

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

**НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО**

Зручні правила прийому:

1 упаковка
на 5 місяців

2 упаковки
для подолання
дефіциту

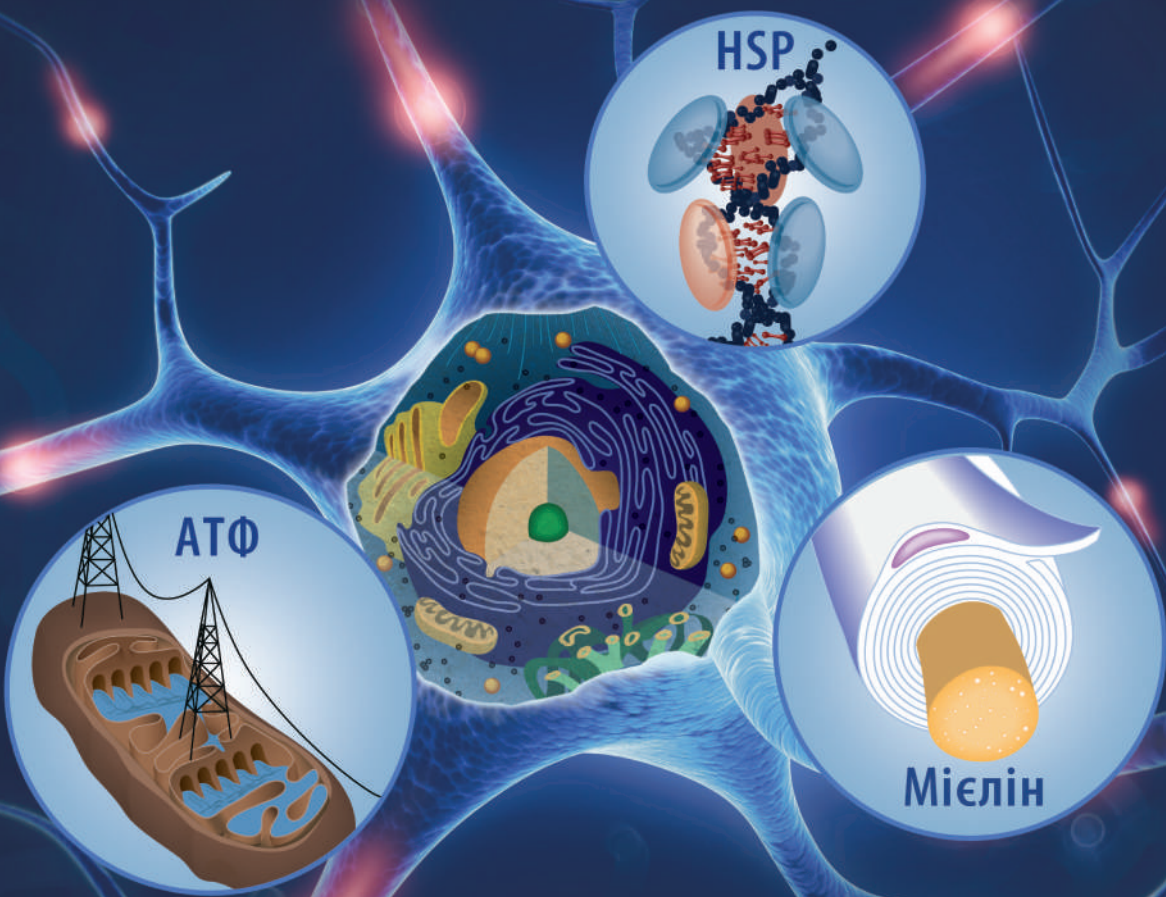
20 000 MO



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

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброурину; активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропічні засоби. Код ATX N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модифікатор Церебрурину® впливає на вісчу нервову діяльність шляхом активації енергопродукуючої та біосинтезуючої функцій нервових клітин, підвищення активності синапсного апарату ЦНС. Церебрурину® сприяє збільшенню діаметра поринок плазматичної мембрани, збільшує проникність лінійного бар'єру гематоенцефалічного мозку, позитивно впливає на процес руху речовин у напрямку від периферії до центральної частини. Препарат стимулює асиметричне регулювання реакцій на болючі подразники активності мозку. Церебрурину® покращує артеріальну та венозну циркуляцію крові в мозку. Ноотропні, гіпнолімічні, гомеопасторно-тропні, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними захворюваннями головного мозку; нормалізації емоційно-інстинктивних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізіологічній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованій і генетично зумовлених захворюваннях Церебрурину® чинить стабілізуючий ноотропічний ефект. **Показання. Заховорювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисцирдулярні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові наслідки гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісавагера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабощезу судинного генезису, деміївці змішаного типу, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій аланії та дислексії, наслідках інсульту з афізією, церебральному паралізі з психоомною затримкою (нетяжкого типу), запізнілою (декоритивною) формою синдрому – у підлітковий періоді та у юві осіб післячас безчас тихіх емпіричних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалалій, м'язлив параличів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій аспексії, наслідках такої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сильному макулудистрофії (суха та волога форма), висока ускладнена коротзорість, стані після відправлення сітківки, часкова атрофія зорового нерву, посттравматична макулудистрофія, центральна серозна хоріоретінопатія, непроліферативна діабетична ретінопатія 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, повторний курс 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 років – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільно 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 Церебрурину® вводять внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перебіваючно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімумальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Kateropie 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



Реєстраційне посвідчення № UA/7516/01/01 від 17.01.2018

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, № 2, 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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 2, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 21.04.2022 р., протокол № 8

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,74
Тираж 3 000 прим. Зам. 2022-iej-122.

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
Свідцтво 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

Большова О.В. (Київ)

Соколова Л.К. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Товкай О.А. (Київ)

Вернигородський В.С. (Вінниця)

Урбанович А.М. (Львів)

Власенко М.В. (Вінниця)

Хижняк О.О. (Харків)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Гончарова О.А. (Харків)

Prof. Alekna V.

Дідушко О.М.

(Вільнюс, Литва)

(Івано-Франківськ)

Dr. Atashi H.

Івашук О.І. (Чернівці)

(Тегеран, Іран)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Prof. Czupryniak L.

Кирилюк М.Л. (Київ)

(Варшава, Польща)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Prof. Holick M.

Козаков О.В. (Харків)

(Бостон, США)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Prof. Mascarenhas R.

Корпачов В.В. (Київ)

(Лісабон, Португалія)

Кравченко В.І. (Київ)

Prof. Mota M.

Кравчун Н.О. (Харків)

(Крайова, Румунія)

Лучицький Є.В. (Київ)

Prof. Papanas N.
(Александруполіс, Греція)

Мітченко О.І. (Київ)

Prof. Radzevičienė L.

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

(Каунас, Литва)

Перцева Н.О. (Дніпро)

Prof. Standl E.

Резніков О.Г. (Київ)

(Мюнхен, Німеччина)

Сергієнко О.О. (Львів)

Prof. Tkáč I.

Сіренко Ю.М. (Київ)

(Кошице, Словаччина)

Скрипник Н.В.

Prof. Yki-Järvinen H.

(Івано-Франківськ)

(Гельсінкі, Фінляндія)

Відповідальний секретар

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, № 2, 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 disserta-
tions 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 Insti-
tution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine» (21.04.2022, Protocol № 8)*

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 6,74
Circulation 3000. Order 2022-iej-122.*

Editorial office address:

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

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

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

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

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.

(Ivano-Frankivsk)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kobyliak N.M. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pertseva N.O. (Dnipro)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypyuk N.V.

(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H.

(Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Executive secretary

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	6	Appeal of Editor-in-Chief	6
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

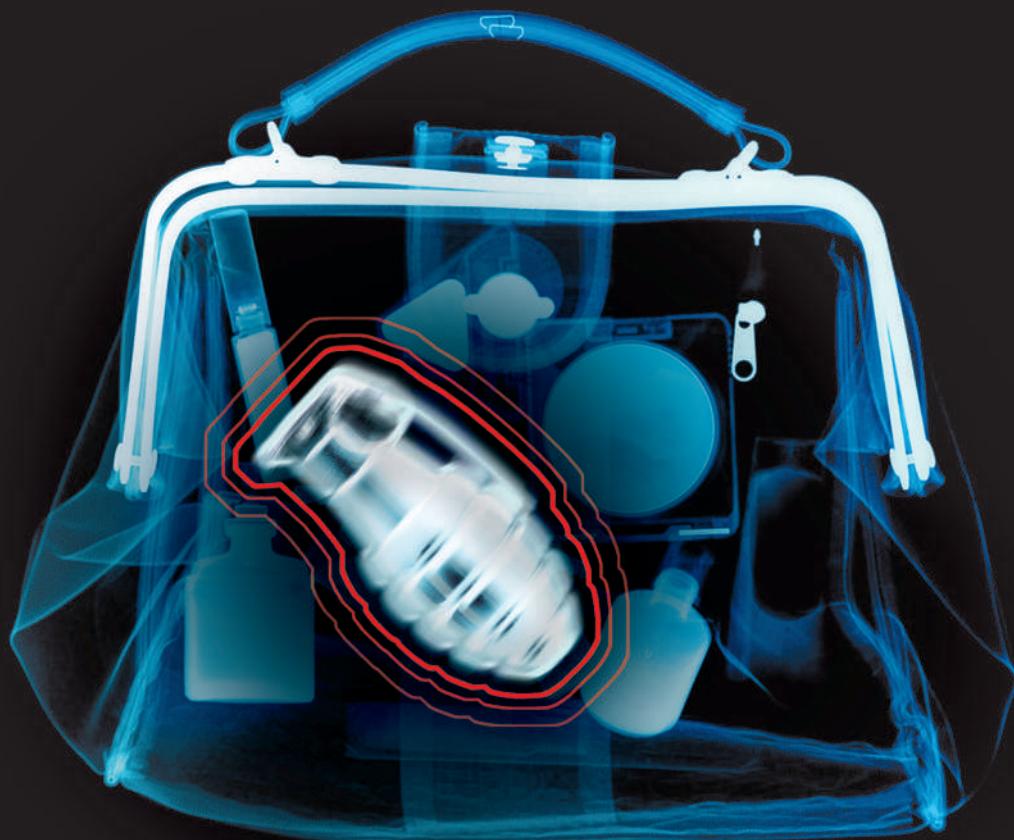
Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Ozge Kurtkulagi</i> Вірогідне зниження співвідношення вмісту нейтрофілів і лімфоцитів на тлі лікування інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу	7	<i>Ozge Kurtkulagi</i> Neutrophil to Lymphocyte ratio is significantly reduced after Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor treatment in patients with type 2 diabetes mellitus	7
<i>Гончарова О.А., Дубовик В.М., Чернявська І.В.</i> Шляхи оптимізації виявлення та моніторингу первинного гіперпаратиреозу (організаційні аспекти)	11	<i>O.A. Goncharova, V.M. Dubovik, I.V. Chernyavska</i> Primary hyperparathyroidism: optimize the detection and monitoring (organizational aspects)	11
<i>Громнацька Н.М., Лемішко Б.Б., Куля О.О., Пасічна І.О., Белюсова В.М.</i> Скринінг метаболічного синдрому у дітей і підлітків	15	<i>N.M. Gromnatska, B.B. Lemishko, O.O. Kulya, I.O. Pasichna, V.M. Beliusova</i> Screening of metabolic syndrome in children and adolescents	15
<i>Сорокман Т.В., Макарова О.В., Остапчук В.Г.</i> Показники мелатоніну в слині дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників	21	<i>T.V. Sorokman, O.V. Makarova, V.G. Ostapchuk</i> Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome	21

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС® – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

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

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

www.immunologs.com.ua

**IGP
pharm**



ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



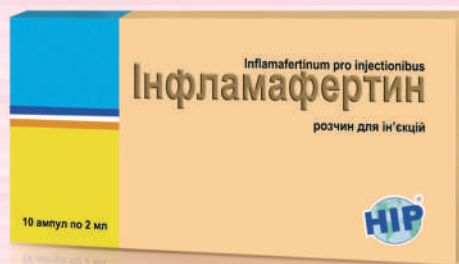
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



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

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

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

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Savas Karatas, Yalcin Hacıoglu, Şennur Kose

Дефіцит магнію
при цукровому діабеті 2-го типу
та його вплив на глікемічний контроль
та ускладнення цукрового діабету 25

Savas Karatas, Yalcin Hacıoglu, Şennur Kose

Magnesium deficiency
in type 2 diabetes mellitus and its effect
on blood glucose control
and diabetes complications 25

Огляд літератури

Literature Review

Ткач С.М., Паньків В.І., Паньків І.В.

Сучасні погляди на метаболізм
та біологічні ефекти вітаміну D 30

Генделека Г.Ф., Генделека А.М.

Аспіринорезистентність:
причини виникнення, клінічне
значення, шляхи подолання 39

Катеренчук В.І., Катеренчук А.В.

Препарати селену:
чи доцільно застосовувати їх в терапії
патології щитоподібної залози? 45

S.M. Tkach, V.I. Pankiv, I.V. Pankiv

Modern views on the metabolism
and biological effects of vitamin D 30

G.F. Gendeleka, A.N. Gendeleka

Aspirin resistance:
causes, clinical significance,
correction 39

V. Katerenchuk, A. Katerenchuk

Selenium supplements:
is it advisable to use them in treatment
of pathology of the thyroid gland? 45

Клінічний випадок

Clinical Case

Кравченко В.І., Раков О., Сліпачук Л.В.

Гіперкортицизм на тлі реабілітації
після COVID-19
(клінічний випадок) 54

Kravchenko V., Rakov O., Slipachuk L.V.

Hypercortisolism on the background
of recovery of COVID-19
(case report) 54

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

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



Шановні читачі!



Війна в одну мить пошматувала наші плани, мрії, ілюзії. І в один день нас назавжди об'єднала розв'язана кремлівським психопатом війна. Сьогодні ми пишаємося державою, яку намагаються вбити. Наш шлях — вистояти, щоб беззастережно відбутися як Держава. Війна не закінчиться завтра, але очевидно, що виграти її ворогу не під силу. Наша перемога — питання часу та ціни.

Керівник делегації країни-агресора на переговорах з Україною Володимир Мединський (колишній міністр культури) до війни був відомий як автор екзотичного «відкриття», стверджуючи, що в російського народу «є одна зайва хромосома». Вже перший місяць війни переконав, що російському народу принаймні однієї хромосоми бракує. Тієї, що має відповідати за здатність здійснювати вчинки і гідність. Після 24 лютого тему про «братні народи», тим більше про «один народ», назавжди закрито. Однак відмінність між ними та нами не стала очевидною в Росії, адже в них щось явно не так із хромосомами.

Нині весь цивілізований світ викреслює РФ з різних сфер колективної діяльності, обмежуючи її і в міжна-

родній науковій співпраці. Багато університетів, грантових фондів та наукових товариств уже прийняли таке рішення. Головна мета полягає в зниженні наукового імпаكتу (коефіцієнта цитованості) Росії. Зробити так, щоб вплив науковців країни-окупанта на світову науку був майже нульовий. Для прикладу, Спілка ректорів університетів Німеччини припинила співпрацю з вченими із Росії.

Через військові дії на території України друкована версія «Міжнародного ендокринологічного журналу» тимчасово не виходитиме. Однак редакція знайшла можливість випускати електронний варіант журналу, щоб автори мали можливість своєчасно оприлюднити свої наукові доробки

**З побажанням разом здолати випробування війни,
вистояти, перемогти, а тоді відродитися
і відбудувати нашу рідну Україну!**

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

Ozge Kurtkulagi

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

Neutrophil to Lymphocyte ratio is significantly reduced after Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor treatment in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) are novel therapeutic agents that became available in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). This group of antidiabetic agents are associated with reduced glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose, body weight and body mass index (BMI) in diabetic patients. All those beneficial effects may also be associated with a reduction in inflammatory burden. **The purpose** of the study is to compare neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), a novel inflammatory marker derived from hemogram, before and 6 months after SGLT2i treatment in diabetic subjects. We also aimed to compare fasting glucose, HbA1c and other metabolic parameters as well as anthropometric measures (weight, BMI) before and 6 month after initiation of SGLT2i therapy. **Materials and methods.** The subjects with type T2DM that show up in internal medicine outpatient clinics of Abant Izzet Baysal University Hospital between January 2021 and December 2021 were enrolled to the study. Pretreatment and posttreatment NLR and other parameters were compared. We also obtained pretreatment and posttreatment laboratory data including urea, creatinine, fasting glucose, HbA1c, glomerular filtration rate, aspartate and alanine transaminases, plasma sodium and potassium. **Results.** Fasting glucose was reduced from 195 ± 72 mg/dl in pretreatment period to 146 ± 53 mg/dl in posttreatment period ($p < 0.001$). HbA1c was reduced from 9.1 ± 1.7 % in pretreatment period to 7.7 ± 1.7 % in posttreatment period ($p < 0.001$). The NLR before treatment was 2.6 ± 1.2 % before SGLT2i treatment and was reduced to 2.2 ± 0.6 % in 6th month of SGLT2i therapy. NLR was significantly decreased after treatment ($p = 0.003$). **Conclusions.** We suggest that NLR levels could be a marker of reduced inflammatory burden in T2DM subjects receiving SGLT2i treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; inflammation; neutrophil to lymphocyte ratio; sodium glucose cotransporter-2 inhibitor; fasting glucose; HbA1c

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder associated with significant morbidity and mortality. Mild but persistent inflammation has an important place in the course of T2DM. Indeed, several inflammatory markers derived from routine hemogram tests were suggested to be associated with T2DM [1–6], and with its complications [7–11]. Effective treatment of the diabetic subjects may reduce the inflammatory burden in this population.

Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) are novel therapeutic agents that became available in the treatment of T2DM. This group of antidiabetic agents are associated with reduced glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose, body weight and body mass index (BMI) in diabetic

patients [12]. All those beneficial effects may also be associated with a reduction in inflammatory burden.

To test this hypothesis, we designed the present study to compare neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), a novel inflammatory marker derived from hemogram, before and 6 months after SGLT2i treatment in diabetic subjects. We also aimed to compare fasting glucose, HbA1c and other metabolic parameters as well as anthropometric measures (weight, BMI) before and 6 month after initiation of SGLT2i therapy.

Materials and methods

Study Design. Patients who were followed up in our internal medicine outpatient clinics and were treated with SGLT2i between January 2021 and December 2021 were included in

the present retrospective study. Local ethics committee was approved the study (ethics approval no: 2021/233). Those under the age of 18, those with end-stage renal disease, those with active infection or inflammatory disease, and those receiving cancer treatment were excluded from the study. Age and gender of the participants recorded. Anthropometric measures; body weight and BMI before and at the sixth month after SGLT2i treatment were recorded. We also obtained pretreatment and posttreatment laboratory data including urea, creatinine, fasting glucose, HbA1c, glomerular filtration rate (GFR), aspartate and alanine transaminases (AST and ALT), plasma sodium (Na) and potassium (K). The data at least sixth month after initiation of SGLT2i treatment was recorded as posttreatment data.

Statistical analyses. All data was analyzed by statistics software (SPSS 16.0 for Windows, IBM Co., Chicago, IL, USA). One sample t test was used for analysis of data in whole study population. Variables before and after SGLT2i treatment were analyzed by paired samples t test. The p values lower than 5 % was considered as statistically significant.

Results

Study population was consisted of remaining 78 patients (67 men and 17 women) after exclusion of 11 subjects according to the exclusion criteria. Mean age of the study cohort was $58,7 \pm 8,6$ years, respectively.

There were no significant differences between pretreatment and posttreatment levels of creatinine, GFR, Na, and K levels ($p > 0.05$ for all).

Body weight ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$), AST ($p < 0.001$), and ALT ($p < 0.001$) levels were significantly reduced in posttreatment period compared to the pretreatment period. Fasting glucose was reduced from 195 ± 72 mg/dl in pretreatment period to 146 ± 53 mg/dl in posttreatment period ($p < 0.001$). HbA1c was reduced from 9.1 ± 1.7 % in pretreatment period to 7.7 ± 1.7 % in posttreatment period ($p < 0.001$). Figure 1 shows the reduction in study variables.

The NLR before treatment was 2.6 ± 1.2 % before SGLT2i treatment and was reduced to 2.2 ± 0.6 % in 6th month of SGLT2i therapy. NLR was significantly decreased after treatment ($p = 0.003$). Figure 2 shows the change in NLR levels between pre- and posttreatment periods.

Discussion

Present study showed that SGLT2i treatment reduces inflammatory burden related to T2DM. Moreover, the results of present study suggested the previous studies in literature that reported significant decrease in weight, BMI, fasting glucose and HbA1c with SGLT2i treatment.

Besides type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder, significant amount of inflammatory burden has been reported in this condition. An anti-inflammatory cytokine, omentin, has been suggested to be low in insulin resistance states in the medical literature [13]. Another inflammatory cytokine, neuregulin, has been reported to be decreased in T2DM [14], and in diabetic kidney injury [15]. Moreover, inflammatory cytokines, such as cardiotrophin, was shown to be increased in subjects with T2DM [16]. These findings suggest that inflammation involve in the course of T2DM and its complications. The results of the present study were also suggested that effective treatment with SGLT2i may reduce inflammatory burden in this population.

Other metabolic and inflammatory markers have been suggested to be associated with T2DM. Authors reported increased uric acid/HDL cholesterol ratio in diabetic subjects compared to the healthy population [17]. In addition, elevated uric acid/HDL cholesterol ratio has been shown in subjects with metabolic syndrome, another insulin resistant state [18]. Interestingly, SGLT2i treatment was suggested to reduce serum uric acid levels, which is a marker of inflammation and deteriorated metabolism in diabetic subjects [19]. In accordance to the literature data, we showed that SGLT2i treatment lowered NLR levels which reflects underlying inflammatory burden.

Our study also showed reduced fasting glucose and HbA1c levels after initiation of SGLT2i treatment. Previous studies were also reported significant improvement in those metabolic markers in diabetic subjects after SGLT2i therapy [12, 20, 21]. Effective glucose lowering effect of SGLT2i is well established. Significant weight and BMI reduction also contributes to improvement of metabolic parameters in diabetic subjects received SGLT2i treatment. The findings of present study which reported improved weight, BMI, glucose and HbA1c levels, were in accordance with the literature knowledge.

