активації вони впливають на експресію багатьох генів, що кодують білки різними метаболічними шляхами. На сьогодні вважається, що експресія понад 150 різних ензимів, які беруть участь у метаболічних процесах, регулюється зміною концентрації вітаміну D. Вважається, що її недостатність може підвищувати ризик виникнення пухлин, аутоімунних захворювань, цукрового діабету (ЦД) та серцево-судинних захворювань. Дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили роль

вітаміну D у метаболізмі глюкози. Зокрема, доведено, що відбувається стимуляція секреції інсуліну через рецептор вітаміну D на β -клітинах підшлункової залози; модуляція імунних реакцій і зниження системного запалення та зменшення периферичної резистентності до інсуліну через рецептори вітаміну D у м'язах і печінці [1].

Вітамін D та цукровий діабет 1-го типу

Низка досліджень продемонстрували наявність зв'язку між рівнем 25(OH)D та розвитком ЦД і виявили більш високу частоту дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ЦД 1-го типу порівняно зі здоровими особами [2].

Дослідження пренатального впливу вітаміну D на плід доводять зв'язок між нижчими концентраціями

25(OH)D у сироватці крові матері під час вагітності та підвищеним ризиком розвитку ЦД 1-го типу в дитячому віці [3]. Показано, що вживання вітаміну D у вигляді харчових добавок або споживання маргарину, збагаченого вітаміном D, знижує ризик розвитку ЦД 1-го типу. Вплив добавки вітаміну D на початок ЦД 1-го типу, ймовірно, залежить від віку. Застосування його у віці від 7 до 12 місяців призводило до майже вдвічі меншого ризику розвитку ЦД 1-го типу порівняно з прийомом у більш ранні терміни [4].

У підлітків велика кількість досліджень не виявили зв'язку між рівнем 25(OH)D та початком ЦД 1-го типу. Проте існує чіткий вплив вітаміну D на розвиток ЦД 1-го типу в осіб молодого віку, оскільки наявність низького рівня 25(OH)D була значною мірою пов'язана з розвитком ЦД 1-го типу [5]. Однак, згідно з даними сучасної літератури, причинно-наслідковий зв'язок є непереконливим. З іншого боку, ЦД сам по собі призводить також до фізіологічних змін, таких як посилення ниркової елімінації білка, що зв'язує вітамін D, порівняно зі здоровими особами. Тому значення гіповітамінозу D як пускового механізму для розвитку ЦД 1-го типу залишається нез'ясованим [6].

Вітамін D та цукровий діабет 2-го типу

Також було показано, що дефіцит вітаміну D негативно впливає на резистентність до інсуліну. Отже, припускали більш високий ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб з низьким рівнем 25(OH)D. Однак загалом прийом вітаміну D не призвів до зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу [7].

У нещодавньому дослідженні, проведеному A.G. Pittas et al., що стосувалось ЦД 2-го типу, призначення вітаміну D несуттєво зменшило кількість нових випадків ЦД порівняно з плацебо у групі людей з порушенням обміну вуглеводів. Проте варто зазначити, що лише у невеликої частки пацієнтів рівень вітаміну D був < 50 нмоль/л (або 20 нг/мл). Більше того, гіпотетичний ефект лікування, використаний для розрахунку розміру вибірки, був відносно значним (коефіцієнт небезпеки — 0,75 для групи вітаміну D) [8].

Однак результати дослідження, проведеного науковцями Тернопільського медичного університету, які робили аналіз даних пацієнтів із ЦД 2-го типу з діагностованим дефіцитом або недостатністю вітаміну D, доводять, що при призначенні вітаміну D в дозі 1800 МО/добу курсом 3 місяці вірогідно поліпшилися показники вуглеводного та ліпідного обміну, що призвело до поліпшення показників якості життя за фізичним компонентом [9].

Хоча, як відомо, кількість вітаміну D, необхідна для ефективного лікування дефіциту й недостатності вітаміну D, є індивідуальною, залежить від базового рівня 25(OH)D сироватки, засвоєваності вітаміну D у людини, метаболізму в печінці та певною мірою — від деяких генетичних детермінант. У пацієнтів із нормальною абсорбційною здатністю кожний прийом 100 МО (2,5 мкг) вітаміну D сприяє підвищенню концентрації 25(OH)D у сироватці крові приблизно на 0,7–1,0 нг/мл [10].

Діабетична ретинопатія

Рецептори вітаміну D були ідентифіковані в сітківці людини, та було з'ясовано, що вони відіграють роль у патогенезі діабетичної ретинопатії (ДР). Експресія рецептора вітаміну D має значний вплив на розвиток судин сітківки ока, особливо під час їх дозрівання, сприяючи стабільності перичитів і збереженню ендотелію. Дефіцит вітаміну D призводить до потовщення базальної мембрани та зменшення кількості перичитів, які, як вважають, збільшують проникність судин сітківки [11].

Існує низка ймовірних механізмів впливу вітаміну D на розвиток ДР, зокрема збільшення синтезу NO в ендотеліальних клітинах, зменшення оксидативного стресу внаслідок посилення систем антиоксидантного захисту та зменшення активації моноаміноксидаз. Також можлива регуляція каскаду реакцій активації комплементу через зменшення секреції C3 із адипоцитів. Крім того, вітамін D зменшує прозапальний і профіброзний ефекти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом супресії транскрипції реніну [12].

Вітамін D відіграє роль у патогенезі ДР також через вплив на імунну систему. Рівень деяких запальних цитокінів (TNF- α , TNF- β , IL-6 та інгібітора активатора плазміногену-1) підвищується у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Вітамін D зменшує вироблення кількох прозапальних цитокінів (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF- α) [13], а також чинить протизапальну дію, зменшуючи проліферацію Т-хелперів, Т-цитотоксичних лімфоцитів і природних кілерів [11]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється з судинною ендотеліальною дисфункцією у дорослих середнього та похилого віку.

Низка проведених метааналізів показала зв'язок між низьким рівнем вітаміну D у пацієнтів із ЦД 2-го типу та збільшенням ризику виникнення ДР. Зважаючи на поширеність дефіциту вітаміну D та наслідки, які несе ДР, науковці рекомендують розглянути можливість обстеження хворих на ЦД 2-го типу, яким загрожує дефіцит вітаміну D [14]. Проте є дослідження, які не підтверджують наявності зв'язку між вітаміном D та ретинопатією [15].

Діабетична нейропатія

Декілька нещодавніх досліджень у пацієнтів з ЦД продемонстрували значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D, парестезіями й онімінням, а також неврологічними розладами та парасимпатичною дисфункцією [16]. Крім того, нещодавній систематичний огляд та метааналіз 1484 пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонстрували надзвичайно значний зв'язок (відношення шансів –2,68) між дефіцитом вітаміну D і розвитком діабетичної периферичної нейропатії [17]. Більш детальне дослідження з використанням електрофізіології та показників нейропатії Дулера 4 (DN4) показало, що рівень вітаміну D у сироватці крові в осіб з периферичною нейропатією значно знижений, тоді як рівні сироваткового вітамін-D-зв'язуючого білка (VDBP) та рецепторів вітаміну D (VDR) однакові у хворих на ЦД з

периферичною нейропатією та без неї [18]. Нещодавно дослідження FIELD показало, що дефіцит вітаміну D був виявлений у 50 % із 9795 пацієнтів з ЦД 2-го типу, і він став предиктором підвищеного ризику виникнення мікросудинних ускладнень [19].

Двомісячне лікування вітаміном D та/або розува-статином відновлювало функцію та архітектуру нейронів і зменшувало запалення й апоптоз нейронів. Це було підтверджено пригніченням у нейронах активності TNF- α , IL-18 та каспази-3 і одночасно збільшенням вмісту Bcl-2 у сідничному нерві. Це супроводжувалось інгібуванням експресії білків NICD1, Wnt-10 α , β -катеніну та TGF- β , підвищенням вмісту Smad-7 у сідничному нерві, а також посиленням біогенезу та функції мітохондрій [20].

Діабетична нефропатія

Останнім часом все більше досліджень демонстрували захисну дію активної форми вітаміну D та її аналогів на функції нирок. Виражена антипротеїнурична активність і профілактика пошкодження подоцитів були виявлені на експериментальних моделях захворювань нирок на тваринах, включаючи моделі односторонньої обструкції сечоводу, 5/6 нефректомізованих щурів, модель нефропатії, спричинену адриаміцином, та апоптоз, викликаний амінонуклеозидом пуроміцину в подоцитах [21].

Третє національне обстеження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III) виявило, що зниження концентрації 25(OH)D пов'язане зі збільшенням частоти випадків підвищення вмісту альбуміну в сечі в загальній популяції. Встановлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D та діабетичною нефропатією. З прогресуванням діабетичної нефропатії недостатність вітаміну D стає більш серйозною [22]. Поширеність дефіциту вітаміну D є дуже високою у пацієнтів із захворюваннями нирок. Це пояснюється тим, що зниження активності CYP27b1 в епітеліальних клітинах проксимальних звивистих каналців інгібує вироблення 1,25(OH)₂D₃, порушуючи при цьому функцію реабсорбції 25(OH)D. Водночас підвищений рівень фактора росту фібробластів пригнічує біосинтез 1,25(OH)₂D₃ [23].

Клінічні дослідження показали, що показник виживання пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) може бути збільшений за рахунок активного лікування вітаміном D, оскільки дефіцит вітаміну D є одним з найважливіших факторів ризику для пацієнтів із ХХН [24]. Вітамін D та його аналоги значно покращують функцію нирок, зменшують співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі та покращують швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів із ХХН [21]. Механізми залежать не тільки від регуляції рівня кальцію, фосфору та паратиреоїдного гормону у крові, а й від зменшення клубочкового склерозу та інтерстиціального фіброзу [23].

При пошкодженнях нирок подоцити слугують останніми воротами фільтраційного бар'єра нирок, і їх пошкодження призведе до виникнення протеїнурії, що ще більше посилить пошкодження нирок.

Діабетична нефропатія вважається одним із подоцитарних захворювань [25]. Подоцити, що становлять зовнішній шар клубочкової фільтрації, є високодиференційованими епітеліальними клітинами в базальній мембрані клубочка. Вони відіграють ключову роль у регуляції клубочкової фільтрації в нирках. Відростки стопи є важливою частиною клубочкового фільтруючого бар'єра, запобігаючи фільтрації білків та інших макромолекул у сечі [26]. За деякими даними, 1,25(OH)₂D₃ може сприяти експресії нефрину, що є ключовим компонентом щільної діафрагми, утвореної між сусідніми перехрещеними відростками стопи [27].

Антипротеїнуричний ефект вітаміну D та його аналогів зумовлений пригніченням апоптозу подоцитів, спричиненого гіперглікемією. Вчені виявили, що 1,25(OH)₂D₃ пригнічує апоптоз подоцитів, індукований високим рівнем глюкози, скасовуючи фосфорилування ERK (extracellular signal-regulated kinase), інгібуючи активність p38 [27].