We also found significantly reduced AST and ALT levels after SGLT2i treatment in present work. Although insignificant

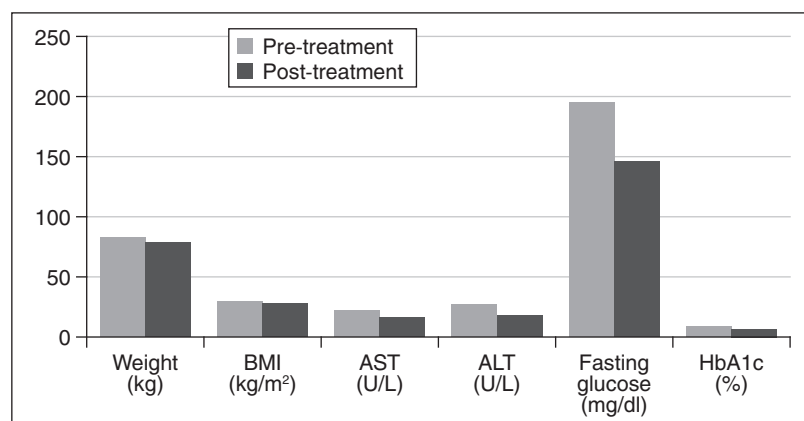


Figure 1. Change in the pre-treatment and post-treatment periods of body weight, BMI, AST, ALT, fasting glucose and HbA1c

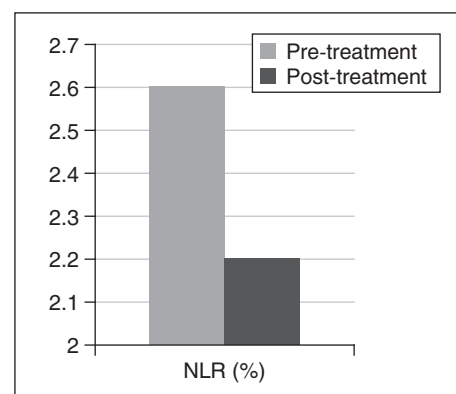


Figure 2. Change in the NLR levels between pre-treatment and post-treatment periods

nificant, reduced AST and ALT levels have been reported in a recent study [12]. Deteriorated metabolism may cause non-alcoholic fatty liver disease in diabetic subjects which is characterized with elevated transaminases. SGLT2i related improvement in metabolism may also cause a reduction in fat accumulation in liver resulting decreased AST and ALT levels. This phenomenon has been suggested by a recent work in the medical literature [22].

Retrospective design and relatively small study population are possible limitations of the present work. We just followed the subjects for six months, which may constitute the third limitation. However, to the best of our knowledge present study is the first report in the literature showed reduced NLR levels after SGLT2i treatment in patients with T2DM.

Conclusions

In conclusion, we suggest that NLR levels could be a marker of reduced inflammatory burden in T2DM subjects receiving SGLT2i treatment. Further longitudinal studies with larger cohort are needed to confirm our results.

References

1. Cakir L., Aktas G., Enginyurt O. et al. Mean platelet volume increases in type 2 diabetes mellitus independent of HbA1c level. *Acta Medica Mediterranea*. 2014. 30. 425-428.
2. Vernekar P.V., Vaidya K.A. Comparison of mean platelet volume in type 2 diabetics on insulin therapy and on oral hypoglycaemic agents. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013. 7(12). 2839-40. doi: 10.7860/JCDR/2013/7636.3771.
3. Kodiatte T.A., Manikyam U.K., Rao S.B., Jagadish T.M., Reddy M., Lingaiah H.K., Lakshmaiah V. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J. Lab. Physicians*. 2012. 4(1). 5-9. doi: 10.4103/0974-2727.98662.
4. Atak B., Aktas G., Duman T.T., Erkus E., Kocak M.Z., Savli H. Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2019. 65(1). 38-42. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.38.
5. Gasparyan A.Y., Ayyazyan L., Mukanova U., Yessirkepov M., Kitas G.D. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann. Lab. Med.* 2019 Jul. 39(4). 345-357. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345.
6. Bilgin S., Aktas G., Zahid Kocak M., Atak B.M., Kurtkulagi O., Duman T.T., Savli H. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *Aging Male*. 2020. 23(5). 923-927. doi: 10.1080/13685538.2019.1632283.
7. Ji S., Ning X., Zhang B., Shi H., Liu Z., Zhang J. Platelet distribution width, platelet count, and plateletcrit in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis of PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul. 98(29). e16510. doi: 10.1097/MD.00000000000016510.
8. Bilgin S., Aktas G., Kurtkulagi O. et al. Edmonton frail score is associated with diabetic control in elderly type 2 diabetic subjects. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2020. 19. 511-514. doi: 10.1007/s40200-020-00542-z.
9. Kocak M.Z., Aktas G., Duman T.T. et al. Monocyte lymphocyte ratio As a predictor of Diabetic Kidney Injury in type 2 Diabetes mellitus; The MADKID Study. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2020. 19. 997-1002. doi: 10.1007/s40200-020-00595-0.
10. Kucuk H., Tecer D., Goker B., Varan O., Babaoglu H., Guven S.C., Ozturk M.A., Haznedaroglu S., Tufan A. Platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Adv. Rheumatol.* 2019 Dec 31. 60(1). 4. doi: 10.1186/s42358-019-0110-8. PMID: 31892347.
11. Bilgin S., Kurtkulagi O., Atak Tel B.M. et al. Does C-reactive protein to serum Albumin Ratio correlate with diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes Mellitus? The CARE TIME study. *Primary Care Diabetes*. 2021. 15. 1071-1074. doi: 10.1016/j.pcd.2021.08.015.
12. Perry R.J., Shulman G.I. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J. Biol. Chem.* 2020 Oct 16. 295(42). 14379-14390. doi: 10.1074/jbc.REV120.008387.
13. Leandro A., Queiroz M., Azul L., Seica R., Sena C.M. Omentin: A novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Free Radic Biol. Med.* 2021 Jan. 162. 233-242. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.021.
14. Tutunchi H., Ostadrahimi A., Hosseinzadeh-Attar M.J., Miryan M., Mobasser M., Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes. Rev.* 2020 Feb. 21(2). e12952. doi: 10.1111/obr.12952.
15. Kocak M.Z., Aktas G., Atak B.M. et al. Is Neuregulin-4 a predictive marker of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus? *European Journal of Clinical Investigation*. 2020. 50. e13206. doi: 10.1111/eci.13206.
16. López-Yoldi M., Moreno-Aliaga M.J., Bustos M. Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Oct. 26(5). 523-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.009. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26188636.
17. Aktas G., Kocak M.Z., Bilgin S. et al. Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus. *The Aging Male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2020. 23. 1098-1102. doi: 10.1080/13685538.2019.1678126.
18. Kocak M.Z., Aktas G., Erkus E. et al. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2019. 65. 9-15. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.9.
19. Chino Y., Samukawa Y., Sakai S. et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2014. 35. 391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.
20. Ouchi M., Oba K., Kaku K., Suganami H., Yoshida A., Fukunaka Y., Jutabha P., et al. Uric acid lowering in relation to HbA1c reductions with the SGLT2 inhibitor tofogliflozin. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. 20(4). 1061-1065. doi: 10.1111/dom.13170.
21. Devineni D., Morrow L., Hompesch M., Skee D., Vandenbosch A., Murphy J., Ways K., Schwartz S. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes. Metab.* 2012. 14(6). 539-45. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01558.x.
22. Itani T., Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Obes. Sci. Pract.* 2018. 4(5). 477-482. doi: 10.1002/osp4.294.

Received 02.02.2022

Revised 26.02.2022

Accepted 25.03.2022 ■

Information about author

Ozge Kurtkulagi, MD, Canakkale Onsekiz Mart University Hospital, Department of Internal Medicine, Canakkale, Turkey; e-mail: ozgekurtkulagi@gmail.com; phone: +903742534656, fax: +903742534615

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

Information about funding. This work has not received any funds or grants from any organizations.

Ozge Kurtkulagi

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

Вірогідне зниження співвідношення вмісту нейтрофілів і лімфоцитів на тлі лікування інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) — нові терапевтичні засоби, доступні для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Ця група протидіабетичних засобів асоціюється зі зниженням глікованого гемоглобіну (HbA1c), глікемії натще, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з ЦД2. Усі ці сприятливі ефекти також можуть бути пов'язані зі зменшенням запалення. **Метою** дослідження є порівняння отриманого з гемограми співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, нового маркера запалення, до та через 6 місяців після лікування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів з ЦД2. Крім того, завданням дослідження було порівняти рівень глікемії натще, глікованого гемоглобіну та інші метаболічні параметри, а також антропометричні показники (маса тіла, ІМТ) до та через 6 місяців після початку терапії ІНЗКТГ-2. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували пацієнти з ЦД2 у клініці внутрішніх хвороб університетської лікарні Abant İzzet Baysal у період з січня по грудень 2021 року. Порівнювали співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів до та після лікування та інші параметри. Також були отримані

лабораторні дані до та після лікування, включаючи вміст сечовини, креатиніну, глікемію натще, HbA1c, швидкість клубочкової фільтрації, аспартат- і аланінтрансaminaзи, натрій і калій плазми. **Результати.** Рівень глікемії натще знизився з 195 ± 72 мг/дл у період до лікування до 146 ± 53 мг/дл у період після лікування ($p < 0,001$). Відзначалося вірогідне зниження рівня HbA1c: з $9,1 \pm 1,7$ % у період до лікування до $7,7 \pm 1,7$ % у період після лікування ($p < 0,001$). Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів до лікування становило $2,6 \pm 1,2$ % і вірогідно знижувалося до $2,2 \pm 0,6$ % на шостому місяці терапії ІНЗКТГ-2. Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів вірогідно зменшилося після лікування ($p = 0,003$). **Висновки.** Автор припускає, що співвідношення рівнів нейтрофілів і лімфоцитів може бути маркером зниження запального навантаження у пацієнтів з ЦД2, які отримують лікування ІНЗКТГ-2.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; запалення; співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; глікемія натще; глікований гемоглобін

Гончарова О.А.^{1,2}, Дубовик В.М.², Чернявська І.В.³
¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

³ Медичний центр REFIT, Chemical Group XADO, м. Харків, Україна

Шляхи оптимізації виявлення та моніторингу первинного гіперпаратиреозу (організаційні аспекти)

Резюме. Актуальність. Недіагностований первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) значно збільшує ризик остеопорозу та переломів, нефролітазу та ниркової недостатності, знижуючи якість життя хворих. Усе це обумовлює необхідність удосконалення організаційної системи виявлення та моніторингу захворювання. **Метою** дослідження було оцінити частоту гіперкальціємії (ГК) у хворих із ендокринною патологією та визначити статевий і віковий склад у підгрупі з ГК. **Матеріали та методи.** Визначено частоту ГК (за рівнями загального та іонізованого кальцію) у 107 хворих з ендокринною патологією, обстежених упродовж листопада та грудня 2021 року, охарактеризовано статеві та вікові особливості, характер ендокринної патології у підгрупі з ГК. Рівень загального кальцію крові визначали фотокolorиметричним методом за допомогою фотометра «Солар РМ 2111», набору «Спл» (Україна), рівень іонізованого кальцію крові визначали розрахунковим методом залежно від концентрації альбуміну. **Результати.** Серед хворих на ендокринну патологію ГК відзначається приблизно в 30 % випадків. Співвідношення між чоловіками та жінками є аналогічним у підгрупах з нормо- та гіперкальціємією. Наявність у хворих ендокринної коморбідності підвищує ризик ГК. Отримані результати свідчать, що існуюча в Україні організація роботи з виявлення та моніторингу хворих із ГК потребує оптимізації. Як зразок можна використати розроблену американськими авторами концептуальну модель дії лікаря системи первинної медичної допомоги, спрямовану на оптимізацію роботи з виявлення та моніторингу ПГПТ. **Висновки.** Для України є актуальною проблема удосконалення організаційної системи виявлення та моніторингу ГК, що повинна включати контроль рівня кальцію в крові, періодичність досліджень, подальший моніторинг осіб із ГК, забезпечувати комунікації лікарів первинної та спеціалізованої ланок медичної допомоги. **Ключові слова:** первинний гіперпаратиреоз; діагностика; моніторинг

Вступ

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) є найчастішим чинником гіперкальціємії (ГК). За даними американських авторів, частота ПГПТ збільшується із віком: від 12–24 на 100 000 у віці до 50 років до 95–196 на 100 000 у віковій групі 70–79 років [1, 2]. Найбільш поширеною презентацією ПГПТ є ГК при звичайному лабораторному дослідженні, але цей факт нерідко пов'язують із іншими захворюваннями.

Діагноз ПГПТ потребує ще й дослідження рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) з оцінкою співвідношення між кальцієм (Ca) та ПТГ [3]. Однак сьогодні через різні обставини у значної кількості хворих із ГК не до-

сліджується рівень ПТГ, унаслідок чого ПГПТ виявляється значно пізніше та на тлі більших змін в організмі. При цьому значною мірою це пов'язано з негараздами організаційного плану, а саме:

- ГК не оцінена належним чином; на виявлену ГК не звернули уваги в медичній установі, де спостерігається хворий;
- якщо хворого переведено під нагляд до іншого лікаря після виявлення ГК, його могли не ознайомити з цими даними;
- виявлені в хворого ГК і підвищення рівня ПТГ не зафіксовані в історії хвороби;
- ГК пов'язали з іншими чинниками;

— у хворого з ГК наявна симптоматика ПГПТ, але не приймається рішення стосовно подальшого його моніторингу;

— лікар не вважає операцію оптимальним варіантом лікування, при цьому в документації не вказано, що обрано: спостереження або медикаментозна терапія;

— зміни стану здоров'я хворого не ініціювали корекцію плану лікування.

Треба брати до уваги, що пацієнти можуть переходити від однієї категорії до іншої, наприклад, коли лікар після періоду спостереження призначає медикаментозну терапію. Можливі також ситуації, коли лікар не переглядає свої первинні рішення щодо лікування, навіть коли клінічний статус хворого погіршується внаслідок персистуючого ПГПТ: підвищується ризик кісткових переломів (на 75 %), серцево-судинної патології (у 2,5 раза), розвитку нефролітіазу (у 5 разів), розвитку ниркової недостатності (у 14 разів) і смертності (на 40 %) [1, 2, 4].

В. Wu і співавт. [5] за матеріалами адміністративних даних у Каліфорнії встановили, що частота проведення паратиреоїдектомії знижується із віком. При цьому одним із чинників такої ситуації є організаційні вади: відсутність в історіях хвороби інформації про виявлені зміни, крім того, навіть за наявності такої інформації в історії хвороби відсутній план дій стосовно хворого з приводу ПГПТ.

Виходячи з того, що існуюча система організації виявлення та моніторингу ПГПТ потребує вдосконалення, групою американських авторів [1] запропоновано концептуальну модель, спрямовану на підвищення результативності роботи в цьому напрямку лікарів системи первинної медичної допомоги. Провідні моменти моделі включають:

— певний рівень обізнаності лікаря первинної ланки стосовно інтерпретації лабораторних даних, зокрема рівнів Са та ПТГ, сучасних шляхів корекції гіперкальціємії, вміння диференціювати різні етіологічні чинники ГК;

— володіння інформацією щодо позалікарняної динаміки показників і готовність оперативно змінювати план лікування за умови появи нових даних або симптомів;

— налагодження комунікаційних зв'язків із лікарями медичних закладів іншого рівня стосовно кожного хворого з ГК.

Беручи до уваги дані зарубіжних авторів щодо суттєвих недоліків в організації виявлення та моніторингу хворих на ПГПТ і необхідності вдосконалення відповідної організаційної моделі [1, 3, 6, 7], нами досліджено деякі параметри, які характеризують цю проблему в Україні.

Мета дослідження: оцінити частоту гіперкальціємії у хворих, які перебували в ендокринологічній клініці з приводу різної ендокринної патології, та визначити статевий, віковий склад, а також характер ендокринної патології у підгрупі пацієнтів з гіперкальціємією.

Матеріали та методи

Групу дослідження становили 107 хворих, у яких в лабораторії клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» досліджено рівні загального та іонізованого кальцію в сироватці крові впродовж останніх двох місяців 2021 року. Рівень загального кальцію крові визначали фотокolorиметричним методом за допомогою фотометра «Солар РМ 2111», набору «СпЛ» (Україна) (лабораторна норма 2,1–2,55 ммоль/л), рівень іонізованого кальцію крові визначали розрахунковим методом залежно від концентрації альбуміну (лабораторна норма 1,03–1,13 ммоль/л).

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 4 від 08.06.2021).

Статистична обробка одержаних даних проведена методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалася значущою при $P < 0,05$.

Результати

У складі дослідженої групи було 25 чоловіків та 82 жінки віком від 18 до 69 років ($46,4 \pm 1,82$ та $46,7 \pm 1,14$ років відповідно, $P > 0,05$). ГК виявлено у 29,91 % хворих загальної групи, 32 % чоловіків та 29,27 % жінок (табл. 1).

Ці показники не мали вірогідної різниці, але вказували, що майже у 30 % хворих із ендокринною патологією є ризик розвитку ГК.

Структура ендокринних розладів містила тиреоїдну патологію (автоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом та післяопераційний гіпотиреоз) у 46 осіб (4 чоловіки та 42 жінки), цукровий діабет — у 23 осіб (14 чоловіків та 9 жінок) і коморбідну ендокринну патологію (захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет та гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція у різних варіаціях) — у 38 осіб.

Частота ГК перебувала в межах від 17,39 % на тлі тиреоїдної патології до 34,78 % за умов цукрового діабету та до 44,73 % за наявності ендокринної коморбідності (табл. 2). При цьому наявність коморбідної ендокринної патології значно збільшила частку ГК (вірогідно порівняно з хворими на тиреоїдну патологію).

Таблиця 1. Рівні кальцію в загальній групі та частота гіперкальціємії

Показник	Кількість хворих, n	Вік, роки	Са, ммоль/л	Са ²⁺ , ммоль/л	Частота ГК	
		M ± m	M ± m	M ± m	n	%
Усі	107	46,60 ± 0,97	2,40 ± 0,02	1,06 ± 0,01	32	29,91
Чоловіки	25	46,40 ± 1,82	2,41 ± 0,03	1,06 ± 0,01	8	32,00
Жінки	82	46,66 ± 1,14	2,40 ± 0,02	1,06 ± 0,01	24	29,27

Таблиця 2. Частота гіперкальціємії та рівні кальцію у хворих з різною ендокринною патологією

Патологія	Кількість хворих, n	Вік, роки	Са, ммоль/л	Са ²⁺ , ммоль/л	Частота ГК	
		M ± m	M ± m	M ± m	n	%
Тиреоїдна патологія	46	46,60 ± 1,46	2,36 ± 0,03	1,05 ± 0,01	8	17,39*
Цукровий діабет	23	50,83 ± 1,64	2,44 ± 0,03	1,07 ± 0,02	8	34,78
Коморбідна ендокринна патологія	38	44,05 ± 1,74	2,44 ± 0,03	1,07 ± 0,01	16	44,73*

Примітка: * — вірогідність різниці $p < 0,01$.

Ці дані можна розцінювати як збільшення ризику ГК у хворих із коморбідною ендокринною патологією.

Отримані результати свідчать, що існуюча в Україні організація роботи з виявлення та моніторингу хворих із ГК потребує оптимізації. Як зразок можна використати розроблену американськими авторами концептуальну модель дії лікаря системи первинної медичної допомоги, спрямовану на оптимізацію роботи з виявлення та моніторингу ПГПТ [1].

Обговорення

При розробці вітчизняної моделі оптимізації вказаної роботи слід брати до уваги досвід інших країн. Так, дані популяційного дослідження в Швейцарії [8], опублікованого в 2021 році, стосуються впливу вікових характеристик пацієнтів на післяопераційні ускладнення. Із 2642 прооперованих пацієнтів післяопераційні ускладнення (повторна операція, гіпокальціємія, ушкодження голосових зв'язок) відзначалися в 111 випадках (4,2 %), але частота їх не асоціювалась із віком хворих. При цьому у пацієнтів похилого віку констатували збільшення тривалості стаціонарного лікування після операції.

За даними Е.Д. Куо і співавт. [9], аналіз історій хвороби прооперованих з приводу ПГПТ виявив, що показанням до оперативного лікування були вік менше ніж 50 років, рівень Са сироватки крові понад 11,3 мг/дл та наявність гіперкальціурії. Водночас наявність нефролітіазу та остеопорозу не впливала на відбір осіб для операції.

У проведеному в Австралії дослідженні, навпаки, саме остеопороз був найпоширенішим загальним показанням до паратиреоїдектомії в Північному Сіднеї, що становить 27 % від усіх випадків. Це було доведено на 1613 пацієнтах, яким була проведена паратиреоїдектомія за період дослідження [10].

Висновки

Попри лімітовану кількість проаналізованих нами випадків, можна дійти деяких висновків:

1. Серед хворих на різну ендокринну патологію гіперкальціємія спостерігається приблизно в 30 % випадків.
2. Співвідношення між чоловіками та жінками з ендокринопатіями у підгрупі з ГК (20,0 проти 80,0 %) є аналогічним показнику в загальній групі (22,1 проти 77,9 %).
3. Наявність у хворих ендокринної коморбідності підвищує ризик ГК (44,73 %) порівняно з наявністю цукрового діабету (34,78 %) і тиреоїдної патології (17,39 %).

4. Для України є актуальною проблема створення організаційної системи виявлення і подальшого моніторингу ГК, що повинна містити проведення контролю рівня Са в сироватці крові з періодичністю таких досліджень, подальший моніторинг осіб із ГК, забезпечувати участь у процесі лікарів первинної та спеціалізованої ланок медичної допомоги з комунікацією між ними.

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

Інформація про фінансування. Стаття виконана відповідно до НДР «Розроблення методологічних підходів до скринінгу, діагностики і менеджменту первинного гіперпаратиреозу для різних ланок системи охорони здоров'я» (НАМН 02.21 (2021–2023 рр.).

Внесок авторів у написання статті. Гончарова О.А. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті; концепція і дизайн дослідження; Дубовик В.М. — збір даних, редагування статті; Чернявська І.В. — збір даних, написання статті.

Список літератури

1. Dombrowsky A., Borg B., Xie R., Kirklin J.K., Chen H., Barentine C.J. Why Is Hyperparathyroidism Underdiagnosed and Undertreated in Older Adults? Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. 2018. 11. 1179551418815916. doi: 10.1177/1179551418815916.
2. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T., Lee J.A., Asa S.L., Duh Q.Y., Doherty G.M., et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg. 2016. 151(10). 959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310. PMID: 27532368.
3. Leere J.S., Karmisholt J., Robaczyn M., Vestergaard P. Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. Front. Endocrinol. 2017. 8. 79. doi: 10.3389/fendo.2017.00079.
4. Seib C.D., Meng T., Suh I., Cisco R.M., Lin D.T., Morris A.M., Trickey A.W., Kebebew E. Undertreatment of primary hyperparathyroidism in a privately insured US population: Decreasing utilization of parathyroidectomy despite expanding surgical guidelines. Surgery. 2021. 169(1). 87-93. doi: 0.1016/j.surg.2020.04.066.
5. Wu B., Haigh P.I., Hwang R., et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. 95. 4324-4330. doi: 10.1210/jc.2009-2819.
6. Sharata A., Kelly T.L., Rozenfeld Y., Hammill C.W., Schuman E., Carlisle J.R., Aliabadi-Wahle S. Management of Primary Hyperparathyroidism: Can We Do Better? Am. Surg. 2017. 83(1). 64-70. PMID: 28234128.

7. Cherenko S., Bandura H. *Differential Diagnosis of Primary and Secondary Hyperparathyroidism Caused by Vitamin D Deficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2015. 69(5). 19–23. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.69.2015.75069>.

8. Mueller M., Ebrahimi F., Christ E., Nebiker C.A., Schuetz P., Mueller B., Kutz A. *Safety of parathyroidectomy in older vs. younger patients with primary hyperparathyroidism. Endocr. Connect.* 2021. 10(10). 1273–1282. doi: 10.1530/EC-21-0363.

9. Kuo E.J., Al-Alusi M.A., Du L., Shieh A., Livhits M.J., Leung A.M., Yeh M.W. *Surgery for Primary Hyperparathyroidism: Adherence to Consensus Guidelines in an Academic Health*

System. Ann. Surg. 2019 Jan. 269(1). 158–162. doi: 10.1097/SLA.0000000000002474.