Дослідники провели метааналіз з метою оцінити вплив добавок вітаміну D на функцію нирок, запалення та контроль глікемії у хворих на діабетичну нефропатію. Результати показали, що добавки вітаміну D, включаючи кальцитріол та альфакальцидол і 1,25(OH)₂D₃, справляють корисний вплив на білок у добовій сечі й індекс запалення та зменшують C-реактивний білок, але не впливають на рівень глікозильованого гемоглобіну, сироваткового креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації у хворих з діабетичною нефропатією. Крім того, аналіз, заснований на різних типах добавок вітаміну D, показав значне зниження швидкості екскреції альбуміну з сечею та TNF- α у пацієнтів, яким призначали кальцитріол [28].

Паракальцитол, аналог вітаміну D третього покоління, широко використовується для профілактики та лікування діабетичної нефропатії, що призводить до меншої кількості епізодів гіперфосфатемії та гіперкальціемії порівняно з кальцитріолом [29]. Паракальцитол справляє плейотропну й антиоксидантну дію на клітинний гомеостаз. У 2010 році масштабне рандомізоване контрольоване дослідження VITAL показало, що як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і у хворих на діабетичну нефропатію, які протягом 24 тижнів отримували 2 мкг паракальцитолу, зменшилась залишкова екскреція альбуміну. Протягом усієї фази лікування швидкість екскреції альбуміну з сечею також значно знизилася і досягла свого піку — 28 % на 12-му тижні. Крім того, систолічний артеріальний тиск значно знизився на 4-му тижні, а потім залишився стабільним [30].

Діабетична стопа

Діабетична стопа — тяжке ускладнення ЦД, що може призвести до інвалідизації внаслідок ампутації кінцівки. Це ускладнення справляє значний вплив на фізичний і психоемоційний стан пацієнта, а його лікування потребує значних коштів, тому пошук профілактичних заходів є дуже актуальним. Метааналіз,

опублікований у 2019 році, демонструє зв'язок між вітаміном D та синдромом діабетичної стопи і зазначає, що значний дефіцит вітаміну D пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення цієї патології [31]. Вітамін D відіграє захисну роль в імунній та судинній системах, покращує глікемічний контроль і загоювання ран [32].

Щодо механізмів дії, то відомо, що вітамін D може інгібувати проліферацію Т-лімфоцитів і гальмувати секрецію Т-хелперних цитокінів 1-го типу (наприклад, γ -інтерферону та інтерлейкіну-2), при цьому прискорюючи вироблення Т-хелперних цитокінів 2-го типу [33], що зумовлює більш швидке загоєння ран [34]. Інше дослідження показало, що кальцитріол, найактивніший метаболіт вітаміну D, не тільки збільшує проангіогенні фактори в кератиноцитах, але й індукуює експресію антимікробних пептидів на моделі діабетичної стопи [35].

Клінічні дослідження виявили позитивний вплив вітаміну D на виразки діабетичної стопи. А саме: прийом 50 000 ОД кожні 2 тижні протягом 12 тижнів значно зменшує довжину, ширину та глибину виразки. Лабораторно визначали зниження концентрації інсуліну, глікованого гемоглобіну (HbA1c), підвищення чутливості до інсуліну та зниження ЛПНЩ, С-реактивного білка і ШОЕ [36]. Аналогічні дослідження з сульфатом цинку [37], омега-3 жирними кислотами [38] та сульфатом магнію [39] показали дещо гірші результати загоєння виразок.

Скринінг дефіциту вітаміну D та вживання його у вигляді дієтичних добавок можуть бути корисними для профілактики виникнення виразок діабетичної стопи та поліпшення прогнозу пацієнтів з ЦД 2-го типу [34]. Також вітамін D може бути бажаним додатком у комплексній терапії синдрому діабетичної стопи [32].

Висновки

Вітамін D не тільки бере участь в обміні кальцію та фосфору, але й впливає на обмін глюкози. Моніторинг рівня вітаміну D є важливим в осіб із ЦД 1-го та 2-го типів, оскільки його дефіцит/недостатність може бути предиктором розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. Корекція рівня вітаміну D призводить до поліпшення стану пацієнтів із діабетичною ретинопатією внаслідок зменшення судинної ендотеліальної дисфункції, з нейропатією — завдяки зниженню апоптозу нейронів, а також із нефропатією — знижуючи клубочковий склероз та інтерстиціальний фіброз. Нормалізація рівня вітаміну D у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи забезпечує прискорення загоєння ран.

Перспективними є рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі клінічні дослідження з метою подальшого вивчення механізмів впливу вітаміну D і визначення його необхідної адекватної дози для пацієнтів із цукровим діабетом та його ускладненнями.

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

Список літератури

1. Li X., Liu Y., Zheng Y., Wang P., Zhang Y. *The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Nutrients*. 2018 Mar 19. 10(3). 375. doi: 10.3390/nu10030375.
2. Federico G., Genoni A., Puggioni A., Saba A., Gallo D., Randazzo E. et al. *Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents*. *Pediatr. Diabetes*. 2018. 19. 923-9. <https://doi.org/10.1111/vedi.12673>
3. Sørensen I.M., Joner G., Jenum P.A., Eskild A., Torjesen P.A., Stene L.C. *Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring*. *Diabetes*. 2012. 61. 175. <https://doi.org/10.2337/db11-0875>
4. Stene L.C., Joner G., Group N.C.D.S. *Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. 78. 1128-34. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128>
5. Rak K., Bronkowska M. *Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus — A Narrative Review*. *Molecules*. 2018 Dec 24. 24(1). 53. doi: 10.3390/molecules24010053.
6. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G. et al. *Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide*. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020 Nov. 74(11). 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
7. Kawahara T., Suzuki G., Inazu T., Mizuno S., Kasagi F., Okada Y. et al. *Rationale and design of Diabetes Prevention with active Vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *BMJ Open*. 2016. 6. e011183. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011183>
8. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P., Ware J.H., Knowler W.C., Aroda V.R. et al. *Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes*. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381(6). 520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
9. Pasiachko N.V., Kulchinska V.M., Naumova L.V., Golyk I.V., Remeziuk O.M., Sowiak I.V., Djula M.A., Krytskiy T.I. *Valuation of vitamin D concentration influence onto the indemnification degree of the diabetes mellitus and patients' life quality level*. *Problems of Endocrine Pathology*. 2017. 62(4). 12-22. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.4.02>
10. Pankiv I. *Vitamin D: New Aspects of Application, Effective Doses. The Current State of the Problem*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(1). 38-42. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.
11. Jamali N., Wang S., Darjatmoko S.R., Sorenson C.M., Sheibani N. *Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1, 25(OH)₂D₃*. *PLoS One*. 2017 Dec 22. 12(12). e0190131. doi: 10.1371/journal.pone.0190131.
12. Tecilazich F., Formenti A.M., Giustina A. *Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects*. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020. 1-13. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4. Epub ahead of print. PMID: 33026598; PMCID: PMC7538371.
13. Liang Y., Liu Y., Lai W., Du M., Li S., Zhou L., Mo Y., Wang P., Min Y., Cui L. *1,25-Dihydroxy vitamin D₃ treatment attenuates osteopenia, and improves bone muscle quality in Goto-Kakizaki type 2 diabetes model rats*. *Endocrine*. 2019 Apr. 64(1). 184-195. doi: 10.1007/s12020-019-01857-5.

14. Luo B.A., Gao F., Qin L.L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017 Mar 20. 9(3). 307. doi: 10.3390/nu9030307.
15. Alam U., Amjad Y., Chan A.W., Asghar O., Petropoulos I.N., Malik R.A. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic retinopathy or maculopathy. *J. Diabetes Res*. 2016. 2016. 6156217. doi: 10.1155/2016/6156217.
16. Maser R.E., Lenhard M.J., Pohlig R.T. Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes. *Endocr. Pract.* 2015. 21. 174-81. doi: 10.4158/EP14332.OR.
17. Lv W.S., Zhao W.J., Gong S.L., Fang D.D., Wang B., Fu Z.J., Yan S.L., Wang Y.G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2015 May. 38(5). 513-8. doi: 10.1007/s40618-014-0210-6.
18. Celikbilek A., Gocmen A.Y., Tanik N., Borekci E., Adam M., Celikbilek M., Suher M., Delibas N. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol. Belg.* 2015 Mar. 115(1). 47-52. doi: 10.1007/s13760-014-0304-0.
19. Herrmann M., Sullivan D.R., Veillard A.S., McCorquodale T., Straub I.R., Scott R., Laakso M. et al.; FIELD Study Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar. 38(3). 521-8. doi: 10.2337/dc14-0180.
20. El-Sawaf E.S., Saleh S., Abdallah D.M., Ahmed K.A., El-Abhar H.S. Vitamin D and rosuvastatin obliterate peripheral neuropathy in a type-2 diabetes model through modulating Notch1, Wnt-10a, TGF- β and NRF-1 crosstalk. *Life Sci*. 2021 Aug 15. 279. 119697. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119697.
21. Zhang X., Song Z., Guo Y., Zhou M. The novel role of TRPC6 in vitamin D ameliorating podocyte injury in STZ-induced diabetic rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2015 Jan. 399(1-2). 155-65. doi: 10.1007/s11010-014-2242-9.
22. Chokhandre M.K., Mahmoud M.I., Hakami T., Jafer M., Inamdar A.S. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2015 Jul 15. 14. 58. doi: 10.1186/s40200-015-0186-6.
23. Yang S., Li A., Wang J., Liu J., Han Y., Zhang W., Li Y.C., Zhang H. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr. Med. Chem.* 2018. 25(27). 3256-3271. doi: 10.2174/0929867325666180214122352.
24. Sanchez-Niño M.D., Bozic M., Córdoba-Lanús E. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2012. 302(6). F647-F657. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00090.2011>
25. Guo J., Lu C., Zhang F., Yu H., Zhou M., He M., Wang C., Zhao Z., Liu Z. VDR Activation Reduces Proteinuria and High-Glucose-Induced Injury of Kidneys and Podocytes by Regulating Wnt Signaling Pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. 43(1). 39-51. doi: 10.1159/000480315.
26. Lei M., Liu Z., Guo J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. *Biomed. Res. Int.* 2020 Jul 11. 2020. 4137268. doi: 10.1155/2020/4137268.
27. Li Y.C. Vitamin D receptor signaling in renal and cardiovascular protection. *Semin. Nephrol.* 2013 Sep. 33(5). 433-47. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.07.005.
28. Wang Y., Yang S., Zhou Q., Zhang H., Yi B. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press. Res.* 2019. 44. 72-87. doi: 10.1159/000498838.
29. Wan J., Li P., Liu D.W., Chen Y., Mo H.Z., Liu B.G., Chen W.J. et al. GSK-3 β inhibitor attenuates urinary albumin excretion in type 2 diabetic db/db mice, and delays epithelial-to-mesenchymal transition in mouse kidneys and podocytes. *Mol. Med. Rep.* 2016 Aug. 14(2). 1771-84. doi: 10.3892/mmr.2016.5441.
30. Eren Z., Günel M.Y., Bakir E.A., Coban J., Çağlayan B., Ekmeci N., Ethemoglu S. et al. Effects of paricalcitol and aliskiren combination therapy on experimental diabetic nephropathy model in rats. *Kidney Blood Press. Res.* 2014. 39(6). 581-90. doi: 10.1159/000368471.
31. Dai J., Jiang C., Chen H., Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes*. 2019 Mar 11. 9(1). 8. doi: 10.1038/s41387-019-0078-9.
32. Kurian S.J., Miraj S.S., Benson R., Munisamy M., Saravu K., Rodrigues G.S., Rao M. Vitamin D Supplementation in Diabetic Foot Ulcers: A Current Perspective. *Curr. Diabetes Rev.* 2021. 17(4). 512-521. doi: 10.2174/1573399816999201012195735.
33. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. 97(1-2). 93-101. doi: 10.1016/j.jsmb.2005.06.002.
34. Xiao Y., Wei L., Xiong X., Yang M., Sun L. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020 Sep 16. 11. 564738. doi: 10.3389/fendo.2020.564738.
35. Trujillo V., Marin-Luevano P., Gonzalez-Curiel I., Rodriguez-Carlos A., Ramirez-Reyes M., Layseca-Espinosa E. et al. Calcitriol promotes proangiogenic molecules in keratinocytes in a diabetic foot ulcer model. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. 174. 303-11. doi: 10.1016/j.jsmb.2017.10.013.
36. Razzaghi R., Pourbagheri H., Momen-Heravi M., Bahmani F., Shadi J., Soleimani Z., Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Diabetes Complications*. 2017. 31(4). 766-772. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017.
37. Momen-Heravi M., Barahimi E., Razzaghi R., Bahmani F., Gilasi H.R., Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2017. 25(3). 512-520. doi: 10.1111/wrr.12537.
38. Soleimani Z., Hashemdoht F., Bahmani F., Taghizadeh M., Memarzadeh M.R., Asemi Z. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Diabetes Complications*. 2017. 31(9). 1394-1400. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.010.
39. Razzaghi R., Pidar F., Momen-Heravi M., Bahmani F., Akbari H., Asemi Z. Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018. 181(2). 207-215. doi: 10.1007/s12011-017-1056-5.