10. Sywak M.S., Robinson B.G., Clifton-Bligh P., Reeve T.S., Barraclough B.H., Fick G.H., Delbridge L.W. *Increase in presentations and procedure rates for hyperparathyroidism in Northern Sydney and New South Wales. Med. J. Aust.* 2002. 177(5). 246–9. doi: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04756.x.

Отримано/Received 16.03.2022

Рецензовано/Revised 30.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2022 ■

Information about authors

Olga Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oaggoncharova18@gmail.com; contact phone: +380503233913; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Viktor Dubovyk, MD, PhD, Senior researcher of the surgical department of the V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>

Irina Chernyavskay, MD, PhD, Senior Researcher, Endocrinologist, REFIT Medical Center, Chemical Group XADO, Kharkiv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-4834-3972>

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 their manuscript.

Information about funding. The work is carried out in accordance with the scientific research plan «Development of methodological approaches to screening, diagnosis and management of primary hyperparathyroidism for different parts of the health care system» (NAMS 02.21 (2021–2023)).

Authors contributions. O.A. Goncharova — acquisition and drafting of data, writing the article; research concept and design; V.M. Dubovik — acquisition of data, editing; I.V. Chernyavska — acquisition of data, writing the article.

O.A. Goncharova^{1,2}, V.M. Dubovik², I.V. Chernyavska³

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² SI "Institute of Endocrine Pathology V.Ya. Danilevsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

³ Medical Centre REFIT, Chemical Group XADO, Kharkiv, Ukraine

Primary hyperparathyroidism: optimize the detection and monitoring (organizational aspects)

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the fact that undiagnosed primary hyperparathyroidism (PHPT) significantly increases the risk of osteoporosis and fractures, nephrolithiasis and renal failure, reducing the quality of life of patients. All this necessitates the improvement of the organizational system of disease detection and monitoring. The purpose of the study was to assess the incidence of hypercalcemia (HCa) in patients with endocrine disorders and to determine the sex and age composition in the subgroup with HA. **Materials and methods.** The frequency of HCa (by total calcium and ionized calcium levels) in 107 patients with endocrine pathology examined in endocrine clinic during November and December 2021 was determined, gender and age characteristics, the nature of endocrine pathology in the subgroup with HCa were characterized. The level of total calcium was determined by photocolometric method using a photometer "Solar PM 2111", set "SpL" (Ukraine), the level of ionized calcium was determined

by a calculated method depending on the concentration of albumin.

Results. Among patients with endocrine pathology, HCa occurs in approximately 30 % of cases. The ratio between men and women is similar in the subgroups with normo- and hypercalcemia. The presence of endocrine comorbidity in patients increases the risk of HCa. The obtained results show that the existing organization of work in Ukraine to identify and monitor patients with HCa needs to be optimized. As a sample, we can use the conceptual model of action of a primary care physician developed by American authors, aimed at optimizing the work on the detection and monitoring of PHPT. **Conclusions.** For Ukraine, the problem of improving the organizational system for detection and monitoring of HCa, which should include deadlines for monitoring blood calcium levels, periodicity of research, further monitoring of people with HCa, provide communications to primary and specialized physicians.

Keywords: primary hyperparathyroidism; diagnosis; monitoring

Громнацька Н.М.¹, Лемішко Б.Б.¹, Куля О.О.¹, Пасічна І.О.¹, Белюсова В.М.²
¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² КНП-1 «Територіальне медичне об'єднання м. Львова», Лікарня св. Пантелеймона, м. Львів, Україна

Скринінг метаболічного синдрому у дітей і підлітків

Резюме. Актуальність. Метаболічний синдром (МС) трактують як кластер факторів ризику кардіо-васкулярних захворювань та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Поширеність МС у дітей і підлітків сягає 6–39 % залежно від критеріїв ідентифікації. Незважаючи на значну увагу, яку приділяють МС у дітей, відсутній єдиний узгоджений консенсус для його раннього скринінгу. **Мета дослідження:** вивчити поряд із загальноновизнаними додаткові маркери для скринінгу МС у дітей і підлітків. **Матеріали та методи.** Дослідження є проспективним популяційним динамічним з метою перевірки гіпотези. Вивчені клінічні та лабораторно-інструментальні показники для скринінгу МС у 155 дітей віком 9–18 років, які сформували дві групи: група дітей з МС — 90 дітей з МС на тлі абдомінального ожиріння та група дітей без МС — 65 дітей з нормальною масою тіла. Верифікацію МС проводили згідно з рекомендаціями IDF Consensus (2007). **Результати.** Для скринінгу МС поряд із загальноновизнаними критеріями згідно з IDF Consensus (2007) — абдомінальне ожиріння за обводом талії > 90-го перцентиля, рівень ранішньої глюкози > 5,6 ммоль/л, тригліцеридемія > 1,7 ммоль/л, артеріальний тиск > 130/85 мм рт.ст., встановлені найбільш вірогідні додаткові маркери: антропометричні (обвід шиї, обвід стегон, співвідношення обвід талії/обвід стегон, площа поверхні тіла > 90-го перцентиля розподілу згідно з віком і статтю), лабораторні (ранішній інсулін > 15,0 мОд/л, індекс НОМА-IR > 2,8, загальний холестерин > 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ > 3,25 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ > 0,78 ммоль/л), гемодинамічні (артеріальний тиск за показниками розподілу > 95-го перцентиля згідно з віком і статтю), що сприяє ранньому його виявленню. **Висновки.** Розширення переліку маркерів для раннього скринінгу МС у дитячій і підлітковій популяції є актуальним і створює основу для його вчасної корекції та профілактики.

Ключові слова: метаболічний синдром; скринінг; додаткові маркери; діти; підлітки

Вступ

Скринінг (*screening* — просіювання, сортування) — стратегія в організації медичного забезпечення населення, спрямована на виявлення захворювань у клінічно безсимптомних осіб у популяції, які вважаються здоровими. Скринінг дає можливість виявити фактори ризику, генетичну обтяженість, ранні ознаки захворювання до моменту клінічних проявів та сформувати групи ризику, які мають найбільшу ймовірність захворіти, тому підлягають подальшим діагностичним обстеженням [1, 2].

Вибір моделі скринінгу (діагностичних критеріїв та методики проведення) впливає як на показники поширеності порушень, так і на результати скринінгу в цілому [2–4].

Метаболічний синдром (МС) сприймають як кластер факторів ризику кардіоваскулярних захворювань та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [5]. Поширеність МС у дітей сягає 6–39 % залежно від критеріїв ідентифікації [6].

Незважаючи на значну увагу, яку приділяють МС у дітей, аналіз даних літератури свідчить про відсутність єдиного узгодженого консенсусу для його визначення, недостатню вивченість окремих питань та дискусійність отриманих даних [6]. Новітні дослідження довели недостатню ефективність загальноновизнаних критеріїв у скринінгу та діагностиці МС [7]. Частота раннього виявлення МС є різною залежно від використаних критеріїв діагностики, у результаті превентивні заходи

у дітей групи ризику не використовуються повною мірою [7]. Слід зауважити, що важливими у проведенні скринінгу визнають етнічні особливості щодо переважання факторів кардіометаболічного ризику [8].

Прикладом методологічних відмінностей у виявленні МС у дітей служать результати дослідження S.M. Andrabi et al. [9], яке встановило поширеність МС у дітей за критерієм надлишкової маси тіла і генералізованого ожиріння на рівні 30,7 %, у той час як у дітей з абдомінальним ожирінням — 85,3 %. Крім того, унаслідок відсутності МС як нозологічної одиниці у МКХ-10 (ВООЗ, Женева, 1995) він, а також більшість його порушень лишаються неврахованими.

Для скринінгу МС у дітей рекомендують низку різноманітних маркерів [10]. Як основну діагностичну ознаку МС у дітей відповідно до модифікованих до дитячого віку рекомендацій NCEP/АТР ІІІ [11], ААСЕ [12] та International Diabetes Federation Consensus (IDF, 2007) [13] декларують ожиріння, яке вважають основним ризик-фактором МС, інсулінорезистентності (ІР), ЦД 2-го типу [14–16].

Дискутується питання, що прийняти як критерій МС — індекс маси тіла (ІМТ), який є ознакою надлишкової маси тіла, генералізованого ожиріння та завуальованого абдомінального ожиріння, чи абдомінальне ожиріння, ідентифіковане за перцентильним розподілом обводу талії (ОТ) [17, 18]? Прогностична здатність ОТ та індексу ОТ/обвід стегон (ОС) визначати абдомінальне ожиріння є суперечливою, оскільки відрізняються точки, що використовуються для оцінки параметрів, різняться в різних дослідженнях унаслідок етнічних особливостей та недостатньої доказової стандартизації [19].

До ранніх маркерів порушень вуглеводного обміну при МС відносять ранішню глікемію натще, порушену толерантність до глюкози та їх поєднання, які об'єднують терміном «предіабет», що вказує на їхню прогностично несприятливу спрямованість [20]. Проте зміни рівня глюкози крові є ознакою розвитку більш пізньої печінкової ІР порівняно з гіперінсулінемією та ІР за НОМА-ІР, які є ознакою більш ранньої м'язової ІР.

Дисліпідемія є базовою етіопатогенетичною ланкою та клінічною ознакою МС [4, 11, 18]. Важливою є рання ідентифікація низки ліпідних змін у дітей, згідно з якими можливо проводити скринінг синдрому [21].

Визначення ранніх маркерів для скринінгу МС у дітей і підлітків дозволяє максимально рано виявити порушення метаболізму та гемодинаміки, що сприяє своєчасному спостереженню і корекції, запобігає розвитку ускладнень та інвалідизації хворих у майбутньому.

Мета дослідження. Вивчити поряд із загальновищезгаданими додаткові ранні маркери для скринінгу МС у дітей і підлітків.

Матеріали та методи

Дослідження є проспективним популяційним динамічним з метою перевірки гіпотези. Вибірка представлена дітьми та підлітками, які звертались за медичною допомогою з приводу соматичної патології або проходили щорічні медичні профілактичні огляди.

Критерії включення в дослідження: вік 9–18 років, наявність МС.

Критерії виключення: генетичні форми ожиріння, первинні форми дисліпідемій, регулярний прийом лікарських засобів.

Принципом розподілу дітей на групи була наявність або відсутність МС.

Під спостереженням перебувало 155 дітей і підлітків віком від 9 до 18 років, які сформували дві групи: група дітей з МС — 90 дітей з МС на тлі абдомінального ожиріння та група дітей без МС — 65 дітей з нормальною масою тіла.

Вік досліджуваних дітей становив: у групі з МС — 15,0 (12,0–16,0) року, у групі без МС — 15,0 (12,0–17,0) року ($p = 0,845$). Групи за статеву ознакою не відрізнялись: хлопчиків з МС було 45 (50,0 %), у групі без МС — 41 (63,1 %) ($p = 0,42$).

Верифікацію МС проводили згідно з IDF Consensus (2007) [13]: наявність абдомінального ожиріння, артеріального тиску $> 130/85$ мм рт.ст., ранішньої гіперглікемії $> 5,6$ ммоль/л та гіпертригліцеридемії $> 1,7$ ммоль/л, низьких значень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,03$ ммоль/л та для дівчаток старше від 16 років $< 1,29$ ммоль/л.

Пацієнтам проведено визначення маси тіла, зросту, обводу шиї (ОШ), ОТ, ОС, індексу ОТ/ОС, площі поверхні тіла. Антропометричні виміри проводили за загальноприйнятою методикою.

Відрізнюючою точкою діагностики абдомінального ожиріння були значення ОТ > 90 -го перцентилу згідно з віком і статтю, а для дівчаток старше від 16 років > 80 см, для хлопців > 94 см [13].

Показники гіперінсулінемії та ІР встановлювали згідно з даними групи контролю. Як відрізнюючу точку гіперінсулінемії взято значення 90-го перцентилу, що при середньому значенні для групи контролю $8,00 \pm 6,95$ мкОд/л становило 15,0 мкОд/л. Як відрізнюючу точку індексу НОМА-ІР взято значення 2,8 од. (середнє значення у групі дітей без МС $1,65 \pm 1,19$ од.).

Рівень ліпідів крові оцінювали згідно з рекомендаціями NCEP/АТРІІІ [11]. Референтними значеннями були для ЗХС $< 5,2$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $< 3,25$ ммоль/л, ХС ЛПДНЩ $< 0,78$ ммоль/л, ІА $< 3,0$.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали за методом Короткова. Верифікацію артеріальної гіпертензії здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків» зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 762 від 20.11.2015 р., та даними National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents (JNC7, USA) при показниках, більших від 95-го перцентилу розподілу відповідно до статі, віку та перцентилу зросту [22].

Протокол дослідження схвалений рішенням комісії з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у якому проводилось дослідження (протокол № 8 від 02.03.2021). Перед про-

веденням обстеження від батьків, опікунів та самих дітей отримана письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Статистичну обробку отриманого матеріалу проводили за допомогою інтегрованих систем для комплексного статистичного аналізу та обробки даних Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA). Нормальність розподілу встановлювали за критерієм Shapiro-Wilk-Test. Параметричними вважались показники при $p > 0,05$; непараметричними — при $p < 0,05$. За непараметричного характеру розподілу парне міжгрупове порівняння кількісних показників проводилось із використанням U-критерію Манна — Уїтні, за параметричного — з використанням t-критерію Стюдента. Результати подані як медіана із зазначенням міжквартильного розмаху (25-й і 75-й перцентилі). У всіх процедурах статистичного аналізу розраховували показник вірогідності p . Вірогідними вважались показники при $p < 0,05$.

Результати

Показники маси тіла дітей з МС в 1,6 раза та ІМТ в 1,5 раза ($p = 0,0001$) перевищували аналогічні показники ($p = 0,0001$) дітей без МС (табл. 1).

При порівнянні інших антропометричних показників дітей з МС та без МС: ОШ ($p = 0,001$), ОТ ($p = 0,001$), ОС ($p = 0,001$), співвідношення ОТ/ОС ($p = 0,001$) та площі поверхні тіла ($p = 0,001$) — встановлена високого ступеня вірогідність різниці.

У дітей з МС рівень імунореактивного інсуліну, який дає змогу оцінити чутливість периферичних тканин до інсуліну, перевищував у 1,8 раза аналогічний показник дітей без МС ($p = 0,001$) (табл. 2). Водночас рівень ранішньої глюкози був у 1,2 раза вищим ($p = 0,001$), індекс НОМА-ІР в 1,6 раза вищим ($p = 0,001$), індекс глюкоза/інсулін в 1,3 раза нижчим ($p = 0,039$), ніж у дітей без МС.

Аналіз поширеності порушень вуглеводного обміну встановив, що у дітей з МС гіперінсулінемія (45,1 %) виявлялась у 6,0 раза частіше, ніж у дітей без МС (7,4 %; $p = 0,002$). Частота ранішньої базальної гіперглікемії у дітей з МС діагностована у 4,7 раза (25,0 %) частіше, ніж у дітей без МС ($p = 0,009$). Вірогідна різниця в частоті високих значень індексу НОМА-ІР спостерігалась у дітей з МС (39,4 %) і дітей без МС (7,4 %; $p = 0,001$).

Аналіз показників ліпідного обміну у дітей з МС виявив вірогідну різницю у рівні ЗХС ($p = 0,003$), ХС

Таблиця 1. Антропометричні показники дітей з метаболічним синдромом

Показники	Діти з МС n = 90	Діти без МС n = 65	P
Маса тіла, кг	78,0 (63,0–93,0)*	49,6 (40,5–58,0)*	= 0,001
Зріст, см	165,2 (152,0–175,0)	157,7 (148,0–170,0)	= 0,632
ІМТ, кг/м ²	28,7 (25,1–31,2)*	18,6 (16,5–20,5)*	= 0,0001
Обвід шиї, см	35,0 (33,0–38,0)*	31,2 (29,0–33,0)*	= 0,001
Обвід талії, см	89,5 (80,0–96,0)*	65,4 (61,0–70,0)*	= 0,001
Обвід стегон, см	107,9 (101,0–111,0)*	83,4 (76,0–91,0)*	= 0,001
Співвідношення обвід талії/обвід стегон	0,86 (0,81–0,88)*	0,78 (0,74–0,83)*	= 0,01
Площа поверхні тіла, м ²	1,90 (1,66–2,12)*	1,5 (1,25–1,65)*	= 0,001

Примітка: * — різниця між групами дітей з МС та без МС.

Таблиця 2. Показники вуглеводного та ліпідного обміну у дітей з метаболічним синдромом

Показники	Діти з МС n = 90	Діти без МС n = 65	P
Рівень ранішньої глюкози, ммоль/л	5,1 (4,5–5,6)*	4,3 (4,0–5,0)*	= 0,001
Рівень імунореактивного інсуліну, мОд/л	13,08 (6,8–15,4)*	7,7 (1,8–11,5)*	= 0,001
Індекс НОМА-ІР, ум.од.	2,36 (1,61–2,52)*	1,51 (0,98–2,1)*	= 0,001
Індекс глюкоза/інсулін, ум.од.	0,41 (0,27–0,7)*	0,53 (0,38–1,74)*	= 0,039
ЗХС, ммоль/л	4,36 (3,5–5,3)*	2,89 (2,85–4,18)*	= 0,003
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 (1,0–1,8)	1,3 (0,9–1,7)	= 0,549
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,51 (1,72–3,06)*	1,8 (1,44–2,33)*	= 0,007
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,5 (0,41–0,72)*	0,43 (0,32–0,55)*	= 0,012
ТГ, ммоль/л	1,10 (0,90–1,61)*	0,97 (0,7–1,20)*	= 0,021
Співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ	3,17 (2,52–4,06)*	2,73 (2,28–3,11)*	= 0,016
Співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ	0,8 (0,59–1,54)	0,75 (0,54–1,04)	= 0,308
Індекс атерогенності	2,1 (1,7–3,01)*	1,7 (1,27–2,06)*	= 0,013

Примітка: * — різниця між групами дітей з МС та без МС.

ЛПНЩ ($p = 0,007$), ХС ЛПДНЩ ($p = 0,012$), тригліцеридів (ТГ) ($p = 0,021$), співвідношенні ЗХС/ХС ЛПВЩ ($p = 0,016$) та ІА ($p = 0,013$).

При порівнянні частоти діагностики високих значень ЗХС (32,9 та 7,4 %; $p = 0,003$), ХС ЛПНЩ (16,4 та 1,9 %; $p = 0,009$); ХС ЛПДНЩ (38,8 та 14,8 %; $p = 0,009$) та ТГ (38,8 та 14,8 %; $p = 0,009$) встановлено вірогідну різницю. Частота виявлення низьких значень ХС ЛПВЩ становила лише 32,9 % у дітей з МС та 28,1 % у групі без МС ($p = 0,720$).

У дітей з МС систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск були вірогідно вищими, ніж у дітей без МС ($p = 0,0001$). Показники АТ $> 130/85$ мм рт.ст. виявлені у 55 (61,1 %) дітей з МС ($p = 0,001$), у той час як у дітей без МС показники АТ були в межах нормальних значень згідно з віком, статтю та перцентилем зросту. Артеріальна гіпертензія встановлена лише у дітей з МС ($p = 0,0001$).

Обговорення

МС у дітей і підлітків є актуальною медичною проблемою внаслідок поширеності серед дитячого та підліткового населення, виникнення метаболічних та гемодинамічних ускладнень, патогенетичного негативного впливу на розвиток серцево-судинних захворювань та ЦД 2-го типу.

Значення ожиріння як першопричини та базової ознаки МС вважають спірним [23]. Ожиріння сприймається деякими авторами «сурогатним», тобто таким, що супроводжує або сприяє розвитку основних патогенетичних механізмів, але не є для них обов'язковим. Стверджують, що ожиріння хоч і діагностують у значної кількості дітей з МС, але його відсутність не виключає МС [23]. У проведеному дослідженні при порівнянні основних антропометричних показників дітей з МС та без МС: ІМТ, ОШ, ОТ, ОС, індексу ОТ/ОС та площі поверхні тіла — встановлена високого ступеня вірогідність різниці ($p = 0,001$). Отримані дані створюють підставу вважати, що, крім вісцеральної жирової тканини, яка відіграє провідну роль у патогенезі МС, виступаючи потужною детермінантою ІР, атерогенної дисліпідемії, прозапального та протромботичного стану [21], значний вплив на розвиток синдрому справляє генералізоване ожиріння і безпосередньо біла підшкірна жирова тканина.

Отже, для скринінгової оцінки МС у дітей поряд з ОТ, який вважають основним маркером скринінгу синдрому та кардіоваскулярних захворювань на популяційному рівні [5], можливо використовувати ідентифіковані антропометричні показники.

У проведеному дослідженні доведено, що для дітей з МС характерні гіперінсулінемія, гіперглікемія та ІР, яка мала вищий рівень вірогідності при підрахунку за індексом НОМА-ІР, ніж за індексом глюкоза/інсулін. Виявлені дані дають підстави стверджувати, що порушення секреції та утилізації інсуліну вірогідно більше виражені у дітей з МС, ніж у дітей без МС. Відносно невисокий рівень, проте наявність гіперінсулінемії у дітей без МС (39,4 проти 7,4 %; $p = 0,001$) можливо пояснити фізіологічною ІР пубертатного періоду.

Частота виявленої ранішньої базальної гіперглікемії у дітей з МС (25,0 %) відповідає літературним даним щодо наявності порушення толерантності до глюкози і розвитку ІР у дітей з ожирінням на рівні 9,5–25,0 % [24].

Отримані дані підтверджують, що гіперінсулінемія, ІР та гіперглікемія коректно доводять наявність у дитини МС [25]. Унаслідок більш високих абсолютних значень і більшої частоти діагностики гіперінсулінемії та ІР за індексом НОМА-ІР, ніж гіперглікемії натше у дітей з МС, доведено первинність і пріоритетність їх визначення у скринінгу МС. Включення в скринінг гіперінсулінемії, надпорогових значень НОМА-ІР та індексу глюкоза/інсулін збільшує ймовірність виявлення МС у дітей [7].

Змінам ліпідного спектра крові при МС приділяють увагу внаслідок їх значущої ролі у формуванні атерогенного потенціалу МС. Проведений аналіз показників ліпідного обміну у дітей з МС виявив поряд з ТГ вірогідну різницю у рівні ліпідів і ліпідних фракцій, які не внесені до міжнародних рекомендацій: ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, індекс ЗХС/ХС ЛПВЩ та ІА, що відповідає даним Y. Zhao et al. [26]. Отримані дані узгоджуються з результатами Bogalusa Heart Study, яке встановило у 2,4–7,1 раза вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ у дітей з ожирінням порівняно з дітьми з нормальною масою тіла [8].

Рівень і частота діагностики високих значень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ та ІА доводять наявність широкого спектра змін ліпідного обміну і доцільність використання їх у скринінгу синдрому. Проте у проведеному дослідженні не встановлено вірогідної різниці у рівні ХС ЛПВЩ та співвідношенні ТГ/ХС ЛПВЩ. Частота виявлення низьких значень ХС ЛПВЩ становила лише 32,9 % у дітей з МС та 28,1 % у групі без МС ($p = 0,720$). У нашому дослідженні не вдалося довести, що у дітей низькі значення ХС ЛПВЩ є маркером МС.

Отже, для скринінгу у дітей з МС можливо використовувати надпорогові значення додаткових маркерів, таких як ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, індекс ЗХС/ХС ЛПВЩ та ІА, незважаючи на заперечення до їх використання внаслідок твердження про непостійність змін в окремих дослідженнях [13].

Що стосується гемодинамічної складової МС, то показники АТ $> 130/85$ мм рт.ст. виявлені лише у 55 (61,1 %) дітей з МС ($p = 0,001$), у той час як у дітей без МС показники АТ не перевищували вікового розподілу за віком, статтю та перцентилем зросту. Частота діагностики артеріальної гіпертензії у дітей з МС вірогідно перевищувала показники дітей групи контролю, у яких артеріальна гіпертензія не була встановлена. Потреба у визначенні АТ за показниками більше 95-го перцентиле згідно з віком, статтю та перцентилем зросту полягає в тому, що у дітей до 12 років цей показник нижчий за $130/85$ мм рт.ст., що призводить до недооцінки гемодинамічних змін у дітей цієї вікової групи. Отже, АТ $> 130/85$ мм рт.ст. та додатковий маркер артеріальної гіпертензії за показниками АТ вище 95-го перцентиле розподілу слід віднести до вірогідних маркерів скринінгу МС у дітей і підлітків [25].

Висновки

1. Для скринінгу МС поряд із загальновизнаними ознаками згідно з IDF Consensus (2007): абдомінальне ожиріння за ОТ > 90-го перцентиля, рівень ранішньої глюкози > 5,6 ммоль/л, рівень ТГ крові > 1,7 ммоль/л, АТ > 130/85 мм рт.ст. — встановлені найбільш вірогідні додаткові маркери: обвід шиї, обвід стегон, співвідношення обвід талії/обвід стегон, площа поверхні тіла > 90-го перцентиля розподілу, ранішній інсулін > 15,0 мОд/л, індекс НОМА-IR > 2,8 од., ЗХС > 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ > 3,25 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ > 0,78 ммоль/л, артеріальний тиск за показниками > 95-го перцентиля розподілу.

2. Розширення переліку маркерів МС для його раннього скринінгу в дитячій та підлітковій популяції є актуальним і створює основу для вчасної корекції та профілактики синдрому.

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

Внесок авторів у написання статті. Громнацька Н.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; концепція і дизайн дослідження; Лемішко Б.Б. — редактування статті, остаточне затвердження статті; Куля О.О. — дизайн дослідження, збір літературних даних, написання статті; Пасічна І.О. — літературний огляд, написання статті; Белюсова В.М. — збір даних, літературний огляд.

Список літератури

1. Grootendorst D.C., Jager K.J., Zoccali C., Dekker F.W. Screening: why, when, and how. *Kidney Int.* 2009. 76(7). 694-9. doi: 10.1038/ki.2009.232.
2. Smith R.A. Can we improve on Wilson and Jungner's principles of screening for disease? *CMAJ.* 2018. 190(14). E414-E415; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180330>.
3. Costa R.F., Santos N.S., Goldraich N.P., Barski T.F., Andrade K.S., Krue L.F. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J. Pediatr. (Rio J).* 2012. 88(4). 303-9. doi: 10.2223/JPED.2200.
4. Silveira L.S., Buonani C., Monteiro P.A., Antunes B.M.M., Freitas Júnior I.F. Metabolic syndrome: criteria for diagnosing in children and adolescents. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 2013. 2. 118. doi: 10.4172/2161-1017.1000118.
5. Thomas N.E., Rowe D.A., Murtagh E.M., Stephens J.W., Williams R. Associations between metabolic syndrome components and markers of inflammation in Welsh school children. *Eur. J. Pediatr.* 2018. 177(3). 409-417. doi: 10.1007/s00431-017-3065-y.
6. Bussler S., Penke M., Flemming G., et al. Novel insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2017. 88. 181-93. <https://doi.org/10.1159/000479510>.
7. Peña-Espinoza B.I., Granados-Silvestre M.L.Á., Sánchez-Pozos K., Ortiz-López M.G., Menjivar M. Metabolic syndrome in Mexican children: Low effectiveness of diagnostic definitions. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. 64(7). 369-376. (in English, Spanish). doi: 10.1016/j.endinu.2017.04.004.
8. Freedman D.S., Dietz W.H., Srinivasan S.R., Berenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among

children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999. 103(6 Pt 1). 1175-82. doi: 10.1542/peds.103.6.1175. PMID: 10353925.

9. Andrabi S.M., Bhat M.H., Andrabi S.R., Kamili M.M., Imran A., Nisar I., Nisar U. Prevalence of metabolic syndrome in 8-18-year-old school-going children of Srinagar city of Kashmir India. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. 17(1). 95-100. doi: 10.4103/2230-8210.107812.

10. Dutka R., Chmyr H., Svitlyk H., Leontieva Z. Prolactin, cortisol, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone-markers of staging of metabolic syndrome as a risk factor for coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *GMN.* 2019. 297. 80-3. PMID: 32011300.

11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001. 285(19). 2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.

12. AACE. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for developing diabetes mellitus. Comprehensive care plan. *Endocr. Pract.* 2011. 17(1). <http://www.aace.com/tibs/dm-guidelines ccp p2t>.

13. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF Consensus report. *Pediatr. Diabetes.* 2007. 8(5). 299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x. PMID: 17850473.

14. Dündar I., Akıncı A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and related morbidities in overweight and obese children. *J. Pediatr. Endocr. Metab.* 2022. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0271>.

15. De Lorenzo A., Gratteri S., Gualtieri P., Cammarano A., Bertucci P., Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J. Transl. Med.* 2019. 17(1). 169. doi: 10.1186/s12967-019-1919-y.

16. Jastreboff A.M., Kotz C.M., Kahan S., Kelly A.S., Heymsfield S.B. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring).* 2019. 27(1). 7-9. doi: 10.1002/oby.22378. PMID: 30569641.

17. Christian A.H., Mochari H., Mosca L.J. Waist circumference, body mass index, and their association with cardiometabolic and global risk. *J. Cardiometab. Syndr.* 2009. 4(1). 12-9. doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00029.x.

18. 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 Gastroenterol. (Torino).* 2021. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0. PMID: 35040301.

19. Magalhães E.I.S., Sant'Ana L.F.R., Priore S.E., Franceschini S.C.C. Waist circumference, waist/height ratio, and neck circumference as parameters of central obesity assessment in children. *Rev. Paul Pediatr.* 2014. 32(3). 273-81. doi: 10.1590/0103-0582201432320.

20. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998 Jul. 15(7). 539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S. PMID: 9686693.

21. Bochar O.M., Sklyarova H.Y., Abrahamovych K.Y., Hromnats'ka N.M., Bochar V.T., Sklyarov E.Y. Metabolic syndrome, over-

weight, hyperleptinemia in children and adults. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. 74(2). 313-6. PMID: 33813493.

22. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *The Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics. 2004. 114(2 Suppl. 4th Report). 555-76. PMID: 15286277.

23. Botsiurko V., Didushko O., Kostitska I. Do we need a diagnosis of metabolic syndrome? *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(6). 590-592. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.6.2018.146070> (in Ukrainian).

24. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. *A Consensus Statement from the Interna-*

tional Diabetes Federation. *Diabet. Med*. 2006. 23(5). 469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555.

25. Flemming G.M.C., Bussler S., Körner K., Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J. Pediatr. Endocrin. Metab*. 2020. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0552>.

26. Zhao Y., Yingjie Yu.Y., Hong Li, Li M., et al. The association between metabolic syndrome and biochemical markers in Beijing adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. 16(22). 4557. doi: 10.3390/ijerph16224557.

Отримано/Received 11.02.2022

Рецензовано/Revised 02.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.03.2022 ■

Information about authors

Nataliya M. Gromnatska, MD, Assoc. Professor, Professor of the Family Medicine Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: gromnatska@gmail.com; phone +38(067) 71 39 232; <https://orcid.org/0000-00002-9872-9451>.

Borys B. Lemishko, MD, Assoc. Professor, Professor of the Medical Diagnosis and Hematology and Transfusiology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: boryslemishko@gmail.com; phone +38(067) 36 45 521; <https://orcid.org/0000-0001-7587-7948>.

Olena O. Kulia, PhD, Assoc. Professor, Assoc. Professor of Department of Pediatrics, and Neonatology of Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kulia.olen@gmail.com; phone +38(098) 51 73 753; <https://orcid.org/0000-0001-6054-2475>.

Iryna O. Pasichna, PhD, Assistant of the Medical Diagnosis and Hematology and Transfusiology Department of FPGE; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lrynapasichna@gmail.com; phone +38(067) 30 89 782; <https://orcid.org/0000-0001-8893-7233>.

Victoria M. Beliusova, cardiologist, Department of Cardiology and Reperfusion Therapy of the Heart and Vessel Center, CNE-1 "Territorial Medical Association of Lviv", SE "St. Panteleimon Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: vika.19590201@gmail.com; phone +38(050) 370 29 09.

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 contributions. Nataliya M. Gromnatska — acquisition and drafting of data, writing of the article, concept and design of the study; Borys B. Lemishko — editing and article approval; Olena O. Kulia — design of the study, acquisition of data, writing of the article; Iryna O. Pasichna — literature review, writing of the article; Victoria M. Beliusova — acquisition of data, literature review.

N.M. Gromnatska¹, B.B. Lemishko¹, O.O. Kulia¹, I.O. Pasichna¹, V.M. Beliusova²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²CNE-1 "Territorial Medical Association of Lviv", St. Panteleimon Hospital, Lviv, Ukraine

Screening of metabolic syndrome in children and adolescents

Abstract. Background. Metabolic syndrome (MS) is perceived as a cluster of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes. The prevalence of MS in children and adolescents reaches 6–39 % depending on the identification criteria. Despite the considerable attention paid to MS in children and adolescents, there is no unified agreed consensus on its early screening. Consequently, the purpose of the study was along with the generally accepted criteria evaluate additional markers for MS early screening in children and adolescents. **Materials and methods.** A cross sectional study was conducted with 155 children aged 9–18 years, which formed 2 groups: a group of children with MS — 90 children with MS on the background of abdominal obesity and a group of children without MS — 65 children with normal body weight. Clinical (antrometric data, blood pressure) and laboratory (fasting glucose, fasting insulin, lipids) parameters were assessed. MS verification was performed according to the recommendations of the IDF Consensus (2007). **Results.** For

MS screening in addition to the generally accepted criteria according to IDF Consensus (2007): abdominal obesity (waist circumference > 90th percentile according to age and gender), fasting glucose > 5.6 mmol/l, triglycerides > 1.7 mmol/l, blood pressure > 130/85 mm Hg, the most probable additional markers were established: neck and hip circumference, waist/hip ratio, body surface area > 90th percentile of distribution according to age and sex, fasting insulin > 15.0 mU/l, homeostasis model assessment for insulin ratio (HOMA-IR) > 2.8, total cholesterol > 5.2 mmol/l, LDL-C > 3.25 mmol/l, VLDL-C > 0.78 mmol/l, blood pressure in terms of distribution > 95th percentile, which contributes to its early detection and correction. **Conclusions.** Expanding the list of MS additional markers for its early screening in the pediatric and adolescent population is relevant and provides a basis for its timely correction and prevention.

Keywords: metabolic syndrome; screening; additional markers; children; adolescents

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Остапчук В.Г.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Показники мелатоніну в слині дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників

Резюме. Актуальність. Формування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та маніфестація його клінічних проявів часто розпочинаються саме у підлітковому віці. Останніми роками одним із нових та сучасних напрямів у вивченні порушень репродуктивної функції є проблема впливу мелатоніну на гонадотропну функцію гіпофіза (оваріогенез). **Мета дослідження:** визначити рівень мелатоніну в слині дівчат-підлітків із СПКЯ. **Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове проспективне просте рандомізоване дослідження з обстеженням 23 пацієток віком 14–18 років включно із СПКЯ. Групу контролю становили 25 дівчаток аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Визначення рівня мелатоніну в слині проводилося методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. Пацієнтки перед забором слини за добу та протягом усього періоду забору слини виключали вживання кофеїну, алкоголю, фізичні навантаження, а також не курили впродовж години перед забором, не чистили зубів, не використовували зубної нитки, ополіскувачів порожнини рота та жувальної гумки. **Результати.** Вірогідних відмінностей за віком дівчата основної групи та групи порівняння не мали ($16,70 \pm 0,11$ року в основній групі та $16,90 \pm 0,14$ року у групі порівняння, $p > 0,05$). Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). У дівчат із СПКЯ були вірогідно вищі показники мелатоніну в слині (03:00) (28,89 [18,17; 46,53] пг/мл), ніж у дівчат групи порівняння (12,07 [11,56; 16,27] пг/мл, $p < 0,01$). Вірогідної різниці в рівнях мелатоніну в слині залежно від віку не встановлено. **Висновки.** Результати дослідження вказують на порушення гормонального балансу при синдромі полікістозних яєчників, зокрема підвищення рівня мелатоніну, що вказує на необхідність його визначення в процесі діагностики та лікування.

Ключові слова: дівчата-підлітки; синдром полікістозних яєчників; мелатонін

Вступ

Формування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та маніфестація його клінічних проявів часто починаються саме у підлітковому віці [1]. Відомо, що пубертатний вік є періодом важливих змін в організмі, зокрема остаточного становлення репродуктивної функції, дітородного прогнозу та фертильності. Статус дорослих багато в чому залежить від того, наскільки повноцінно перебігає та сприятливо завершується період статевого дозрівання [2]. Поширеність гіперандрогенних станів у дівчаток-підлітків становить 4–7,5 % [3].

Етіологія даного синдрому досі не з'ясована і характеризується високим ступенем гетерогенності.

Впродовж багатьох років висувалися численні гіпотези щодо причин СПКЯ, найбільш визнаними з яких є: центральна, інсулінова, яєчникова або надниркова [4]. На сьогодні вважається, що захворювання розвивається внаслідок нейроендокринної, метаболічної та яєчникової дисфункцій [5] на базі генетичних порушень, так званих ферментопатій, що призводять до активації стероїдогенезу в яєчниках [6, 7].

Визначити поширеність СПКЯ серед дівчат-підлітків нині складно у зв'язку з відсутністю вірогідних критеріїв діагностики та недостатньою увагою до маніфестації ендокринно-метаболічних проявів у пубертатному періоді. Необхідність ранньої діагностики,

визначення клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієнток підліткового віку вимагає поглибленого вивчення різних ендокринних та метаболічних порушень. Останніми роками одним із нових та сучасних напрямів у вивченні порушень репродуктивної функції є проблема впливу мелатоніну на гонадотропну функцію гіпофіза (оваріогенез) [8–11]. Зважаючи на наявність кореляції рівня мелатоніну у нічній слині та його метаболіту в добовій сечі, для проведення діагностичного пошуку можливо використовувати неінвазивні методики визначення мелатоніндефіцитного стану, що має переваги при проведенні дослідження в дитячому та підлітковому віці [12].

Мета дослідження: визначити рівень мелатоніну в слині дівчат-підлітків із СПКЯ.

Матеріали та методи

Проведене одноцентрове проспективне просте рандомізоване дослідження з обстеженням 23 пацієнток віком 14–18 років включно із СПКЯ. Групу контролю становили 25 дівчаток аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Діагноз СПКЯ встановлювався відповідно до узгоджених критеріїв ASRM/ESHRE [13, 14], в адаптації С. Sultan спеціально для підлітків [15]: оліго- або аменорея, клінічна гіперандрогенія (дермопатія, гірсутизм), біохімічна гіперандрогенія, полікістоз яєчників за даними УЗД, інсулінорезистентність та/або гіперінсулінемія (необхідна наявність чотирьох критеріїв із п'яти). Визначення рівня мелатоніну в слині проводилося методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією, що включало два послідовні етапи. У першій частині аналізу отриманого зразка слини на основі фізико-хімічних властивостей виділяли гормон мелатонін, а у другій оцінювали його концентрацію. Збір здійснювався вночі (2:00–3:00). Пацієнтки перед забором слини за добу та протягом усього періоду забору слини виключали вживання кофеїну, алкоголю, фізичні навантаження, а також не курили впродовж години перед забором, не чистили зубів, не використовували зубної нитки, ополіскувачів порожнини рота та жувальної гумки.

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 02.06.2021 р.).

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel 2020 на персональному комп'ютері та пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. Для кожного

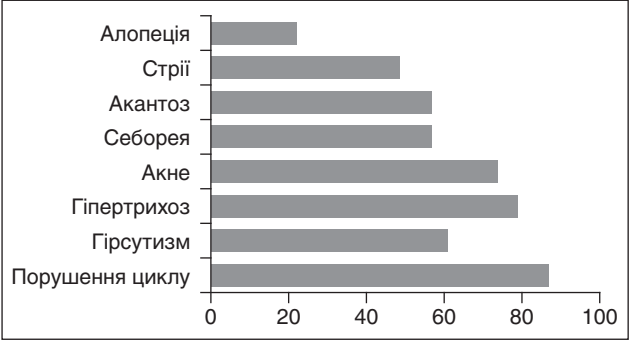


Рисунок 1. Частота основних симптомів у дівчат із СПКЯ

кількісного параметра використовувалися середні значення, стандартні відхилення середнього, максимальні та мінімальні значення. Для якісних даних визначалися показники частоти (%). Перед проведенням порівняльного аналізу усі кількісні дані у досліджуваних групах були перевірені на відповідність до нормально-го розподілу за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. При рівні значимості $p < 0,05$ (95% рівень значимості) та при $p < 0,01$ (99% рівень значимості) різницю між групами за аналізованими ознаками розцінювали як вірогідну.

Результати

Вірогідних відмінностей за віком дівчата основної групи та групи порівняння не мали ($16,70 \pm 0,11$ року в основній групі та $16,90 \pm 0,14$ року у групі порівняння, $p > 0,05$). Тривалість менструального періоду у дівчат основної групи становила $4,30 \pm 0,12$ та у дівчат групи порівняння — $4,20 \pm 0,23$ року, $p > 0,05$. Аналогічна ситуація спостерігалася і з показником віку менархе ($12,90 \pm 0,12$ року та $12,40 \pm 0,17$ року, $p > 0,05$).

Середній індекс маси тіла (ІМТ) дівчат із СПКЯ становив $21,12 \pm 0,56$ кг/м², що не мало вірогідних відмінностей від групи порівняння. У групі дівчат із СПКЯ надлишкова маса тіла виявлена у 13 %. Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %) (рис. 1).

Усім пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза. Основним завданням була оцінка стану яєчників, їх фолікулярного апарату, вимірювалися об'єм, товщина капсули та строми яєчників (табл. 1). Середні значення обсягу яєчників та кількості фолікулів були вищі за норму, що характерно для полікістозних яєчників.

Таблиця 1. Ультразвукові параметри яєчників у дівчат ($M \pm m$)

Показник	Дівчата із СПКЯ (n = 23)	Здорові дівчата (n = 25)
Об'єм яєчників, см ³	13,8 ± 3,3*	8,1 ± 1,2
Кількість фолікулів, n	13,5 ± 3,6*	6,8 ± 4,2
Товщина капсули, мм	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3
Товщина строми, мм	11,1 ± 2,6*	7,9 ± 2,2

Примітка: * — $p > 0,05$.

Таблиця 2. Показники мелатоніну в слині дівчат із СПКЯ залежно від віку

Показник	Вік (роки)				
	14	15	16	17	18
Мелатонін, пг/мл	28,67 ± 1,31	27,99 ± 1,23	28,54 ± 1,14	28,99 ± 1,09	29,30 ± 2,11

У дівчат із СПКЯ були вірогідно вищі показники мелатоніну в слині (03:00) (28,89 [18,17; 46,53] пг/мл) щодо дівчат групи порівняння (12,07 [11,56; 16,27] пг/мл, $p < 0,01$). Вірогідної різниці в рівнях мелатоніну в слині залежно від віку не встановлено (табл. 2).

Показники мелатоніну у слині дівчат вирізнялися залежно від маси тіла (рис. 2).

Обговорення

Отже, мелатонін істотно впливає на репродуктивну систему. Добре відомо, що він необхідний для фолікулогенезу, впливає на синтез стероїдів у гранульозних клітинах та зміни клітинних сигналів у тканинах-мішенях. Імовірно, він регулює час початку статевого дозрівання та овуляції, сприяє збереженню вагітності, відіграє роль у процесах перебудови організму у менопаузі [16]. Гормон контролює експресію мРНК лютеїнізуючого гормону, продукцію регуляторів апоптозу — Bcl2 та протеїнази Casp3, активність інсуліноподібного фактора росту та фактора росту TGF- β , а також експресію гена рецептора лютеїнізуючого гормону та експресію гена рецептора гонадотропін-рилізінг-гормону в гранульозних та лютеїнових клітинах [17–19].

Припускають, що мелатонін надходить у яєчник із кровотоку під час розвитку фолікулів, а поглинання гормону збільшується в міру їхнього дозрівання. Це було зафіксовано в експерименті: яєчники щурів та кішок захоплюють і утримують циркулюючий дейтерований мелатонін [20, 21]. Крім того, призначення мелатоніну в дозі 3 мг жінкам із безпліддям призвело до високих концентрацій гормону в їхній фолікулярній рідині. Проте механізм поглинання гормону з кровотоку на сьогодні незрозумілий. Мабуть, у цей момент гормон синтезується додатково, тому що виявлено присутність N-ацетилтрансферази та гідроксидол-О-метилтрансферази у тканині яєчника.

При вивченні в експерименті особливостей розподілу мелатоніну в організмі виявилося, що концентрація гормону у фолікулярній рідині втричі вища, ніж в одночасно зібраному зразку крові [12]. З наближенням ову-

ляції його рівень у фолікулі підвищується, хоча в загальний кровотік він не потрапляє, при цьому концентрація вища у рідині великих фолікулів, ніж дрібних, — це дозволяє зробити припущення, що підвищення гормону в преовуляторних ооцитах може сприяти овуляції [22].

Висновки

Результати дослідження вказують на порушення гормонального балансу при синдромі полікістозних яєчників, зокрема підвищення рівня мелатоніну, що вказує на необхідність його визначення в процесі діагностики та лікування.

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

Внесок авторів у написання статті. Сорокман Т.В. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті; концепція і дизайн дослідження; Макарова О.В. — збір даних, редагування статті; Остапчук В.Г. — дизайн дослідження, збір літературних даних, написання статті.

Список літератури

1. Semenyna H.B., Pankiv V.I., Pashkovska N.V., Korytko O.O., Pankiv I.V. Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021. 71(1). 65-71. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.09>.
2. Sadeeqa S., Mustafa T., Latif S. Polycystic ovarian syndrome-related depression in adolescent girls: A Review. *J. Pharm. Bioall Sci*. 2018. 10. 55-9. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18.
3. Semeniuk L.M., Yuzvenko T.Yu., Larina O.V. Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(3). 229-234. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417> [in Ukrainian].
4. Uk A., Decanter C., Grysole C. Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2022. 20(7). <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00874-2>.
5. Shi B., Feng D., Sagnelli M., Jiao J., Sun X., Wang X., Li D. Fructose levels are elevated in women with polycystic ovary syndrome with obesity and hyperinsulinemia. *Hum. Reprod*. 2020. 35 (1). 181-194. DOI: 10.1093/humrep/dez239.
6. Wawrzekiewicz-Jalowiecka A., Kowalczyk K., Trybek P. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(19). 7054. doi: 10.3390/ijms21197054.
7. Yu K., Wang R.X., Li M.H. Melatonin Reduces Androgen Production and Upregulates Heme Oxygenase-1 Expression in Granulosa Cells from PCOS Patients with Hypoestrogenia and Hyperandrogenia. *Oxid Med. Cell Longev*. 2019. 2019. 8218650. doi: 10.1155/2019/8218650.
8. Danilova M.V., Usoltseva E.N. Significance of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (a review). *Obstetrics, gynecology and reproduction*.