Отримано/Received 29.12.2021

Рецензовано/Revised 18.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2022 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Solomiia Shykula, post-graduate student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomiashykula@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5319-6129>

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

A.M. Urbanovych, S.I. Shykula

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Vitamin D and diabetes mellitus

Abstract. Vitamin D is a very important prohormone that needs for maintaining homeostasis and harmonious work of the endocrine system. This review article shows the impact of vitamin D on diabetes mellitus and its complications, such as diabetic retinopathy, nephropathy, neuropathy, and diabetic foot. The authors used databases PubMed and Google Scholar to find literature data. The review determines the benefits of vitamin D supplements to correct mineral, carbohydrate, and lipid metabolism. The results of several meta-analyses are presented, which both confirm the relationship between vitamin D deficiency and diabetes mellitus or doubt its existence. The probable mechanisms of vitamin D influence on the development of diabetic retinopathy at the cellular and molecular levels are highlighted. In particular, the effect of this vitamin on the immune system through the regulation of cytokine levels is demonstrated. A significant association between vitamin D deficiency and the development of diabetic

peripheral neuropathy has been shown. The effect of vitamin D supplements on renal function, inflammation, and glycemic control in patients with diabetic kidney disease has been demonstrated. The authors analyzed the effect of vitamin D compared with other nutrients on the treatment of diabetic foot ulcers. The importance of vitamin D for improving glycemic control and wound healing is emphasized. In conclusion, the screening of patients with diabetes mellitus for vitamin D deficiency and the use of this supplement to prevent and treat microvascular and macrovascular diabetic complications are recommended. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials are promising to further investigate the mechanisms of vitamin D exposure and determine the appropriate adequate dose for patients with diabetes mellitus and its complications.

Keywords: vitamin D; diabetes mellitus; diabetic retinopathy; diabetic neuropathy; diabetic nephropathy; diabetic foot syndrome

Рудковська О.Д.

Оптика «Ясний зір», м. Сторожинець, Чернівецька обл., Україна

Діабетична ретинопатія: перспективи лікування

Діабетична ретинопатія (ДР) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу — одна з основних причин сліпоти у похилому віці [1]. Деструкція макули (набряк, неоваскуляризація, рубцювання) — найчастіша причина порушення зору у пацієнтів із ЦД. Ця патологія радикально не лікується. За допомогою певних процедур (анти-VEGF терапія (терапія за допомогою антитіл до фактора росту ендотелію судин), лазерна коагуляція, хірургія) можна лише сповільнити втрату зору [2].

Золотим стандартом лікування на сьогодні вважається анти-VEGF терапія, яка зменшує набряк і неоваскуляризацію в макулі. Проте значна частина пацієнтів залишається нечутливою до анти-VEGF терапії, що підкреслює участь інших патофізіологічних механізмів у розвитку деструкції макули.

Цю тезу підтверджує наступне: вичікувальна тактика у лікуванні ДР з макулярним набряком (багатоцентрові рандомізовані дослідження [3]) дає кращі візуальні та анатомічні результати у віддаленому періоді, ніж агресивна інвазивна терапія (анти-VEGF препарати, лазерна коагуляція).

Привертає увагу і той факт, що при ДР макулярний набряк виникає на будь-якій її стадії, як на початковій, так і на кінцевій. Можна зробити висновок: процес контролюється не сітківкою, а, скоріше за все, мозком.

Нині причини виникнення очних хвороб, у тому числі ДР, до кінця не з'ясовані [3].

Ми вважаємо, що тригером офтальмопатології є слабкість акомодатії [4]. Якщо у певному періоді життя зіниця надмірно звужується (хронічний стрес, переохолодження, перегрівання, гіподинамія, шкідливі звички), відстань між екватором кришталика і циліарним тілом стає меншою за вікову норму, циннові зв'язки дещо провисають, їх вплив на кришталик ослаблюється, об'єм акомодатії зменшується. Оскільки акомодатія (здатність сканувати небезпеку на різних відстанях) відіграла вирішальну роль у виживанні людини як виду в процесі еволюції, мозок розробив компенсаторні реакції, здатні полегшити роботу ослабленої акомодатії.

Усі очні хвороби у початковій стадії спрямовані на забезпечення збільшення об'єму акомодатії. Якщо це відбувається, патологічний процес стабілізується,

якщо ні — відбувається хронічне прогресування захворювання (кератоконус, міопія, катаракта, глаукома, увеїт тощо).

Розглянемо викладене вище на прикладі ДР.

У початковій стадії процесу — непроліферативної ДР — спостерігається помірне зниження гостроти зору. Якщо цього достатньо для відновлення акомодативної здатності ока (на тлі компенсованого ЦД), процес у сітківці стабілізується. Якщо організм ослаблений (ЦД некомпенсований, з ускладненнями) і акомодативний м'яз теж слабкий, розвивається макулярний набряк, ДР переходить у проліферативну стадію.

Для «відключення» макули є ще одне обґрунтування.

Зоровий аналізатор дуже енергозатратний: його роботу обслуговують 6 пар черепно-мозкових нервів (половина із 12 наявних). Оскільки акомодативний м'яз — один із найактивніших в організмі, при його дисфункції мозку треба виконувати значно більший об'єм роботи.

Коли загальний стан організму тяжкий, мозок намагається полегшити собі життя — блокувати зоровий аналізатор (щоб приділити більше уваги іншим життєво важливим органам і системам [3]). Мозок вибирає різні шляхи блокування зорового аналізатора (моторної і сенсорної його частин): паралітична косоокість, паралітичний мідріаз, оклюзія судин сітківки і зорового нерва, оптичний неврит, дірчастий розрив макули, відшарування сітківки, гемофтальм, метастази у центральну частину очного дна (при онкології) тощо.

У кожному випадку мозок прораховує найбільш ергономічний шлях «відключення» зорової системи, щоб не було виснаження мозкових процесів, що реалізується у нейропсихічних (включаючи деменцію) і/або соматичних хворобах.

Певно, вказані механізми контролюються на генетичному рівні.

Один із видів блоку зорової системи — набряк макули (різке зниження центрального зору). Оскільки це полегшує роботу мозку, сучасне лікування макулярного набряку не дає бажаних функціональних результатів.

Який вихід із ситуації? Підказку нам дає природа. Захворювання сітківки і зорового нерва часто супроводжуються аферентним зіничним дефектом — зіниця

розширена, слабо реагує на світло. Мозок показує, що йому потрібен спокій акомодатії (іннервація м'язів райдужки і акомодатійного м'яза синергічна).

Якщо проводити лікування патології заднього відділу ока на тлі циклоплегії, то ми будемо діяти в інтересах мозку (полегшимо йому роботу: економія ресурсів, які зазвичай витрачаються на акомодатію). Тому функціональні результати лікування повинні бути більш високими, ніж при стандартній терапії.

У нас є позитивний досвід: ми лікували патологію зорового нерва (передню ішемічну нейрооптикопатію, оптичний неврит), оклюзію вен сітківки на тлі циклоплегії (сумісно з носінням сонцезахисних окулярів) [4, 5]. Візуальні результати були вищими і досягались за більш короткі строки, ніж у контрольній групі, де використовувалась традиційна терапія без циклоплегії.

Ми вважаємо, що у віддаленому періоді доцільно проводити лазерний мідріаз, щоб не було умов для виникнення слабкості акомодатії у майбутньому (при надмірному звуженні зіниці). Розширенню зіниці сприяє також здоровий спосіб життя [5].

При цьому слід звернути увагу на той факт, що сітківка є особливою структурою як частина мозку, виведена на периферію. Тому розлади у сітківці можуть свідчити, наприклад, про зниження когнітивних здібностей.

Одними із системних ускладнень успішної анти-VEGF терапії набряку макули є тромбоемболії: інсульт, інфаркт. Як це можна трактувати у світлі вищевикладеного? На наш погляд, при низьких ресурсах мозку підвищення гостроти зору (тобто розблокування зорового аналізатора) провокує «відключення» життєво важливих органів — мозку, серця. Іншими словами, організм хотів сплатити частковою сліпотою за своє відносне благополуччя (з двох лих вибрати менше), а ми, підвищивши гостроту зору в результаті анти-VEGF терапії, не дали йому це зробити. І тоді почались серйозні проблеми в роботі організму.

Тому циклоплегія при лікуванні патології макули повинна бути тривалою, з поступовою відміною, щоб мозок мав час адаптуватись до розблокування зорової системи.

Якщо ресурси мозку виснажені, то, очевидно, що для мозку (і організму в цілому) краще «погасити» око, щоб підтримати діяльність інших життєво важливих органів і систем на належному рівні.