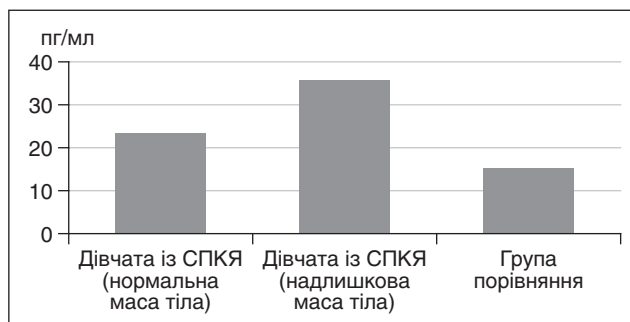


Рисунок 2. Показники мелатоніну в слині дівчат із СПКЯ залежно від маси тіла

2019. 4. 337-334 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>.

9. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018. 62(4). 472-479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.

10. Al-Omary F.A. Melatonin: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2013. 38. 159-226. doi: 10.1016/B978-0-12-407691-4.00005-8.

11. Mojaverrostami S., Asghari N., Khamisabadi M., Heidari Khoei H. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2019. 17(12). 865-882. doi: 10.18502/ijrm.v17i12.5789.

12. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Sheremetyeva E.V. Analysis of the informativeness of melatonin evaluation in polycystic ovary syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2016. 13(4). 15-20. doi: 10.14341/OMET2016415-20.

13. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004 Jan. 19(1). 41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098. PMID: 14688154.

14. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004. 81(1). 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.

15. Sultan C., Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006 Jul. 86 Suppl. 1. S6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015. PMID: 16798287.

16. Yi S., Xu J., Shi H., Li W., Li Q., Sun Y.P. Association between melatonin receptor gene polymorphisms and polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2020. 40(6). BSR20200824. doi: 10.1042/BSR20200824.

17. Kandemir Y.B., Konuk E., Katurci E., Xxx F., Behram M. Is the effect of melatonin on vascular endothelial growth factor receptor-2 associated with angiogenesis in the rat ovary? *Clinics (Sao Paulo)*. 2019. 74. e658. doi: 10.6061/clinics/2019/e658.

18. Xu X.L., Deng S.L., Lian Z.X., Yu K. Estrogen Receptors in Polycystic Ovary Syndrome. *Cells.* 2021. 10(2). 459. doi: 10.3390/cells10020459.

19. Liu Y., Yu Z., Zhao S. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021. 38(2). 471-477. doi: 10.1007/s10815-020-02014-y.

20. Shen M., Cao Y., Jiang Y., Wei Y., Liu H. Melatonin protects mouse granulosa cells against oxidative damage by inhibiting FOXO1-mediated autophagy: Implication of an antioxidation-independent mechanism. *Redox Biol.* 2018. 18. 138-157. doi: 10.1016/j.redox.2018.07.004.

21. Ryu Y., Kim S.W., Kim Y.Y., Ku S.Y. Animal Models for Human Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Focused on the Use of Indirect Hormonal Perturbations: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(11). 2720. doi: 10.3390/ijms20112720.

22. Haturnaz Ş., Ata B., Haturnaz E.S., et al. Oocyte in vitro maturation: A systematic review. *Turk. J. Obstet Gynecol.* 2018. 15(2). 112-125. doi: 10.4274/tjod.23911.

Отримано/Received 17.02.2022

Рецензовано/Revised 10.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.03.2022 ■

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>.

O.V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

V.G. Ostapchuk, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Authors contributions: Sorokman T.V. — analysis of the data obtained, writing the article; conception and design of the study; Makarova O.V. — collection of the data, editing of the article; Ostapchuk V.G. — design of the study, collection of the data, writing the article.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, V.G. Ostapchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. The formation of polycystic ovary syndrome (PCOS) and the manifestation of its clinical manifestations often begin in adolescence. In recent years, one of the new and modern areas in the study of reproductive dysfunction is the problem of melatonin on the gonadotropic function of the pituitary gland (ovariogenesis). The purpose of the study was to determine the level of melatonin in the saliva of adolescent girls with PCOS. **Materials and methods.** A single-center prospective simple randomized study was conducted with 23 patients aged 14–18 years (inclusive) with PCOS. The control group consisted of 25 girls of the same age without gynecological status violations. Determination of melatonin levels in saliva was performed by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS). Before salivation during the day and throughout the saliva collection period, patients excluded caffeine, alcohol, and exercise, did not smoke for one hour before collection, did not brush their teeth, did

not floss, rinsed their mouths, and did not chew gum. **Results.** There were no significant differences in the age of the girls in the main group and the comparison group (16.70 ± 0.11 years in the main group and 16.90 ± 0.14 years in the comparison group, $p > 0.05$). The most common symptoms of PCOS in girls were: hypomenstrual syndrome (86.9 %), dermatopathy (82.6 %) and hirsutism (60.8 %). Girls with PCOS had significantly higher melatonin levels in saliva (03:00) ($28.89 [18.17; 46.53]$ pg/ml) compared to girls in the comparison group ($12.07 [11.56; 16.27]$ pg/ml, $p < 0.01$). A probable difference in melatonin levels in saliva depending on age has not been established. **Conclusions.** The results of the study indicate a violation of hormonal balance in polycystic ovary syndrome, in particular an increase in melatonin levels, which indicates the need to determine it in the process of diagnosis and treatment.

Keywords: adolescent girls; polycystic ovary syndrome; melatonin

Savas Karatas, Yalcin Hacioglu, Şennur Kose
Istanbul Research and Education Hospital, Fatih, Istanbul, Turkey

Magnesium deficiency in type 2 diabetes mellitus and its effect on blood glucose control and diabetes complications

Abstract. Background. Diabetes has become more often in all over the world, magnesium is an essential element of the body and has lots of vital functions. There has been a trend to investigate magnesium's effect on type 2 diabetes pathogenesis and its complications. Still, more data is needed to reveal magnesium and T2 diabetes mellitus (DM) association, therefore we aimed to investigate how common magnesium deficiency in Turkish T2DM patients, and its effect on diabetes control and diabetes complications. **Materials and methods.** 296 patients with type 2 DM and 96 healthy controls aged between 18–65 years were enrolled in the study. After exclusion criteria, T2DM patients were divided into 2 groups according to magnesium deficiency, metabolic and physical properties of the groups were compared. Also, hypertension, metabolic syndrome, coronary artery disease, and microalbuminuria were also compared according to magnesium deficiency. **Results.** Magnesium deficiency was found 35.5 % (86/242) in patients with type 2 DM, 4.1 % (4/96) in the control group. Magnesium deficiency was more in female patients (64/86, 74.4 %), male patients had more normal magnesium levels 89/166, 53.6 % ($p < 0.01$). Hypomagnesemia patients with T2 DM didn't show difference in HbA1c (9.0 ± 1.9 % vs 8.8 ± 1.6 %, $p = 0.35$), and fasting blood glucose levels (197.24 ± 87.25 vs 177.85 ± 57.22 mg/dl, $p = 0.14$). Hypomagnesemia patients with T2DM had significantly higher hyperlipidemia levels (48.8 % (42/86) vs 41.0 % (64/156), $p = 0.04$). Metabolic syndrome (89.0 % (73/82) vs 83.1 % (123/148), $p = 0.22$) and coronary artery syndrome (39.5 % (34/86) vs 35.9 % (56/156), $p = 0.85$) didn't differ between groups. Hypertension (81.4 % (70/86) vs 67.9 (60/156), $p = 0.04$) and microalbuminuria (66.7 % (38/57) vs 43.7 (58/119), $p = 0.03$) were significantly higher in the hypomagnesemia T2DM group. **Conclusions.** Magnesium deficiency is not rare in T2DM, however, this deficiency didn't impact blood glucose control at a significant level in current study, on the other hand, hypertension, microalbuminuria, and hyperlipidemia components of diabetes have been shown to increase with magnesium deficiency.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; magnesium; microalbuminuria

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) continues to become more frequent in Turkey and all over the world. Always growing number of studies concentrate on T2DM treatment options, and also focuses on the pathophysiology of T2DM and its complications. Magnesium is an abundant element in the body and has an important responsibility in heart, nerve and skeletal muscle function, and gene expression [1]. Furthermore, magnesium deficiency has been linked with cardiovascular diseases, colorectal cancer and stroke [2–4].

Magnesium levels lower than 1.8 mg/dl (0.75 mmol/l) was defined as subclinical hypomagnesemia and lower than

1.5 mg/dl (0.65 mg/dl) was defined as frankly hypomagnesemia [1].

Recently several studies have suggested magnesium deficiency has been found correlated with insulin resistance [5–7]. In addition, another study found, magnesium supplementation decrease insulin resistance in T2DM patients [8]. Since insulin resistance is an important component in T2DM and even progression of its complications, we should consider magnesium deficiency in mechanisms and treatment perspectives.

There has been still shortage of data about magnesium deficiency and diabetes. Therefore, in this study,

we purposed to research magnesium deficiency in patients with T2DM and investigate whether magnesium deficiency has a role in blood glucose control, lipid abnormalities in diabetes.

Materials and methods

296 patients with type 2 DM, aged between 18–65 years were enrolled in the study. All patients were routinely followed up by Endocrinology and Metabolism department between April 2019 and December 2021. Age smaller than 18 years, pregnancy, liver disease, active infection, use of any medications (including diuretics, magnesium supplement medications, SGLT-2 inhibitors, antibiotics, antifungals etc.), or any illness (including chronic diarrhea, renal failure) that affects magnesium levels were exclusion criteria. After exclusion criteria, 244 patients with type 2 DM were eligible for the study. 96 healthy controls were included as a comparison group. Weight (kg) and height (m) were measured using standard methods. The waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the underside of the chest and the uppermost edge of the iliac crest in the standing position.

All the laboratory analyses were studied in the same laboratory. Serum creatinine (Cre) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and glomerular filtration rate (GFR) was measured by CKD-EPI method (ml/min/1,75 m²). Patients were divided into type 1 and type 2 according to previous records. Serum magnesium was measured by colorimetry. Magnesium level lower than < 1.8 mg/dl was defined as subclinical hypomagnesemia and lower than 1.5 mg/dl was defined as frank hypomagnesemia. Hyperlipidemia was defined as the use of cholesterol-lowering medications or LDL > 100 mg/dl.

Ethical approval was taken from Istanbul Research and Educational Hospital (01/22/16)

Statistics. Statistical evaluations were performed using IBM SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0). Descriptive analyses were expressed as median (min-max) or mean ± standard deviation (SD) and percentages (%), Shapiro-Wilk test was used for normality. The Chi-square test or Fisher’s exact test, where appropriate, was used for categorical variables. Student’s t-test was used for comparison of normality distributed continuous variables of two groups. The Mann-Whitney U-test

was used for comparisons of continuous variables that were not normally distributed between two groups. Logarithmic transformation was used to continuous variables that were not normally distributed.

Results

Magnesium deficiency was found 35.5 % (86/242) in patients with type 2 diabetes, 4.1 % (4/96) in the control group. The mean age of T2DM patients according to magnesium deficiency was not different between groups. Diabetes duration in magnesium-deficient T2DM patients (13.87 ± 8.20 years) was longer than magnesium normal patients with T2DM (11.23 ± 7.02 years) (p = 0.01). Magnesium deficiency was more prominent in female patients (64/86, 74.4 %), male patients had more normal magnesium levels 89/166, 53.6 %) (p < 0.01) (Table 1).

Hypomagnesemia patients with T2DM didn’t show difference in HbA1c (9.0 ± 1.9 % vs 8.8 ± 1.6 %, p = 0.35), and fasting blood glucose levels (197.24 ± 87.25 vs 177.85 ± 57.22 mg/dl, p = 0.14). Serum LDL cholestrole (128.59 ± 49.3 vs 120.40 ± 41.33 mg/dl, p = 0.49) and tryglyceride (214.25 ± 177.20 vs 201.13 ± 150.21 mg/dl, p=0.56) levels were at non-significantly higher levels in hypomagnesemic patients with T2DM. HDL-c levels (48.31 ± 12.14 vs 50.43 ± 44.46 mg/dl, p = 0.66) were non-significantly lower in hypomagnesemic T2DM patients (Table 2).

Discussion

Hypomagnesemia was found to be higher in T2DM patients (35.5 %). This was consistent with other study results ranging from 11 to 44 % [9–11]. Glucose and lipid levels were statistically insignificantly higher in patients with T2DM. Hyperlipidemia, hypertension, and microalbuminuria were found significantly higher in patients with T2DM.

Magnesium is a significant element in the body, however, in clinical practice, magnesium and its deficiency effects may be neglected by the clinicians. Additionally, it has been subject to many clinical types of research in the past, and there is a growing tendency about magnesium its metabolic effects on the body. There have been conflicting studies about magnesium deficiency and its effects on diabetes frequency. According to a study of 127,832 subjects, the risk of developing T2DM increased with lower magnesium con-

Table 1. Characteristics of the groups

	T2DM (n = 244)	Healthy Controls (n = 96)	P
Age	50.77 ± 9.64	47.55 ± 11.0	0.67
Gender (F/M)	138/127	54/42	0.36
FPG (mg/dl)	193.43 ± 59.16	94.65 ± 8.66	< 0.01
HbA1c (%)	9.01 ± 1.83	5.30 ± 1.12	< 0.01
LDL (mg/dl)	127.36 ± 48.22	116.29 ± 36.80	0.04
HDL (mg/dl)	48.64 ± 36.60	57.10 ± 29.02	0.59
Triglyceride (mg/dl)	221.7 ± 63.8	112.37 ± 64.80	< 0.01
Magnesium (mg/dl)	1.82 ± 0.23	2.00 ± 0.11	0.01

Notes: FPG — Fasting Plasma Glucose; LDL — Low-Density Lipoprotein; HDL — High-Density Lipoprotein; Significant values were expressed in bold.

sumption [12], conversely, previously, Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) hadn't found an association between magnesium intake and diabetes mellitus development in 12.000 subjects [13].

In the current study, we have found mean magnesium level very near to threshold level for magnesium deficiency, and 35.5 % of T2DM patients had hypomagnesemia which was predominantly common in female patients (72.1 % of hypomagnesemia T2DM patients). Consistently, a recent longitudinal Dutch study found that magnesium deficiency exacerbates diabetes in women, but not in men, and this study suggested that female hormones play a role in magnesium wasting [14]. Possible mechanisms for the relationship between magnesium deficiency and T2DM are based on the role of magnesium in insulin secretion and signaling. Since dependent on magnesium, magnesium deficiency can disturb insulin secretion phases through a direct or indirect route mediated by intracellular calcium pathways, and also magnesium blocks inositol 1,4,5-triphosphate (IP3)-gated calcium channel antagonist [15]. The KATP channels which play an important role in secretion have been to be opened in magnesium deficiency and insulin response to glucose had been found disturbed [16]. Recently a transporter protein called NIPAL1 (NIPA-like domain containing 1, which causes insulin secretion has

been found downregulated by extracellular magnesium deficiency [17]. Furthermore impairment of tyrosine kinase activity in magnesium deficiency causes insulin signaling defect [18].

Despite higher magnesium deficiency, fasting blood glucose, and HbA1c levels were insignificantly higher in this study group, this was compatible with a Swiss study that didn't find plasma magnesium levels in correlation with glycemic control [11], whereas a cross-sectional study of 101 T2DM patients has found HbA1c higher in magnesium-deficient patients, however, the p level was near to insignificant level and correlation was weak [19]. Also a study of 126 T2DM patients from Nigeria has found magnesium deficiency in relationship with HbA1c [20].

Hyperlipidemia, hypertension, and microalbuminuria were found higher in the current study, *in vitro* studies have shown that magnesium is essential for protection from vascular calcification [21, 22], likewise a recent Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study showed that higher magnesium levels are associated with lower systolic and diastolic pressure, and higher progression to chronic kidney failure [23], and also Zahra et al. showed that diabetic nephropathy was found to be more common in DM patients [19]. One should focus on underlying mechanisms should focus on oxidative stress and vascular inflammation. In a

Table 2. Characteristics of patients with T2DM according to magnesium deficiency

	Low Mg T2DM (n = 88)	Normal Mg T2DM (n = 156)	P
Age (years)	58.23 ± 9.40	56.51 ± 10.90	0.22
Diabetes Duration (years)	13.87 ± 8.20	11.23 ± 7.02	0.01
Male/Female	24/62	89/67	< 0.01

Note: significant values were expressed in bold.

Table 3. Comparison of parameters according to magnesium status of T2DM patients

	Low Mg T2DM (n = 88)	Normal Mg T2DM (n = 156)	P
Weight (kg)	87.91 ± 21.05	85.90 ± 15.59	0.80
BMI (kg/m ²)	33.55 ± 6.52	31.84 ± 7.26	0.93
FPG (mg/dl)	197.24 ± 87.25	177.85 ± 57.22	0.14
HbA1c (%)	9.0 ± 1.9	8.8 ± 1.6	0.35
Triglyceride (mg/dl)	214.25 ± 177.20	201.13 ± 150.21	0.56
LDL (mg/dl)	128.59 ± 49.32	120.40 ± 41.33	0.49
HDL (mg/dl)	48.31 ± 12.14	50.43 ± 44.46	0.66

Notes: BMI — Body Mass Index; FPG — Fasting Plasma Glucose; LDL — Low-Density Lipoprotein; HDL — High-Density Lipoprotein.

Table 4. Complications according to magnesium status of T2DM patients

	Low Mg T2DM	Normal Mg T2DM	P
Hyperlipidemia	48.8 % (42/86)	41.0 % (64/156)	0.04
Metabolic syndrome	89.0 % (73/82)	83.1 % (123/148)	0.22
Coronary artery disease	39.5 % (34/86)	35.9 % (56/156)	0.85
Hypertension	81.4 % (70/86)	67.9 % (60/156)	0.04
Microalbuminuria	66.7 % (38/57)	43.7 % (58/119)	0.03

Note: significant values were expressed in bold.

study of diabetes patients, magnesium levels were positively correlated with glutathione peroxidase 3 (GPX-3) and negatively correlated with malondialdehyde (an oxidative stress marker) [24].

The results demonstrated in this work provide a new perspective on magnesium's role in diabetes, in clinical practice hypertension and microalbuminuria have been important issues in diabetes. Magnesium deficiency has been common in type 2 DM and magnesium deficiency shouldn't be neglected.

There are several strengths and limitations to this research. Its single-centered and cross-sectional style were the main limitations. The classification of magnesium deficiency was based on extracellular fluid level, however, this study size was not small, and evaluated associations of multiple components of T2DM disease according to magnesium deficiency.

Conclusions

Magnesium deficiency is not rare in T2DM, however, this deficiency didn't affect blood glucose control at a significant level, on the other hand, hypertension, microalbuminuria and hyperlipidemia components of diabetes have been shown to increase with magnesium deficiency. Still more studies are needed to clarify and explain these results and relationships.

References

1. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol. Rev.* 2015 Jan. 95(1). 1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014. PMID: 25540137.
2. Zhang X., Xia J., Del Gobbo L.C., Hruby A., Dai Q., Song Y. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Clin. Nutr.* 2018 Oct. 37(5). 1541-1549. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021.
3. Wesselink E. et al. Vitamin D, magnesium, calcium, and their interaction in relation to colorectal cancer recurrence and all-cause mortality. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020 May 1. 111(5). 1007-1017. doi: 10.1093/ajcn/nqaa049.
4. Larsson S.C. et al.; MEGASTROKE project of the International Stroke Genetics Consortium. Serum magnesium and calcium levels in relation to ischemic stroke: Mendelian randomization study. *Neurology.* 2019 Feb 26. 92(9). e944-e950. doi: 10.1212/WNL.00000000000007001.
5. Shamnani G. et al. Correlation of Serum Magnesium with Insulin Resistance in North Indian Adult Population. *Curr. Diabetes Rev.* 2020. 16(3). 254-261. doi: 10.2174/1573399814666181016164432. PMID: 30332968.
6. Luo X. et al. Associations of Serum Magnesium With Insulin Resistance and Testosterone in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021 Jun 23. 12. 683040. doi: 10.3389/fendo.2021.683040.
7. Chutia H., Lynrah K.G. Association of Serum Magnesium Deficiency with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Lab. Physicians.* 2015 Jul-Dec. 7(2). 75-8. doi: 10.4103/0974-2727.163131.
8. Elderawi W.A., Naser I.A., Taleb M.H., Abutair A.S. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients.* 2018 Dec 26. 11(1). 44. doi: 10.3390/nu11010044.
9. Dasgupta A., Sarma D., Saikia U.K. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012 Nov. 16(6). 1000-3. doi: 10.4103/2230-8210.103020.
10. Azad K.M. et al. Serum magnesium in hospital admitted diabetic patients. *Mymensingh Med. J.* 2014 Jan. 23(1). 28-34. PMID: 24584369.
11. Wälti M.K., Zimmermann M.B., Spinass G.A., Hurrell R.F. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med. Wkly.* 2003 May 17. 133(19-20). 289-92. PMID: 12844272.
12. Lopez-Ridaura R. et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care.* 2004 Jan. 27(1). 134-40. doi: 10.2337/diacare.27.1.134. PMID: 14693979.
13. Kao W.H. et al. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch. Intern. Med.* 1999 Oct 11. 159(18). 2151-9. doi: 10.1001/archinte.159.18.2151. PMID: 10527292.
14. Schutten J.C. et al. Lower Plasma Magnesium, Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, is Associated with Increased Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Women: Results from a Dutch Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2019 Feb 1. 8(2). 169. doi: 10.3390/jcm8020169.
15. Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Mar 18. 20(6). 1351. doi: 10.3390/ijms20061351.
16. Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J., de Baaij J.H. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes.* 2016 Jan. 65(1). 3-13. doi: 10.2337/db15-1028. PMID: 26696633.
17. Manialawy Y., Khan S.R., Bhattacharjee A., Wheeler M.B. The magnesium transporter NIPAL1 is a pancreatic islet-expressed protein that conditionally impacts insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 2020 Jul 17. 295(29). 9879-9892. doi: 10.1074/jbc.RA120.013277.
18. Günther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnesium Res.* 2010 Mar. 23(1). 5-18. doi: 10.1684/mrh.2009.0195.
19. Zahra H. et al. Plasmatic Magnesium Deficiency in 101 Outpatients Living with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Pract.* 2021 Oct 27. 11(4). 791-800. doi: 10.3390/clinpract11040095.
20. Odusan O.O. et al. Patterns and Correlates of Serum Magnesium Levels in Subsets of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Nigeria. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017 May-Jun. 21(3). 439-442. doi: 10.4103/ijem.IJEM_190_16.
21. Louvet L. et al. Characterisation of calcium phosphate crystals on calcified human aortic vascular smooth muscle cells and potential role of magnesium. *PLoS One.* 2015 Jan 21. 10(1). e0115342. doi: 10.1371/journal.pone.0115342.
22. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One.* 2017 Jun 1. 12(6). e0178872. doi: 10.1371/journal.pone.0178872.
23. Correa S. et al. Serum Magnesium, Blood Pressure, and Risk of Hypertension and Chronic Kidney Disease Progression in the CRIC Study. *Hypertension.* 2021 Dec. 78(6). 1771-1780. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17694.
24. Kaliaperumal R., Venkatachalam R., Nagarajan P., Saba-pathy S.K. Association of Serum Magnesium with Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Cataract. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021 Aug. 199(8). 2869-2873. doi: 10.1007/s12011-020-02429-9.