В ідеалі повинні бути розроблені високочутливі інтегральні показники роботи мозку і виявлена їх динаміка залежно від стану сітківки (без ураження макули — з ураженням макули) у людей різного віку і стану здоров'я.

Тоді буде зрозуміло, у яких випадках патології сітківки офтальмологи можуть тривало боротись за підвищення зорових функцій, а в яких (резистентний набряк макули тощо) це безперспективно, оскільки при значному підвищенні зору в ослабленому організмі можуть наступити необоротні зміни, які погіршать його виживання, і мозок, не зацікавлений у такій ситуації, все одно «погасить» хворе око.

Отже, нами теоретично обґрунтовано, що терапія патології сітківки (у тому числі діабетичної ретинопатії) на тлі «виключеної» акомодатії (а в подальшому — лазерного мідріазу) може забезпечити певний приріст зорових функцій не тільки у короткотривалій, але й у довготривалій перспективі. Цій стратегії повинні передувати глибокі нейрофізіологічні дослідження.

Список літератури

1. Wang W., Lo A.C.Y. *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J. Mol. Sci. 2018 Jun 20. 19(6). 1816. doi: 10.3390/ijms19061816.*
2. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. *Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight. 2017 Jul 20. 2(14). e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751.*
3. *Prescrire Redaction. Diabetic macular oedema without visual impairment. Prescrire International. 2020. 29(217). 190.*
4. Rudkovska O. *Refraction and Accommodation in the Etiopathogenesis of the Eye Diseases. Collection of scientific articles. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 75 p.*
5. Rudkovska O. *Weakness of Accommodation is a Trigger for Eye Diseases. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2017. 85 p.*

Отримано 11.01.2022 ■

*Директору Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України професору*
Олександр Андрійовичу Товкаю –

50!

27 жовтня 2021 року виповнилося 50 років від дня народження директора Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України Олександра Андрійовича Товкаю.

Після закінчення у 1999 році медичного факультету № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця О.А. Товкаю навчався в інтернатурі за фахом «хірургія». З лютого по червень 2001 року працював на посаді лікаря-хірурга хірургічного відділення Київської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги.

Вся подальша наукова та практична діяльність Олександра Андрійовича Товкаю пов'язана з Українським науково-практичним центром ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, де він пройшов усі сходи науки та професійного росту.

Науково-педагогічну діяльність О.А. Товкаю розпочав на посаді молодшого наукового співробітника відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. В 2008 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Автотрансплантація тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді в хірургічному лікуванні двобічного багатовузлового зоба» та здобув науковий ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю «хірургія». В 2015 році О.А. Товкаю присвоєно вчене звання старшого наукового співробітника зі спеціальності «хірургія».

Результати подальшої наукової та практичної діяльності О.А. Товкаю узагальнені в докторській дисертації «Захворювання надниркових залоз та їх хірургічне лікування із застосуванням відеоендоскопічних операцій». У 2020 році О.А. Товкаю здобув науковий ступінь доктора медичних наук за спеціальністю «хірургія», а в 2021 році рішенням МОН України йому було присвоєно вчене звання професора.

1 жовтня 2018 року колектив Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин на виборах керівника установи проголосував за Олександра Андрійовича Товкаю.

В 2020 році О.А. Товкаю присвоєно звання «Заслужений лікар України».

О.А. Товкаю також займається викладацькою діяльністю в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на кафедрі хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти.

О.А. Товкаю є головним редактором журналу «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія», членом редакційної колегії журналів «Проблеми ендокринної патології», «Ендокринологія», «Міжнародний ендокринологічний журнал». Неодноразово виступав з доповідями на численних наукових медичних форумах у різних країнах світу. Автор понад 80 пуб-



лікацій у вітчизняних і закордонних наукових виданнях, восьми патентів України на корисну модель.

У 2018 році проходив клінічне стажування «Advanced thyroid surgery» (Грац, Австрія). Має спеціалізації з хірургії, онкології й організації та управління охороною здоров'я. Експерт МОЗ України зі спеціальності «ендокринологія».

О.А. Товкаю — кваліфікований лікар, хірург, онколог, доповідчий, ерудований фахівець, педагог та управлінець, який користується повагою серед колег, слухачів, студентів і пацієнтів, постійно вдосконалює свої практичні навички та поглиблює теоретичний рівень знань. Професіоналізм, безмежна відданість справі, працьовитість і наполегливість у досягненні поставлених цілей дали змогу Олександрові Андрійовичу досягти значних успіхів, здобути шану та повагу серед колег.

Олександр Андрійович зустрічає свій ювілей у розквіті професійної діяльності. Він — талановитий, прогресивний лікар і науковець, його діяльність чимало сприяє підвищенню статусу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин як провідної наукової установи в галузі ендокринології та ендокринної хірургії.

Редакційна колегія «Міжнародного ендокринологічного журналу» щиро вітає ювіляра, бажає йому міцного здоров'я, невичерпного творчого натхнення, подальших успіхів у будь-яких починаннях, щоденних справах, сміливих планах і сподіваннях! ■

*До ювілею ендокринолога,
заслуженого лікаря України,
кандидата медичних наук, доцента*
Анатолія Йосиповича Гурського

Виповнилося 70 років від дня народження лікаря-ендокринолога Рівненського спеціалізованого диспансера радіаційного захисту населення, кандидата медичних наук, доцента Анатолія Йосиповича Гурського.

Після закінчення лікувального факультету Тернопільського державного медичного інституту з 1980 року Анатолій Йосипович працював у Рівненському обласному ендокринологічному диспансері, який очолював з 1989 по 2005 рік. В 1989 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Клініка і реабілітація порушень соматостатевого розвитку в дітей та підлітків зобно-ендемичних районів».

Анатолій Йосипович Гурський — відомий лікар-ендокринолог, який зробив значний внесок у дослідження захворювань щитоподібної залози серед мешканців ендемічного та радіаційно забрудненого регіону, розробку та впровадження новітніх підходів до лікування і профілактики ендокринних захворювань. Будучи тривалий час головним лікарем обласного ендокринологічного диспансера та головним ендокринологом Рівненської області, він брав безпосередню участь в обстеженні населення області після аварії на Чорнобильській АЕС. Його наукові розробки мають важливе практичне значення для профілактики, діагностики та лікування захворювань у радіаційно забрудненому регіоні.

Анатолій Йосипович є кандидатом медичних наук, доцентом, автором понад 50 наукових статей, опублікованих у фахових виданнях. Він систематично виступає з доповідями на науково-практичних конференціях, з'їздах Асоціації ендокринологів України, де щиро ділиться досвідом щодо новітніх підходів до менеджменту ендокринної патології, привертає увагу громадськості до актуальних проблем ендокринології.

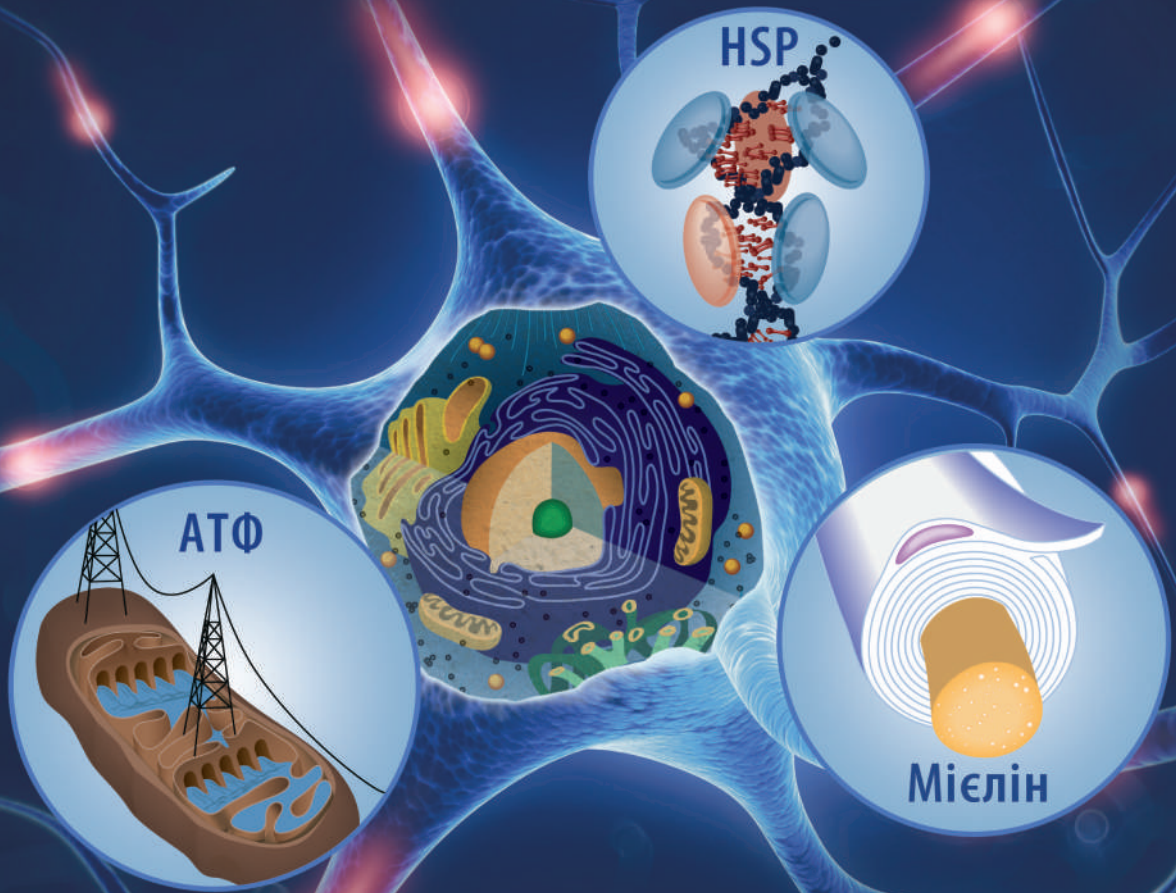


За особистий внесок у розвиток медичної галузі в 2002 році Анатолію Йосиповичу Гурському Указом Президента України присвоєно звання «Заслужений лікар України», а в 2008 році за заслуги у відродженні духовності в Україні він був нагороджений орденом Святого Миколая Чудотворця. Крім того, А.Й. Гурський нагороджений почесною грамотою МОЗ України (2001 р.), грамотами Рівненської обласної державної адміністрації та обласної ради.

***Редакція «Міжнародного ендокринологічного журналу»
приєднується до вітань ендокринологічної спільноти
і бажає шановному ювіляру міцного здоров'я, щастя та любові,
родинного тепла та благополуччя, невичерпної енергії та добра!*** ■

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкуруну: активних нейрорептидів, отриманих з мозку змбрівона великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогепалевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.

Код АТХ N00B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурун® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та білосинтезувальної функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурун® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одній об'ємній одиниці та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біоекстринічну активність мозку. Цереброкурун® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-містичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованій і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоемоційному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічів. У неонатальному синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопія, непроліферативна діабетична ретиніопія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурун® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифубарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26