Received 02.02.2022

Revised 12.02.2022

Accepted 21.02.2022 ■

Information about authors

Savas Karatas, Istanbul Research and Education Hospital, Endocrinology and Metabolism Department, drsavaskaratas@yahoo.com, Kasap İlyas Mah, Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cd., 34098 Fatih, Istanbul, Turkey; contact phone: +90 0212 459 64 99; <https://orcid.org/0000-0002-4891-0594>

Yalcin Hacioglu, Istanbul Research and Education Hospital, Family Medicine Department, Kasap İlyas Mah, Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cd., 34098 Fatih, Istanbul, Turkey; e-mail: yalcin18@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-6009-3390>

Şennur Kose, Istanbul Research and Education Hospital, Nephrology Department, Kasap İlyas Mah, Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cd., 34098 Fatih, Istanbul, Turkey; e-mail: drsennurkose@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1920-5159>

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.

The contribution of the authors to the writing of the article: Karatas S. — concept and design of study, text writing, analysis of the data; Hacioglu Y. — collection and processing of the material; Kose S. — text writing, concept and design of the study.

Savas Karatas, Yalcin Hacioglu, Şennur Kose

Istanbul Research and Education Hospital, Fatih, Istanbul, Turkey

Дефіцит магнію при цукровому діабеті 2-го типу та його вплив на глікемічний контроль та ускладнення цукрового діабету

Резюме. Актуальність. У світі спостерігається ріст захворюваності на цукровий діабет (ЦД). Магній належить до важливих елементів організму й виконує безліч життєво важливих функцій. Зараз відзначається тенденція досліджувати вплив магнію на патогенез ЦД 2-го типу та його ускладнення. У той же час потрібно більше доказів, щоб встановити взаємозв'язок між вмістом магнію та ЦД 2-го типу. Тому **мета дослідження** полягала у встановленні частоти дефіциту магнію в турецьких пацієнтів із ЦД 2-го типу та його впливу на глікемічний контроль та ускладнення ЦД. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 296 пацієнтів із ЦД 2-го типу та 96 здорових осіб групи контролю віком 18–65 років. Після критеріїв виключення пацієнтів із ЦД 2-го типу розділили на дві групи за показником вмісту магнію, провели порівняння метаболічних характеристик пацієнтів обох груп. Також порівнювали частоту артеріальної гіпертензії, складових метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця та мікроальбумінурії залежно від наявності дефіциту магнію. **Результати.** Дефіцит магнію виявлений у 35,5 % (86/242) пацієнтів із ЦД 2-го типу, у 4,1 % (4/96) — у контрольній групі. Дефіцит магнію був більш вираженим у пацієнтів жіночої статі (64/86, 74,4 %). У чоловіків спостерігалася більша частота нормаль-

ного рівня магнію — 89/166 (53,6 %) ($p < 0,01$). Пацієнти з ЦД 2-го типу зі зниженим вмістом магнію в крові вірогідно не відрізнялися за показником глікованого гемоглобіну HbA1c ($9,0 \pm 1,9$ % проти $8,8 \pm 1,6$ %, $p = 0,35$) та рівнями глюкози в крові натще ($197,24 \pm 87,25$ мг/дл проти $177,85 \pm 57,22$ мг/дл, $p = 0,35$). Пацієнти з ЦД 2-го типу зі зниженим вмістом магнію в крові мали вірогідно вищі рівні гіперліпідемії (48,8 % (42/86) проти 41,0 % (64/156), $p = 0,04$). Частота метаболічного синдрому (89,0 % (73/82) проти 83,1 % (123/148), $p = 0,22$) та ішемічної хвороби серця (39,5 % (34/86) проти 35,9 % (56/156), $p = 0,85$) не відрізнялася між групами обстежених. Частота артеріальної гіпертензії (81,4 % (70/86) проти 67,9 % (60/156), $p = 0,04$) і мікроальбумінурії (66,7 % (38/57) проти 43,7 % (58/119), $p = 0,03$) була вірогідно вищою в групі хворих на ЦД 2-го типу з низьким вмістом магнію в крові. **Висновки.** Дефіцит магнію доволі часто спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу, однак цей дефіцит вірогідно не впливає на глікемічний контроль. З іншого боку, встановлено, що частота артеріальної гіпертензії, мікроальбумінурії та гіперліпідемії зростає у хворих на ЦД 2-го типу з дефіцитом магнію.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; магній; мікроальбумінурія

Ткач С.М.¹, Паньків В.І.¹, Паньків І.В.²
¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Сучасні погляди на метаболізм та біологічні ефекти вітаміну D

Резюме. Вітамін D є стероїдним гормоном, який відіграє вирішальну роль у підтримці нормального стану кісток і гомеостазі кальцію. Останніми роками вітамін D став гарячою темою ендокринологічних досліджень, багато в чому через пандемію COVID-19 та ймовірну кореляцію між гіповітамінозом D та високим ризиком хронічних захворювань легень і пов'язаної з ними смертності. Останніми дослідженнями встановлено, що вітамін D демонструє складний багатоступеневий метаболізм і діє як гормон на багато позаскелетних мішеней. У поданому огляді розглянуто деякі нові інтригуючі і все ще не до кінця прояснені аспекти метаболізму вітаміну D, такі як нові концепції регуляції ферментів, нові плейотропні ефекти активації рецепторів вітаміну D (VDR) та епігенетичні ефекти. Детально розглянуто механізми синтезу вітаміну D у шкірі, його метаболізм у системі печінкового цитохрому P450, катаболізм, метаболіти та транспорт, генний контроль та епігенетичну модуляцію. Окрім загальновідомої ролі вітаміну D у метаболізмі кальцію та кісток, йому властиві багато плейотропних позаскелетних ефектів, зокрема потужний вплив на імунну систему, серцево-судинну систему, жирову тканину та метаболізм глюкози/ліпідів, м'язи тощо. Останні дослідження показали зв'язок між низькими рівнями вітаміну D і майже всіма аспектами метаболічного синдрому, а саме із цукровим діабетом 2-го типу, порушенням глікемії натще, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, ожирінням та інсулінорезистентністю. Декілька досліджень були зосереджені на ролі вітаміну D в біології жирової тканини. Зокрема, показана негативна кореляція між вітаміном D і лептином або резистином, а також зворотна кореляція з адипонектином. Недавні дослідження на мишах з дефіцитом вітаміну D показали порушення секреції стимульованого глюкозою інсуліну острівцями підшлункової залози. В експериментальних дослідженнях показано, що VDR експресуються лініями ракових клітин. Передбачається, що вітамін D відіграє роль у патогенезі та прогресуванні раку, а аналоги вітаміну D здатні уповільнювати прогресування раку та розвиток метастазів. Зроблено висновок, що вітамін D є молекулою з кількома видами впливу (ендокринними, паракринними та аутокринними) на безліч тканин і органів, крім підтримки гомеостазу скелета. Дослідження у цій галузі, що ставлять на меті прояснення плейотропності багатьох ефектів вітаміну D та його метаболітів, продовжуються.

Ключові слова: вітамін D; метаболізм; плейотропні позаскелетні ефекти; огляд

Вступ

Вітамін D є стероїдним гормоном, який відіграє вирішальну роль у підтримці нормального стану кісток і гомеостазі кальцію. Хоча його відкриття відбулося сторіччя тому, вітамін D став гарячою темою ендокринологічних досліджень лише останніми десятиріччями, а нещодавно також став актуальною проблемою через пандемію COVID-19 та ймовірну кореляцію між гіповітамінозом D та високим ризиком

хронічних захворювань легень і пов'язаної з ними смертності [1, 2]. Тепер зрозуміло, що вітамін D демонструє складний багатоступеневий метаболізм і діє як гормон на багато позаскелетних мішеней [3]. Нижче розглянуто деякі нові інтригуючі і все ще не до кінця прояснені аспекти метаболізму вітаміну D, такі як нові концепції регуляції ферментів, нові плейотропні ефекти активації рецепторів вітаміну D (VDR) та епігенетичні ефекти.

Вітамін D і шкіра: від продукції до кінцевого ефекту

Вітамін D існує у двох формах: вітамін D₃, який є найважливішою формою вітаміну D у тварин і виробляється в шкірі; і вітамін D₂, який виробляється рослинами і відрізняється від D₃ за метильною групою в позиції C24 та подвійним зв'язком у позиції C22–C23 [4]. У шкірі вітамін D₃ виробляється із 7-дегідрохолестерину (7DHC), проміжного продукту у синтезі холестерину. Вплив ультрафіолету В (УФВ) у діапазоні 290–315 нм визначає електроциклічну перебудову кільця в позиції C9–C10, що утворює превітамін D (PreD₃). Після утворення PreD₃ відбувається його термічна ізомеризація до вітаміну D₃ (VitD₃) із зсувом водню від позиції C19 до позиції C9 [2, 4].

Ця реакція є оборотною, а PreD₃ і VitD₃ співіснують. З еволюційної точки зору, спостереження про те, що виробництво VitD₃ суворо залежить від УФВ, проливає світло на стародавнє походження гормону, щонайменше 1,2 мільярда років тому, коли водорості почали виробляти холестерин [5]. Цей процес, ймовірно, розвинувся як механізм поглинання для захисту від УФВ-випромінювання, яке поглинається і розсіюється при перегрупуванні подвійних зв'язків [6].

Власне, синтез VitD₃ зумовлений концентрацією 7DHC, яка залежить від активності ферменту 7-дегідрохолестеринредуктази (DHCR7). Цей фермент каталізує оборотне відновлення 7DHC у холестерин. Це частина біохімічного шляху, вперше описаного Кандучем і Расселом у 1960 році (альтернатива шляху Блоха), у якому шість ізопренових одиниць із ацетил-КоА перетворюються в циклізований ізопреноїдний вуглеводень (ланостерин), що потім через окиснювально-відновні етапи перетворюється до зимостерону, зимостенолу, 7DHC і, нарешті, холестерину [7]. Шлях Кандуча — Рассела був повністю з'ясований лише у 2015 році, коли було показано, що він має високу активність у шкірі, забезпечуючи субстрат для виробництва VitD₃ [7, 8].

Близько п'ятдесяти років тому було відкрито рідкісну патологію під назвою «синдром Сміта — Лемлі — Опіца» (SLOS), який спричинений мутаціями в гені *DHCR7* [9]. SLOS має частоту 1 : 40 000 і клінічно характеризується морфогенністю і вродженими аберациями із затримкою когнітивного розвитку та зміненням поведінки. На даний момент описані 110 різних мутацій гена *DHCR7*, які викликають інактивацію і накопичення ферменту 7DHC. Найчастішими мутаціями є: нульова мутація IVS8-1G>C та мутація W151X [4]. SLOS частіше трапляється в країнах з низьким сонячним опроміненням, і це спостереження було інтерпретоване як гетерозиготна перевага для носіїв мутації для уникнення дефіциту вітаміну D. Відомо про рівні вітаміну D, виміряні у декількох пацієнтів із SLOS. Так, у 2005 році Россі та ін. не виявили жодної різниці в рівнях вітаміну D у 15 пацієнтів із SLOS порівняно зі здоровими відповідної контрольної групи, але цей висновок може бути пов'язаний із світлочутливістю пацієнтів із SLOS, що призводить до зниження впливу сонячного світла [4]. З іншого боку, Movassaghi et al. обстежили 53 пацієнти дитячого віку із SLOS і виявили

вірогідно вищі рівні 25-гідроксिवітаміну D (25OHD) — маркера статусу вітаміну D — протягом усіх сезонів ($48,06 \pm 19,53$ нг/мл проти $30,51 \pm 16,14$ нг/мл, $p < 0,01$), без ознак інтоксикації вітаміном D (нормальний уміст кальцію в сироватці крові) [9]. Крім того, у двох сучасних менделівських дослідженнях або широкомасштабних асоціативних повногеномних дослідженнях (GWAS) було виявлено, що генетичний локус *DHCR7/NADSYN1* є детермінантою статусу вітаміну D [10]. Але гіпотеза про те, що деякі поліморфізми *DHCR7* корелюють зі статусом вітаміну D, досі є суперечливою і не була підтверджена іншими дослідженнями [4].

Очевидно, біохімічна регуляція *DHCR7* є вирішальним аспектом у виробленні вітаміну D, оскільки знижена активність цього ферменту може перенаправити шлях від холестерину до біосинтезу вітаміну D. Дійсно, на рівні транскрипції як вітамін D, так і холестерин можуть знижувати експресію *DHCR7*. На посттрансляційному рівні фосфорилювання ферментів є важливим: Prabhu et al. показали, що інгібування АМФ-активованої протеїнкінази та протеїнкінази А значно зменшує активність *DHCR7*, посилюючи синтез вітаміну D і знижуючи продукцію холестерину [11].

Таким чином, фермент *DHCR7* є першою ланкою регуляції біосинтезу вітаміну D у шкірі, навіть коли його фактичне вироблення також модулюється іншими факторами, включаючи генетичний поліморфізм, вік, географічне розташування та широту, сонячне опромінення та дозу УФВ, культурну поведінку, одяг та площу оголеної поверхні тіла [1]. Щодо фотозахисного крему від сонця та вітаміну D, міжнародна група експертів нещодавно продемонструвала суперечливість даних літератури та дійшла висновку, що використання сонцезахисного крему на вироблення вітаміну D не впливає [12, 13].

Шкіра давно відома як основне джерело вітаміну D. Крім того, кератиноцити епідермісу та волосяних фолікулів експресують гідроксилази, необхідні для вироблення активного гормону 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25(OH)₂D). Також було показано, що на кератиноцитах наявні рецептори VDR [4]. Фактично вітамін D чинить у шкірі автокринні і паракринні ефекти. Було показано, що в кератиноцитах вітамін D контролює диференціацію, проліферацію, бар'єрну активність та імунну відповідь [14]. У селективному епідермісі експериментальних тварин без VDR спостерігалась схильність до розвитку раку і порушення загоєння ран [15]. Крім того, дефіцит вітаміну D пов'язаний із запальними захворюваннями шкіри, а аналоги вітаміну D є ефективними при псоріазі — проліферативному запальному захворюванні шкіри [4, 5].

Печінковий CYP2R1 і вітамін D

Добре відомо, що вітамін D, щоб стати активним гормоном 1,25(OH)₂D (1,25-дигідроксивітамін D, кальцитріол), потребує двох послідовних етапів гідроксилювання. Перший етап гідроксилювання в положенні C25 відбувається переважно, але не виключно в печінці, з нерегульованим і залежним від субстрату механізмом. 25-гідроксилазну активність проявляють кілька

ферментів, і при цьому печінковий CYP2R1, розташований у мікросомальній фракції P450 гепатоцитів, відіграє головну роль [16]. За даними досліджень, CYP2R1 здатний гідролізувати як VitD₃ (переважно), так і VitD₂. Було виявлено, що у мишей з виключеним CYP2R1 рівень 25(OH)D знижений приблизно на 50 %, а інші 50 % забезпечуються іншими ізоферментами 25-гідроксилази [17].

У людей з різними фенотипами було виявлено п'ять мутацій CYP2R1, включаючи рахіт і низький рівень 25(OH)D. Більше того, відомо більше ніж 25 одонуклеотидних поліморфізмів (SNP) CYP2R1, що можуть пояснити мінливість концентрації 25(OH)D у популяції [4]. Зокрема, нещодавно метааналіз припустив, що поліморфізм rs10741657 відіграє важливу роль у генетично обумовленому дефіциті вітаміну D [18].

Попри попередню гіпотезу, що CYP2R1 є нерегульованим субстратозалежним ферментом, останні докази ставлять цю догму під сумнів, припускаючи, що експресія ферменту модулюється віком і метаболічним середовищем. Рівень 25(OH)D у пацієнтів старшого віку знижується і менше реагує на його введення. Roizen et al. пов'язують це зі зниженням активності CYP2R1 при старінні, оскільки вміст мРНК CYP2R1 і білка в тканині печінки мишей прогресивно зменшувався з віком. Крім того, співвідношення 25(OH)D₃/VitD₃ позитивно корелювало з мРНК CYP2R1 і теж стабільно знижувалося з віком [4, 18].

Особливості метаболізму також впливають на експресію CYP2R1. Відомо, що рівні 25(OH)D значно зменшуються у пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Існуюча гіпотеза припускає, що вітамін D може бути секвестрований в жировій тканині або розведений у більшій поверхні людей з ожирінням. Однак як альтернативне пояснення було запропоновано зниження активності CYP2R1, що було показано на тваринній моделі ожиріння з дієтою з високим вмістом жирів. Встановлено, що вміст мРНК CYP2R1 у товстих мишей був значно нижчим (на 40 %) порівняно з худими, тоді як інші ізоферменти 25-гідроксилази при дотриманні дієти з високим вмістом жирів змінені не були. Експресія білка CYP2R1 і активність ферменту в гомогенатах печінки мишей з ожирінням були знижені на 50 % порівняно з контролем. У різних моделях ЦД спостерігалось подібне пригнічення активності печінкового CYP2R1 [16]. До модуляції CYP2R1 були залучені принаймні два потенційних шляхи сигналізації: рецептор, активований проліфератором пероксисом γ-коактиватора 1-α, та рецептор, пов'язаний з естрогеном α (PGC1α/ERRα), а також глюкокортикоїдний рецептор (GR). Шлях PGC1α/ERRα фізіологічно активується під час голодування і патологічно індукується при ЦД: надмірна експресія цього сигналу сильно зменшувала гідроксилазну активність CYP2R1 [19]. Проте, ймовірно, існують інші механізми, оскільки пригнічення CYP2R1 при голодуванні спостерігали також і у мишей з виключеним PGC1α. Aatsinki et al. показали, що фармакологічне пригнічення GR запобігало індукції CYP2R1 натше, що свідчить про роль цього шляху в регулюванні гідроксилази [20].

Ці висновки свідчать про складну взаємодію між вітаміном D і декількома метаболічними шляхами і про те, що рівні 25(OH)D завдяки різним механізмам контролюються, а не просто відображають споживання вітаміну D, як зазвичай це припускалось. Крім того, у печінці виявлено також іншу гідроксилазну активність. Вона включає CYP27A1, який знаходиться в мітохондріях і відіграє важливу роль у формуванні холестерину, а також CYP3A4, який має компенсаторну C25-гідроксилазну активність [21].

25(OH)₂D та імунобіологія вітаміну D

Окрім відомої ролі вітаміну D у метаболізмі кальцію та кісток, за останні десять років були описані додаткові ефекти, особливо на імунну систему. З еволюційної точки зору, конкретні дослідження та дослідження всього геному продемонстрували, що стародавня і початкова роль вітаміну D полягала в регуляції генів, що беруть участь в енергетичному обміні [5]. Під час еволюції хребетних скелетна та імунна системи розвивалися одночасно, а вітамін D був центральною ланкою остеоімунних двонаправлених взаємодій [22].

Насправді, основною причиною цих позаскелетних ефектів вітаміну D є здатність різних тканин локально виробляти активний гормон, тобто 1,25(OH)₂D, завдяки ферменту 1α-гідроксилази. Примітно, що в той час як 25(OH)D легко виявляється в крові та сечі (на рівні нг/мл), концентрація 1,25(OH)₂D набагато нижча (на рівні пг/мл) і значною мірою регулюється периферичними автокринними та паракринними механізмами, які уникають системного ендокринного контролю та виявлення.

У 1971 році було ідентифіковано нирковий CYP27B1, і деякий час нирки вважались єдиним джерелом 1,25(OH)₂D [23, 24]. Ниркова форма CYP27B1 регулюється принаймні трьома гормонами, які відіграють вирішальну роль у кістковому метаболізмі: паратиреоїдний гормон (ПТГ) стимулює гідроксилювання, тоді як FGF23 і 1,25(OH)₂D самі інгібують його у відповідь на зміну концентрації кальцію та фосфату. Також було показано, що кальцитонін стимулює нирковий CYP27B1 і пригнічує лептин, ймовірно, через FGF23 [4, 24].

Крім класичної ниркової модуляції CYP27B1, новини в цій галузі представлені абсолютно різною регуляцією CYP27B1 в інших тканинах, зокрема в імунній системі. У 1980-х роках встановлено, що додавання 1,25(OH)₂D до мієлоїдних клітин індукуює їх дозрівання в білі клітини крові [4]. Сучасні повідомлення про гіперкальціємію та високий рівень 1,25(OH)₂D у пацієнтів з анемією внаслідок саркоїдозу дозволяють припустити, що гідроксилювання C1 може відбуватися поза нирками. У 1983 році Adams et al. спостерігали продукцію 1,25(OH)₂D з макрофагів у пацієнтів із саркоїдозом [24]. Сьогодні відомо, що макрофаги беруть участь у патофізіології багатьох запальних процесів та/або автоімунних захворювань (саркоїдоз, туберкульоз, хвороба Крона, гранулематоз, криптококоз тощо) і що вони здатні виробляти велику кількість 1,25(OH)₂D завдяки власному CYP27B1. На відміну від ниркового CYP27B1 макрофагальна ізоформа не контролюється

ПТГ. Утворення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ залежить лише від наявності субстрату і не обмежується продуктом накопичення, що було інтерпретовано як відсутність контролю катаболічних ферментів. Це, ймовірно, є причиною того, що при саркоїдозі вироблення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ є стійким і в кінцевому підсумку призводить до системної гіперкальціємії [4]. З'ясовано, що регуляція CYP27B1 у макрофагах і моноцитах перебуває під контролем цитокінів і запалення. CYP27B1 макрофагів стимулюється інтерфероном γ (INF γ), фактором некрозу пухлини α (TNF α), інтерлейкінами (IL) 1, 2 і 15, але не ПТГ. Крім того, встановлено, що дексаметазон інгібує CYP27B1 [24]. Крім макрофагів, також дендритні клітини, Th-лімфоцити та B-лімфоцити експресують CYP27B1, але тільки тоді, коли вони активовані. У цих клітинах $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ функціонує як інгібітор 1α -гідроксилаз, таким чином контролюючи їх активацію та проліферацію. Встановлено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ чинить багато автокринних і паракринних ефектів на клітини імунної системи, забезпечуючи зворотний зв'язок із самими імунними клітинами [4, 24].

Встановлено, що CYP27B1 локально продукує $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ для автокринних/паракринних цілей в багатьох інших тканинах, включаючи епітеліальні тканини, плаценти, кістки, ендокринні залози (прищитоподібні залози, острівці підшлункової залози, щитоподібна залоза, мозкова речовина надниркових залоз, статеві залози), головний мозок, печінку та ендотелій. Експериментальні дані свідчать про те, що регуляція локального CYP27B1 унікає класичних шаблонів ниркової ізоформи і зумовлена місцевими тканиноспецифічними подразниками [4, 24].

Катаболізм, метаболіти і транспорт вітаміну D

Останніми десятиріччями описано понад 50 метаболітів вітаміну D, і деякі з них мають певне значення через їх біологічну активність. Найвідомішим катаболічним ферментом є CYP24A1, що належить до мітохондріальної фракції P450 і кодується геном CYP24A1 на хромосомі chr.20q13.2 [23]. CYP24A1 може гідроксилювати як $25(\text{OH})\text{D}$, так і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, продукуючи $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$ та $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ відповідно. Цей же фермент у декілька етапів додатково каталізує гідроксилювання цих продуктів, що призводить до утворення 24- і 23-гідроксилюваних похідних. Кінцеві продукти являють собою неактивну кальцитроеву кислоту або 26,23-лактон, що виділяється з жовчю або сечею. CYP24A1 посилюється кальцитріолом і FGF23 та пригнічується ПТГ і гіпокальціємією. CYP24A1 було виявлено в багатьох тканинах, що експресують VDR. Також встановлено, що він відіграє вирішальну роль у локальній модуляції активності вітаміну D [23]. Описані патогенні варіанти CYP24A1, що відповідають за ідіопатичну дитячу гіперкальціємію — рідкісний розлад, що виникає внаслідок порушення катаболізму вітаміну D і супроводжується подальшою гіперкальціємією [22]. На додаток до CYP24A1 були описані інші другорядні метаболічні шляхи, які все ще потребують подальшого вивчення [25].

Наявність такої кількості метаболітів стимулює розробку нових і більш точних аналітичних методик. З 1970 р., коли були представлені високоефективні методи рідинної хроматографії, вони постійно вдосконалюються. Сьогодні найновішим аналізом є методика PX-MC-MC, яку називають золотим стандартом. Це пояснюється високою чутливістю, відтворюваністю і точністю, здатністю розрізняти $25(\text{OH})\text{D}_2$ і $25(\text{OH})\text{D}_3$, а також їх епімерні форми. Крім того, цей аналіз дає можливість одночасно вимірювати різні метаболіти вітаміну D. Наразі стандартизованими методами можна вимірювати п'ять проміжних продуктів, а саме: вітамін D, $25(\text{OH})\text{D}$, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$ та C3-epi $25(\text{OH})\text{D}$ [26–28].

Транспорт метаболітів вітаміну D на 85 % припадає на білок, що зв'язує вітамін D (DBP), з високою афінністю і на 15 % — на альбумін з низькою афінністю. Усі метаболіти вітаміну D можуть бути зв'язаними одним і тим же місцем DBP, навіть якщо $25(\text{OH})\text{D}$ і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ мають найвищу афінність [29].

Вільний $25(\text{OH})\text{D}$ становить ~0,03 %, а $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ — ~0,4 % від загальної кількості метаболітів, і вони класично інтерпретуються як єдиний активний гормон, що проникає в клітини (гіпотеза вільного гормону) [4]. Проте, принаймні для деяких органів, як-от нирки, гіпотеза вільних гормонів була нещодавно переглянута. Справді, було показано, що великий трансмембранний білок мегалін присутній на апікальній стороні клітин проксимальних каналців і діє як рецептор для комплексу вітаміну D-DBP разом із білком кубуліном. Відповідно до цієї гіпотези, миші з виключенням Lrp2, що кодує мегалін, демонструють виражену остеомаліцію та погану виживаність, підкреслюючи ключову роль зв'язування DBP-емності в нирках [30]. З іншого боку, роль цього механізму в інших тканинах залишається неясною: мегалін експресується в кількох тканинах, у яких вітамін D виконує позаскелетні функції, але мегалін-опосередковане поглинання DBP повністю не з'ясовано. Узагальнюючи останні докази, DBP функціонує як великий резервуар циркулюючого $25(\text{OH})\text{D}$, що запобігає дефіциту вітаміну D, коли пропозиція низька. Крім того, DBP також функціонує як регулятор доступу вітаміну D до клітин нирки і, швидше за все, в інших периферичних тканинах [29].

Ген рецептора вітаміну D контролює декілька генів та епігенетичну модуляцію

Ген рецептора вітаміну D людини розташований на chr. 12 і містить дев'ять екзонів. За останні двадцять років ДНК VDR були отримані та клоновані від кількох видів (людини, мишей, щурів тощо). VDR є поліпептидом 50 000 Да, утворений одним амінокислотним ланцюгом. Він майже повсюдно поширений в організмі, щонайменше у тридцяти тканинах, які беруть участь у метаболізмі кісток (кишечник, кістки, хрящі, нирки) або в інших позаскелетних функціях (серцево-судинна система, імунна система, жирові тканини та багато інших) [31]. VDR належить до суперсімейства ядерних рецепторів разом з рецепторами інших стероїдних гор-

монів. Ці рецептори мають спільну здатність зв'язувати свої ліганди в наномолярних концентраціях у специфічному консервативному лігандзв'язуючому домені (LBD). Коли VDR зв'язується з $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, він може досягти ядра і утворити гетеродимер з ретиноїдним X-рецептором (RXR), а також здатний взаємодіяти з елементами генної відповіді [4, 31].

Дійсно, вітамін D останнім часом став гарячою темою в нутригеноміці, яка є дисципліною, що вивчає фактори середовища, здатні впливати на транскриптом і епігеном. Останнє є новою та цікавою галуззю у дослідженнях вітаміну D. Хроматин є структурою, у якій геномна ДНК, білки гістонів, що утворюють нуклеосоми, і негістонові білки упаковані в ядрі, і він являє собою комору усієї спадкової інформації людини. Хроматин існує принаймні у двох різних формах: менш щільному і доступному для транскрипції еухроматині і компактному, функціонально репресованому гетерохроматині. Ці різні конформації значною мірою пов'язані з посттрансляційними змінами білків хроматину. Епігеноміка вивчає всі модифікації (наприклад, метилювання гістонів або ацетилювання), які відбуваються в хроматині за відсутності геномних змін [32]. Ці епігенетичні зміни можуть бути дуже стабільними і спадковими або нестабільними і тимчасовими і каталізуються так званими хроматинмодифікуючими ферментами, для яких було знайдено кілька сотень генів [33]. VDR діє як фактор транскрипції і здатний модулювати гени, що кодують хроматинмодифікуючі ферменти, таким чином модулюючи епігеном людини [34, 35]. Одним із прикладів є KDM6B/JMJD3, гістон H3 лізіндеметилази, яка індукується $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ /VDR і, у свою чергу, модулює метаболізм вітаміну D. Pereira et al. показали, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ /VDR індукує РНК JMJD3 в клітинах раку товстої кишки людини, що свідчить про роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в епігеномних подіях при раку товстої кишки [36].

Іншим рівнем епігеномного контролю за допомогою VDR є пряма взаємодія між VDR і хроматиновими білками. Крім того, було показано, що VDR взаємодіє з коактиваторами, такими як сімейство NCOA або корепресори, такі як білки NCOR1, що відповідно призводять до локального відкриття або закриття хроматину [37]. Участь цих корегуляторів також важлива для тканинспецифічної і клітинспецифічної регуляції диференціації. Прикладом може служити шкіра, де зміна різних $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ /VDR генів, що контролюють процес диференціювання кератиноцитів, регулюється подальшим залученням різних корегуляторів сімейства медіаторних комплексів (MED) на ранній стадії та коактиваторів стероїдних рецепторів (SRC3) на пізніх стадіях [13].

Вважають, що VDR взаємодіє з більше ніж 50 ядерними білками і глибоко впливає на реконструкцію хроматину [32].

VDR також був виявлений в іншому субклітинному місці, а саме в трансмембранному рецепторі, який, очевидно, активується аналогами вітаміну D з іншою конфігурацією (6S-цис), якщо порівнювати з тими, які активують ядерний VDR (6S-trans). Трансмембранний VDR є одним з рецепторів, за допомогою яких

вітамін D здійснює негеномний швидкий вплив на клітини-мішені та тканини. Деякі негеномні ефекти вітаміну D, які відбуваються швидко протягом декількох хвилин або годин, включають швидку кишкову абсорбцію кальцію (транскальтахія), секрецію інсуліну клітинами підшлункової залози, відкриття вольтажзалежних Ca^{2+} -каналів в остеобластах, а також швидку міграцію ендотеліальних клітин [4].

Плейотропні ефекти вітаміну D

Класична роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у метаболізмі кальцію/кісток, а саме в регуляції кишкового всмоктування кальцію, реабсорбції кальцію нирками та мобілізації кальцію та фосфату з кісток, відома протягом десятиліть. З іншого боку, за останнє десятиліття про вітамін D публікувалось у середньому 3000 статей на рік завдяки новим висновкам щодо позаскелетних ефектів цього гормону [38]. Нижче ми узагальнимо частину з них, зокрема вплив $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на імунну систему та серцево-судинну систему.

Імунна система

Вважають, що вітамін D впливає як на вроджену, так і на набуту імунну систему зі складними ефектами, які ще до кінця не з'ясовані. Нами вже окреслено, що завдяки 1α -гідроксилюванню активний гормон виробляється у різних клітинах імунної системи, де він справляє аутокринний і паракринний ефект. Зовсім нещодавно дослідження цільових генів вітаміну D оцінило і порівняло усі доступні набори даних для всього транскриптому з людських моноцитів, оброблених $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vitro* [39]. Були визначені та класифіковані на три групи 15 цільових генів VDR з потенційною ключовою роллю в імунній відповіді. Група 1 включала гени *CAMP*, *CD14*, *FN1* і *TREM1*, які мають низьку базальну експресію, але є високоіндуктивними після активації $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ /VDR і кодують білки, які беруть участь у негайній реакції на інфекцію. Загалом цими генами кодуються ефектори сигнальних шляхів LPS/TLR4. Група 2 включає гени *LILRB4*, *LRRC25*, *MAPK13*, *SEMA6B*, *THBD* і *THEMIS2*, необхідні для загальної реакції на інфекцію. Група 3 включає гени *ACVRL1*, *CD93*, *CEBPB*, *NINJ1*, *SRGN*, які беруть участь у довгострокових аутоімунних механізмах, не потребують зв'язування ліганду з VDR і, ймовірно, беруть участь в епігеномному регулюванні [39, 40].

Mathieu et al. нещодавно повідомили про всебічний перегляд впливу вітаміну D на імунну систему. І моноцити, і макрофаги експресують VDR, причому останні на більш високих рівнях, ніж перші. Було показано, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулює диференціацію та проліферацію моноцитів, тоді як загальний ефект на активовані макрофаги призводить до зниження запальної реакції. Дійсно, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулює вироблення протизапального IL-10 і зменшує вивільнення прозапальних ефекторів, таких як IL-1 β , IL-6, TNF α , активатор рецепторів ядерного фактора карпа-В ліганду (RANKL) і циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [41]. Пропоновані сигнальні шляхи, що опосередковують протизапальний ефект, включають: 1) підвищення рівня

МАРК і МКР та інгібування LPS/p38; 2) модуляцію члена 4 надсімейства тіоестераз з подальшим інгібуванням ЦОГ-2; 3) прямий антимікробний ефект за рахунок індукції протимікробного пептиду кателіцидину (CAMP); 4) антиоксидантний ефект через підвищення глутатіонредуктази (GR) зі зниженням активних форм кисню [4, 41].

З іншого боку, вітамін D пригнічує набуту імунну систему, в основному знижуючи експресію МНС класу II та молекул, що передають сигнали на антигенпрезентуючі клітини, знижуючи активність клітин TH1 і TH17, а також посилюють регуляцію Т-лімфоцитів. Кінцевим результатом є покращення регуляторного і захисного фенотипу Т-клітин [41].

З клінічної точки зору, дефіцит вітаміну D сильно пов'язаний з підвищеним ризиком інфекції, порушенням регуляції імунної системи та автоімунними захворюваннями [38].

Специфічним питанням, яке останнім часом набуло великої актуальності, є взаємозв'язок гіповітамінозу D і легеневої інфекції. Концентрація вітаміну D має зворотну залежність з ризиком множинних уражень легень, таких як позалікарняна пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, серцева недостатність і смертність від легневих інфекцій [42]. Останній великий метааналіз більше ніж 10 000 суб'єктів продемонстрував, що добавки вітаміну D відіграють захисну роль при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих [43]. Завдяки цим висновкам вітамін D зовсім недавно відігравав важливу роль як нутрієнт для лікування або профілактики COVID-19 [2].

Щодо автоімунних захворювань, існує цікавий зв'язок між низькими рівнями вітаміну D і підвищеним ризиком розвитку розсіяного склерозу (РС). Деякі проспективні дослідження продемонстрували, що підвищення рівня 25(OH)D значно знижувало ризик розвитку РС серед європеїдної популяції; крім того, прийом холекальциферолу та інтерферону $\beta 1b$ значно знижував активність захворювання порівняно із застосуванням лише інтерферону $\beta 1b$ [44, 45].

Серцево-судинна система

На початку 1980-х років Роберт Скрагг висунув гіпотезу, що збільшення серцево-судинних захворювань (ССЗ) узимку може бути наслідком низьких рівнів 25(OH)D через зменшення впливу сонячного світла [46]. Ця ідея викликала великий інтерес до потенційних серцево-судинних переваг вітаміну D, що призвело до кількох публікацій за останні десять років. Однак фізіологічна дія вітаміну D на серцево-судинну систему досі не ясна.

VDR експресується в тканинах серця шурів і людини і відіграє потенційну роль як модулятор серцевої гіпертрофії і серцевої недостатності (СН). Ця гіпотеза заснована на концепції, що порушення скоротливості міокарда при СН пов'язане з погіршенням внутрішньоклітинного обміну іонізованого кальцію, а 1,25(OH) $_2$ D бере безпосередню участь у кальційзалежних клітинних процесах, включаючи синтез білка, що зв'язує кальцій, активацію аденілатциклази, швидку

активацію вольтажзалежних кальцієвих каналів та модуляцію поглинання та вивільнення кальцію в саркоплазматичному ретикулумі [46].

Іншим можливим механізмом є ймовірна роль 1,25(OH) $_2$ D як негативного регулятора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У пацієнтів як з нормальним тиском, так і з артеріальною гіпертензією (АГ) сироватковий рівень 1,25(OH) $_2$ D обернено пов'язаний з активністю реніну плазми, що свідчить про потенційну роль вітаміну D у патогенезі АГ через регуляцію рівня реніну. Останні дані показали, що рецептори ядерних гормонів, включаючи VDR, рецептор Х печінки (LXR) і рецептор, активований проліфераторами пероксисом (PPAR), регулюють транскрипцію гена реніну через специфічні елементи в промоторі реніну [46].

Сильна підтримка участі вітаміну D у патогенезі ССЗ походить від експериментальних досліджень на мишах з виключенням VDR (VDR $-/-$). Встановлено, що у таких мишей розвиваються типові ознаки СН, включаючи активацію системи РААС, гіпертрофію серця, високий артеріальний тиск і підвищення рівня передсердного натрійуретичного пептиду. Крім того, розвиток гіпертензії у мишей VDR $-/-$ можна коригувати за допомогою інгібіторів АПФ, лише якщо рівень вітаміну D є достатнім [47, 48].

Додаткові ефекти 1,25(OH) $_2$ D стосуються судинної системи; дійсно, вітамін D може модулювати ріст гладкої мускулатури та ендотеліальних клітин і здатний індукувати активацію судинорозширювальних антитромботичних генів. Крім того, вітамін D, ймовірно, пригнічує запалення і зменшує окиснення ліпопротеїнів низької щільності, що надає потенційну користь для судин. У мишей VDR $-/-$ також спостерігається гіперкоагуляція і передчасний розвиток атеросклерозу [47].

З клінічної точки зору, низькі рівні 25(OH)D у сироватці були пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ, включаючи АГ, ішемічну хворобу серця, СН, інсульт та ЦД 2-го типу [46, 49]. Переконливі дані були отримані, зокрема, щодо зв'язку між гіповітамінозом D і СН, яка все ще залишається однією з основних проблем громадського здоров'я з поганим прогнозом. Велика когорта пацієнтів із СН була оцінена Gotsman et al., що описали зміни рівня 25(OH)D у сироватці протягом року та вплив дефіциту вітаміну D і його добавок на смертність. У популяції хворих із СН дефіцит вітаміну D чітко передбачав низький рівень виживання, а добавка вітаміну D знижувала смертність [4].

Нещодавно було повідомлено про результати італійського дослідження 261 пацієнта із СН, у яких низькі сироваткові рівні 25(OH)D обернено корелювали з валідованим показником смертності від СН [50]. У підгрупі цих пацієнтів також спостерігалися серцево-судинні наслідки, середні рівні сироваткового 25(OH)D були статистично нижчими, ніж у здорових осіб ($45,2 \pm 23,7$ нмоль/л проти $58,2 \pm 24,0$ нмоль/л, $p < 0,001$), та була більша поширеність недостатності вітаміну D порівняно з контролем (сироватковий рівень 25(OH)D < 50 нмоль/л у 61,1 % проти 39,5 %, $p < 0,001$), що було асоційовано з більш високою смертністю.

Жирова тканина та метаболізм глюкози/ліпідів

Останні дослідження показали зв'язок між низькими рівнями вітаміну D і майже всіма аспектами метаболічного синдрому, а саме із ЦД 2-го типу, порушенням глікемії натще, АГ, дисліпідемією, ожирінням та інсулінорезистентністю [51]. Тому кілька досліджень були зосереджені на ролі вітаміну D у біології жирової тканини. Зокрема, показана негативна кореляція між вітаміном D і лептином або резистином, а також зворотна кореляція з адипонектином [52]. Недавні дослідження на мишах з дефіцитом вітаміну D показали порушення секреції стимульованого глюкозою інсуліну острівцями підшлункової залози [52].

Недавній огляд С. Mathieu підтвердив роль вітаміну D при ЦД. Дійсно, VDR присутні у всіх тканинах, які беруть участь у патогенезі ЦД 1-го і 2-го типів, зокрема в острівцях підшлункової залози та імунних клітинах, жировій тканині, печінці і м'язах. У всіх цих тканинах і органах механізми, відповідальні за місцеве вироблення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та його метаболітів, також присутні. Крім того, низький рівень вітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком ЦД обох типів, а на декількох моделях тварин було показано покращення функції острівців і чутливості до інсуліну при прийомі вітаміну D. Однак необхідні переконливі рандомізовані проспективні дослідження на людях, що досі відсутні [52].

М'язи

Встановлено, що дефіцит вітаміну D відповідає за м'язову силу, порушення рівноваги та підвищений ризик падінь. На моделі нульових мишей з виключеними VDR показаний специфічний фенотип з незрілими м'язоспецифічними генами, що характеризувався гіпертрофією кардіоміоцитів та СН [53].

Рак

В експериментальних дослідженнях було показано, що VDR експресується лініями ракових клітин, і передбачається, що він відіграє роль у патогенезі та прогресуванні раку. CYP27B1 також значно експресується в багатьох ракових клітинах і тканинах. Спочатку на клітинах мієломи та меланоми, а потім на інших ракових клітинних лініях було показано, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ має антипроліферативний ефект [54]. Аналоги вітаміну D уповільнювали прогресування раку та розвиток метастазів [55]. Цікавим прикладом є меланома: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та аналоги чітко продемонстрували сприятливий ефект як інгібітори проліферації та росту меланоми, у зв'язку з чим були запропоновані як потенційна ад'ювантна терапія, особливо якщо її застосовувати місцево [55].

Клінічні дані щодо зв'язку вітаміну D та раку є більш суперечливими: низький рівень вітаміну D був пов'язаний з більш високим ризиком раку, але рандомізовані клінічні дослідження не виявили жодної значущої користі від добавок вітаміну D. Однак міжнародні багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження, спеціально розроблені для позаскелетних ефектів вітаміну D, все ще тривають, і ми сподіваємося, що вони проллють світло на цю суперечливість [1].

Висновки

Чітко визнано, що вітамін D є молекулою з декількома ендокринними, паракринними та аутокринними впливами на безліч тканин і органів, крім підтримки гомеостазу скелета. Дослідження у цій галузі, що ставлять на меті прояснення плейотропності багатьох ефектів вітаміну D та його метаболітів, продовжуються. Особливо вивчається роль шкіри, метаболічний контроль печінкової гідроксилази CYP2R1, специфічність 1α -гідроксилази в різних типах тканин і клітин, а також геномні, негеномні та епігеномні ефекти VDR. Багато питань все ще потребують подальшого вивчення і все ще чекають відповідей, які, сподіваємося, стануть доступні найближчим часом.

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

Внесок авторів у підготовку статті. Збір та опрацювання матеріалу — Ткач С.М., Паньків В.І., Паньків І.В.; написання тексту — Ткач С.М., Паньків В.І.; аналіз літератури, редактування — Паньків І.В.

Список літератури

1. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., Bollerslev J., Bouillon R., Dawson-Hughes B., Ebeling P.R., et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020. 21(1). 89-116. Doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
2. Teshome A., Adane A., Girma B., Mekonnen Z.A. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection. *Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health.* 2021. 9. 624559. Doi: 10.3389/fpubh.2021.624559.
3. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019. 40(4). 1109-1151. Doi: 10.1210/er.2018-00126.
4. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(18). 6573. Doi: 10.3390/ijms21186573.
5. Hanel A., Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem. Pharmacol.* 2020. 173. 113595. Doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
6. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013. 5(1). 51-108. Doi: 10.4161/derm.24494.
7. Mitsche M.A., McDonald J.G., Hobbs H.H., Cohen J.C. Flux analysis of cholesterol biosynthesis in vivo reveals multiple tissue and cell-type specific pathways. *Elife.* 2015. 4. e07999. DOI: 10.7554/eLife.07999.
8. Prabhu A.V., Luu W., Li D., Sharpe L.J., Brown A.J. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Prog. Lipid Res.* 2016. 64. 138-151. Doi: 10.1016/j.plipres.2016.09.003.
9. Movassaghi M., Bianconi S., Feinn R., Wassif C.A., Porter F.D. Vitamin D levels in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017. 173(10). 2577-2583. Doi: 10.1002/ajmg.a.38361.
10. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R., Simon K.C., McCullough M.L., Gallicchio L., Jacobs E.J., et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum. Mol. Genet.* 2010. 19(13). 2739-45. Doi: 10.1093/hmg/ddq155.

11. Prabhu A.V., Luu W., Sharpe L.J., Brown A.J. Cholesterol-mediated Degradation of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis. *J. Biol. Chem.* 2016. 291(16). 8363-73. Doi: 10.1074/jbc.M115.699546.
12. Passeron T., Bouillon R., Callender V., Cestari T., Diepgen T.L., Green A.C., van Der Pols J.C., et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br. J. Dermatol.* 2019. 181(5). 916-931. Doi: 10.1111/bjd.17992.
13. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. 16(4). 234-252. Doi: 10.1038/s41574-019-0312-5.
14. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res. Int.* 2018. 2018. 9276380. Doi: 10.1155/2018/9276380.
15. Bikle D.D., Jiang Y., Nguyen T., Oda Y., Tu C.L. Disruption of Vitamin D and Calcium Signaling in Keratinocytes Predisposes to Skin Cancer. *Front Physiol.* 2016. 7. 296. Doi: 10.3389/fphys.2016.00296.
16. Strushkevich N., Usanov S.A., Plotnikov A.N., Jones G., Park H.W. Structural analysis of CYP2R1 in complex with vitamin D₃. *J. Mol. Biol.* 2008 Jun 27. 380(1). 95-106. Doi: 10.1016/j.jmb.2008.03.065.
17. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., Russell D.W. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004 May 18. 101(20). 7711-5. Doi: 10.1073/pnas.0402490101.
18. Duan L., Xue Z., Ji H., Zhang D., Wang Y. Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: A systematic review and meta-analysis. *Gene.* 2018. 678. 361-369. Doi: 10.1016/j.gene.2018.08.056.
19. Roizen J.D., Long C., Casella A., O'Lear L., Caplan I., Lai M., Sasson I., et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J. Bone Miner. Res.* 2019. 34(6). 1068-1073. Doi: 10.1002/jbmr.3686.
20. Roizen J.D., Long C., Casella A., O'Lear L., Caplan I., Lai M., Sasson I., Singh R., et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J. Bone Miner. Res.* 2019. 34(6). 1068-1073. Doi: 10.1002/jbmr.3686.
21. Aatsinki S.M., Elkhwanky M.S., Kummu O., Karpale M., Butler M., Viitala P., Rinne V., et al. Fasting-Induced Transcription Factors Repress Vitamin D Bioactivation, a Mechanism for Vitamin D Deficiency in Diabetes. *Diabetes.* 2019. 68(5). 918-931. Doi: 10.2337/db18-1050.
22. Roizen J.D., Li D., O'Lear L., Javaid M.K., Shaw N.J., Ebeling P.R., Nguyen H.H., et al. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. *J. Clin. Invest.* 2018. 128(5). 1913-1918. Doi: 10.1172/JCI98680.
23. Tsukasaki M., Takayanagi H. Osteoimmunology: Evolving concepts in bone-immune interactions in health and Disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2019. 19. 626-642. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0178-8>.
24. Jones G., Prosser D.E., Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J. Lipid Res.* 2014. 55(1). 13-31. Doi: 10.1194/jlr.R031534.
25. Bikle D.D., Patzek S., Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep.* 2018. 8. 255-267. Doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004.
26. Bouillon R., Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J. Bone Miner. Res.* 2019 Nov. 34(11). 1985-1992. Doi: 10.1002/jbmr.3884.
27. Makris K., Sempas C., Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I - metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Hormones (Athens).* 2020 Jun. 19(2). 81-96. Doi: 10.1007/s42000-019-00169-7.
28. Volmer D.A., Mendes L.R., Stokes C.S. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future Directions. *Mass Spectrom Rev.* 2015. 34(1). 2-23. Doi: 10.1002/mas.21408.
29. Binkley N., Sempas C.T. Vitamin D Standardization Program (VDSP). Standardizing vitamin D assays: the way forward. *J. Bone Miner Res.* 2014. 29(8). 1709-14. Doi: 10.1002/jbmr.2252.
30. Bouillon R., Schuit F., Antonio L., Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020. 10. 910. Doi: 10.3389/fendo.2019.00910.
31. Chun R.F., Percy B.E., Orwoll E.S., Nielson C.M., Adams J.S., Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. 144 Pt A. 132-7. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012.
32. Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017. 22(1). 27-41. Doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
33. Carlberg C., Molnár F. Vitamin D receptor signaling and its therapeutic implications: Genome-wide and structural view. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. 93(5). 311-8. Doi: 10.1139/cjpp-2014-0383.
34. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients.* 2019. 11(3). 676. Doi: 10.3390/nu11030676.
35. Maestro M.A., Molnár F., Mouriño A., Carlberg C. Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2016 Nov. 26(11). 1291-1306. Doi: 10.1080/13543776.2016.1216547.
36. Saccone D., Asani F., Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene.* 2015. 561(2). 171-80. Doi: 10.1016/j.gene.2015.02.024.
37. Pereira F., Barbáchano A., Silva J., Bonilla F., Campbell M.J., Muñoz A., Larriba M.J. KDM6B/JMJD3 histone Demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells. *Hum. Mol. Genet.* 2011. 20(23). 4655-65. Doi: 10.1093/hmg/ddr399.
38. Carlberg C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017 Sep 15. 453. 14-21. Doi: 10.1016/j.mce.2017.03.016.
39. Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann. NY Acad. Sci.* 2016. 1376(1). 29-52. Doi: 10.1111/nyas.13219.
40. Koivisto O., Hanel A., Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients.* 2020. 12(4). 1140. Doi: 10.3390/nu12041140.
41. Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020. 12(5). 1248. Doi: 10.3390/nu12051248.
42. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* 2017. 85. 78-97. Doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
43. Zhou Y.F., Luo B.A., Qin L.L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019. 98(38). e17252. Doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
44. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review

and meta-analysis of individual participant Data. *BMJ*. 2017. 356. i6583. Doi: 10.1136/bmj.i6583.

45. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006. 296(23). 2832-8. Doi: 10.1001/jama.296.23.2832.

46. Soilu-Hänninen M., Aivo J., Lindström B.M., Elovaara I., Sumelahti M.L., Färkkilä M., Tienari P., et al. A randomised, Double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012. 83(5). 565-71. Doi: 10.1136/jnnp-2011-301876.

47. Danik J.S., Manson J.E. Vitamin D and cardiovascular Disease. *Curr. Treat. Options Cardiovasc Med*. 2012. 14(4). 414-24. Doi: 10.1007/s11936-012-0183-8.

48. Pilz S., Verheyen N., Grübler M. Vitamin D and cardiovascular Disease prevention. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016. 13. 404-417. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>.

49. Lugg S.T., Howells P.A., Thickett D.R. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Dis. Markers*. 2015. 2015. 864370. Doi: 10.1155/2015/864370.

50. Muscogiuri G., Nuzzo V., Gatti A., Zuccoli A., Savastano S., Di Somma C., Pivonello R., Orio F., Colao A. Hypovitaminosis D: a novel risk factor for coronary heart Disease in type 2 Diabetes? *Endocrine*. 2016. 51(2). 268-73. Doi: 10.1007/s12020-015-0609-7.

51. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I. Type 2 Diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of calciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. Doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

52. Stokić E., Kupusinac A., Tomic-Naglic D., Smiljenic D., Kovacev-Zavisic B., Srdic-Galic B., Soskic S., Isenovic E.R. Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology*. 2015. 66(7). 613-8. Doi: 10.1177/0003319714543512.

53. Mathieu C. Vitamin D and Diabetes: Where Do we stand? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015 May. 108(2). 201-9. Doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.036.

54. Bischoff-Ferrari H.A. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2012. 13. 71-77.

55. Colston K., Colston M.J., Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology*. 1981 Mar. 108(3). 1083-6. Doi: 10.1210/endo-108-3-1083. PMID: 6257495.

56. Duffy M.J., Murray A., Synnott N.C., O'Donovan N., Crown J. Vitamin D analogues: Potential use in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2017. 112. 190-197. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.015.

Отримано/Received 22.02.2022

Рецензовано/Revised 21.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2022 ■

Information about authors

Sergiy Tkach, MD, PhD, DSc, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5016-9187>

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

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

Conflicts of interests. 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 contributions. Acquisition and Drafting of Data — Tkach S.M., Pankiv V.I., Pankiv I.V.; writing the article — Tkach S.M., Pankiv V.I.; analysis of literature, editing — Pankiv I.V.

S.M. Tkach¹, V.I. Pankiv¹, I.V. Pankiv²

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 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D

Abstract. Vitamin D is a steroid hormone that plays a crucial role in maintaining normal bone condition and calcium homeostasis. In recent years, vitamin D has become a hot topic of endocrinological research, largely Due to the COVID-19 pandemic and the likely correlation between hypovitaminosis D and a high risk of chronic lung disease and associated mortality. Recent studies have shown that vitamin D exhibits a complex multistage metabolism and acts as a hormone on many extracellular targets. This review examines some new intriguing and as yet unclear aspects of vitamin D metabolism, such as new concepts of enzyme regulation, new pleiotropic effects of vitamin D receptor activation (VDR), and epigenetic effects. The mechanisms of vitamin D synthesis in the skin, its metabolism in the hepatic cytochrome P450 system, catabolism, metabolites and transport, gene control and epigenetic modulation are considered in Detail. In addition to the well-known role of vitamin D in calcium and bone metabolism, it has many pleiotropic extraskeletal effects, including potent effects on the immune system, cardiovascular system, adipose tissue and glucose/lipid metabolism, muscle and more. Experimental studies have

shown that VDRs are expressed by cancer cell lines. Recent studies have shown a link between low levels of vitamin D and almost all aspects of the metabolic syndrome, such as type 2 diabetes, fasting blood glucose, hypertension, dyslipidemia, obesity and insulin resistance. Several studies have focused on the role of vitamin D in adipose tissue biology. In particular, a negative correlation between vitamin D and leptin or resistin is shown, as well as an inverse correlation with adiponectin. Recent studies in vitamin D-deficient mice have shown impaired secretion of glucose-stimulated insulin by pancreatic islets. Vitamin D is thought to play a role in the pathogenesis and progression of cancer, and vitamin D analogues can slow cancer progression and metastasis. It is concluded that vitamin D is a molecule with several endocrine, paracrine and autocrine effects on many tissues and organs, in addition to maintaining skeletal homeostasis. Research in this area, which aims to clarify the pleiotropy of many effects of vitamin D and its metabolites, continues.

Keywords: vitamin D metabolism; pleiotropic extraskeletal effects; review

УДК 085.212.3:577.587.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1157>

Генделека Г.Ф.¹, Генделека А.М.²
¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Аспіринорезистентність: причини виникнення, клінічне значення, шляхи подолання

Резюме. Аспірин (ацетилсаліцилова кислота, АСК) дотепер є найбільш широко застосованим антитромботичним препаратом. Його антиагрегантна дія пов'язана з необоротною інактивацією циклооксигенази тромбоцитів, що призводить до пригнічення синтезу тромбоксану А₂. Клінічна користь антитромботичної терапії АСК доведена багаточисленними плацебо-контрольованими дослідженнями. Проте у багатьох пацієнтів при проведенні аспіринотерапії виникають нові серцево-судинні події. Це призвело до виникнення такого поняття, як аспіринорезистентність. Причини аспіринорезистентності дотепер повністю не встановлені. Автори розглядають різні гіпотези стосовно розвитку аспіринорезистентності. В арсеналі клініцистів наявні різні лабораторні тести для виявлення аспіринорезистентності. Поширеність останньої залежить від методу, який використовується, і контингенту обстежених пацієнтів і перебуває в межах від 5 до 60 %. На сьогодні немає чіткого визначення аспіринорезистентності, яке і задовольняло би клініцистів, і водночас співвідносилось з лабораторними тестами. Багаточисленними дослідженнями доведена клінічна значимість відсутності відповіді і той факт, що лабораторно діагностована аспіринорезистентність пов'язана з високим ризиком серцево-судинних подій. Недостатній або надлишковий антиагрегантний ефект АСК може бути обумовлений не тільки зміною ЦОГ-1, що синтезується, але і зміною його кількості. Дані літератури про зв'язок різних поліморфних маркерів генів-кандидатів з ефективністю антиагрегантної терапії АСК нечисленні та суперечливі. У зв'язку з цим у даний час неможливо виділити генетичні предиктори ефективності АСК, як і того чи іншого антиагреганта. Продовження досліджень у цій галузі в майбутньому дозволить прогнозувати реакцію пацієнта на той чи інший лікарський засіб і, отже, індивідуалізувати підхід до вибору та режиму дозування антиагрегантних препаратів, що сприятиме зниженню частоти розвитку побічних реакцій.

Ключові слова: аспірин; антиагрегантна терапія; аспіринорезистентність; ацетилсаліцилова кислота; агрегація тромбоцитів

Вступ

Резистентність до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) залишається актуальною проблемою сучасної антитромботичної терапії. Сам термін «аспіринорезистентність» (АР) вважають не цілком вдалим. Проблема ускладнюється тим, що чутливість до АСК не постійна, у різних клінічних ситуаціях вона може змінюватись навіть в одного й того самого пацієнта. Єдиного визначення АР немає. Сьогодні цей термін використовують для опису декількох явищ клінічного феномена —

нездатності АСК запобігати гострим тромботичним ускладненням. Виділяють клінічну та біохімічну АР [1]. Під клінічною резистентністю розуміють нездатність препарату запобігти тромботичному епізоду у конкретного хворого. Біохімічну резистентність визначають як недостатнє пригнічення функції тромбоцитів на тлі прийому АСК, встановлене за результатами різних лабораторних тестів.

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

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

Для кореспонденції: Генделека Григорій Федотович, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, завідувач курсу ендокринології, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна; e-mail: gegefa53@gmail.com

For correspondence: Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Head of the course of endocrinology, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: gegefa53@gmail.com

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

Клінічно АР можна діагностувати при розвитку серцево-судинних ускладнень на тлі прийому АСК у терапевтичних дозах. Останнє можна віднести також до поняття клінічних невдач терапії аспірином. Лабораторна резистентність до АСК визначається як недостатнє блокування залишкової реактивності тромбоцитів, асоційованої з продукованим тромбоксаном А2 (ТхА2), попри використання аспірину.

Тривалий час золотим стандартом оцінки агрегаційної функції тромбоцитів була оптична та імпедансна агрегатометрія. Пізніше було розроблено тести, що дозволяють оцінювати активність тромбоцитів біля ліжка хворого. Однак, на думку J.L. Mehta, B. Mohandas [2], такі тести практично недоцільні у визначенні того, чи має пацієнт АР, чи ні. Час кровотечі — єдине дослідження *in vivo*, що вимірює активацію тромбоцитів. Цей показник залежить від чинників популяції і є добрим маркером функції тромбоцитів.

Відповідно до консенсуса Робочої групи з аспірино-резистентності та антиагрегантних препаратів, термін «лабораторна резистентність» слід використовувати лише у разі фармакодинамічної резистентності, що виникає внаслідок змін ферменту або рецептора. Недостатня відповідь на АСК визначається як $> 10\text{--}20\%$ при оптичній та > 0 — при імпедансній агрегатометрії [3].

Для оцінки АСК-специфічних ефектів рекомендуються застосовувати тест з агрегацією, індукованою арахідоною кислотою, або визначати рівень ТхВ2 у сироватці. Проте жоден із вищевказаних лабораторних показників не асоціюється з несприятливими серцево-судинними подіями. Термін «аспірино-резистентність» став використовуватися на підставі того, що у багатьох пацієнтів з таким феноменом розвиваються серцево-судинні події, які, ймовірно, пов'язані з активацією тромбоцитів *ex vivo*, що зрештою не було доведено. Агрегація тромбоцитів може здійснюватись різними шляхами, при цьому доступні методи оцінюють лише один або два з них. Значна варіабельність поширеності АР є відображенням гетерогенності відповіді тромбоцитів у різних пацієнтів [4].

Поширеність феномена АР перебуває в межах від 5 до 45 % і залежить від методів діагностики, клінічної ситуації, дози препаратів. Найчастіше використовують оптичну агрегатометрію у присутності агоністів АДФ-арахідонової кислоти, адреналіну, тромбіну, колагену.

Показники функціональної активності тромбоцитів визначають аналізаторами PFA-100, RPFA. Оцінка функції тромбоцитів за допомогою аналізатора PFA-100 проводиться шляхом визначення часу припинення кровотоку через апертуру в біологічно активній мембрані, що містить індуктори агрегації. Результат також може бути виражений у відсотках. Визначення агрегації тромбоцитів у системі RPFA ґрунтується на реєстрації інтенсивності аглютинації тромбоцитів на поверхні, покритій фібриногеном. Результати різних методів визначення нерідко не збігаються [5].

М. Friend і співавт. [6] вважають, що пацієнти мають низьку чутливість до АСК, якщо величина агрегації тромбоцитів на тлі її прийому становить 50 % і більше при використанні PFA-100. На думку L. Macchi

та співавт. [7], у резистентних до АСК хворих величина цього показника становить 29 % при застосуванні цього ж методу.

Причини виникнення АР

Останнім часом дослідники все частіше схилиються до того, що справжня фармакологічна резистентність до АСК є результатом неповної блокади циклооксигенази 1-го типу (ЦОГ-1) і періодичного синтезу ТхА2 і трапляється вкрай рідко. Припускають, що справжня фармакологічна резистентність до АСК обумовлена виключно генетичними факторами. У переважній більшості випадків стійкості до АСК йдеться про так звану псевдорезистентність, яка є результатом: низької прихильності до лікування, використання неоптимальних доз, використання кишковорозчинної форми АСК, взаємодії з іншими ліками.

До того ж ці фактори є модифікованими. Багато дослідників вважають, що основний причинний фактор псевдорезистентності АСК — фармакокінетичний, пов'язаний із уповільненням або неповним всмоктуванням кишковорозчинної форми препарату в шлунково-кишковому тракті, який також пояснює резистентність до АСК у здорових осіб, виявлену в низці робіт [8–10].

Перед висвітленням результатів цих робіт слід торкнутися питання фармакокінетики АСК.

Фармакокінетика АСК

АСК частково абсорбується у шлунку, де висока кислотність перешкоджає деацетилюванню та зберігає АСК у кишковорозчинній формі, що полегшує всмоктування. Кишковорозчинна форма АСК розчиняється в тонкій кишці, лужне середовище якої може ускладнити її абсорбцію [11].

Інгібування ТхА2 та ацетилювання циклооксигенази можна визначити до того, як АСК виявляється у периферичній крові. Це означає, що частина антиагрегантного ефекту АСК реалізується вже в портальному кровотоці [12, 13].

АСК деацетилюється до неактивної саліцилової кислоти переважно у кишечнику та печінці [14]. Метаболізація АСК при першому проходженні через печінку відносно висока, у той час як обсяг інактивації препарату при проходженні в слизовій оболонці кишечника не визначений.

Цілковито можливо, що деацетилювання пояснює кінетику насичення під час абсорбції в портальний кровотік навіть при низьких дозах терапії. Частина АСК із препарату кишковорозчинної форми виділяється повільніше і, отже, всмоктується у менших концентраціях за аналогічний період. Це може призводити до зниження біодоступності АСК у системі портальної вени, що пояснює менш виражений антиагрегантний ефект АСК у кишковорозчинній формі порівняно із звичайною формою препарату. Таким чином, лікарська форма певною мірою впливає на фармакокінетику АСК. Кишковорозчинна форма може обмежувати антиагрегантний ефект АСК, що спричиняє ризик недостатньої профілактики тромбоутворення.

Вплив форм АСК на фармакодинаміку

Про такий вплив свідчать такі великі дослідження із залученням здорових добровольців, у яких вивчався вплив різних форм АСК на агрегацію тромбоцитів. У дослідженні [15] взяли участь 400 здорових добровольців віком 18–55 років, які не приймали жодних лікарських препаратів. Лабораторні тести щодо ефективності АСК включали вимірювання агрегації тромбоцитів, визначення сироваткової концентрації ТхВ2 та екскреції метаболітів тромбоксану із сечею. Основним критерієм ефективності АСК був тест агрегації тромбоцитів. Досліджуваних, у яких прийом АСК викликав інгібування на 60 % і більше, вважали «відповідачами», при зменшенні агрегації тромбоцитів нижче від 60 % — «невідповідачами». Усі лабораторні тести були виконані до та після прийому АСК. Учасники дослідження отримували просту форму АСК та кишковорозчинну.

До кишковорозчинних форм АСК належать такі препарати:

- буферизована АСК;
- АСК із уповільненим вивільненням;
- АСК у комбінації з іншими антитромботичними препаратами;

— АСК у поєднанні з іншими серцево-судинними препаратами.

Ідея використати антациди для зниження кислотності шлункового вмісту виникла давно. У подібних препаратах містилася досить велика кількість речовин, що знижують кислотність шлункового вмісту, — гідроксиду алюмінію або магнію, карбонату кальцію або окису магнію. При проведенні клінічних досліджень терапія пацієнтів з використанням препаратів АСК, що містять антациди, не виявила зниження частоти уражень ШКТ. Сучасні настанови не рекомендують використовувати антациди ані для профілактики, ані для зниження уражень ШКТ, пов'язаних з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Більше того, як було описано вище, комбінування антацидів та АСК призводить до зміни фармакокінетики АСК у зв'язку з пришвидшенням екскреції.

На сьогодні немає достатніх доказів вважати антацидовмісні форми АСК клінічно еквівалентними звичайній АСК. Більше того, наявність на фармацевтичному ринку подібних препаратів є типовою лише для України та ще декількох країн пострадянського простору.

Лікарські взаємодії АСК

При тривалому профілактичному призначенні АСК, особливо у пацієнтів похилого віку, за наявності хронічних супутніх захворювань, існує висока ймовірність розвитку лікарських взаємодій. Більшість із цих взаємодій є фармакодинамічними.

Спільне призначення НПЗП та АСК має несприятливі фармакодинамічні взаємодії. Перша взаємодія пов'язана з підвищенням ризику розвитку зумовленої НПЗП гастропатії та кровотечі з верхніх відділів ШКТ, що може призводити до зниження антитромботичної дії АСК.

Підвищення ризику спричиненої НПЗП гастропатії пов'язане із синергічною дією НПЗП та АСК на системний метаболізм ейкозаноїдів.

Другий тип взаємодії пов'язаний з конкуруванням на рівні ЦОГ-1 тромбоцитів. При цьому призначення НПЗП до прийому АСК може призводити до формування тимчасового зв'язку НПЗП — активний центр ЦОГ-1 і в такий спосіб блокувати зв'язування ЦОГ-1 АСК.

У 2006 році FDA звернула увагу лікарів на цю проблему, підкресливши, що спільне призначення ібупрофену, напроксену, целекоксибу та диклофенаку з АСК може призводити до клінічно значущого зниження антитромботичного ефекту АСК.

Дослідження показали, що одноразовий прийом ібупрофену в дозі 400 мг пригнічує антитромботичну дію, якщо АСК вживається протягом 30–60 хвилин після прийому нестероїдних протизапальних засобів. Подібний ефект відзначається, якщо АСК застосовують протягом 8 годин після призначення ібупрофену. Навпаки, прийом ібупрофену після прийому АСК (через 1 год і більше) не супроводжується зниженням рівня тромбоксану В2. Отже, призначення АСК протягом восьми годин після прийому ібупрофену або ібупрофену менше ніж за годину після прийому АСК недоцільне.

АСК нерідко призначається разом з інгібітором АПФ, у зв'язку з чим необхідно звернути увагу на помилкову думку деяких клініцистів, що спільне призначення АСК та інгібіторів АПФ може призводити до зниження ефективності останніх. У рандомізованих клінічних дослідженнях та метааналізах не було знайдено підтвердження даному твердженню. Відповідно, немає жодних протипоказань щодо використання цих препаратів.

Куріння

У деяких дослідженнях показано, що куріння може впливати на ефективність АСК шляхом підвищення продукції ізопростанів — сполук, подібних до простагландину F2. У курців у сечі визначається підвищення концентрації метаболітів тромбоксану A2, що може бути обумовлено надмірною продукцією останнього.

Пришвидшене оновлення тромбоцитів

У нормі тривалість життя тромбоцитів становить 8–10 днів, а за цукрового діабету вона зменшується до 7–8 днів. У стані прискореного обороту тромбоцитів відзначається виникнення АР.

Ситуації, що призводять до пришвидшеного оновлення тромбоцитів в організмі, виникають при хірургічних втручаннях з приводу коронарного шунтування, запалення та ЦД. Це призводить до збільшення продукції тромбоцитів, не схильних до впливу АСК в інтервалі між його введеннями, і, власне, із збереженою активністю тромбоцитів ЦОГ-1. При цих станах нормалізація функції тромбоцитів настає при відновленні нормального обороту тромбоцитів і, крім того, за рахунок зменшення інтервалу між прийомом препаратів.

Низька прихильність пацієнтів до терапії АСК

Одна з найбільш важливих та ймовірних причин невдач лікування АСК — низька прихильність пацієнтів.

ентів до терапії цим препаратом. На підставі даних G. Cotter та співавт. [16], низький рівень співпраці є однією з можливих основних причин АР. Режиму лікування АСК не дотримуються до 40 % людей із серцево-судинними захворюваннями. У багатьох випадках недотримання режиму обумовлено побічними діями АСК, частота яких залежить від дози препарату. З урахуванням наведеного вище, при лікуванні АСК необхідний ретельний контроль за прийомом препарату та підвищенням рівня мотивації до дотримання режиму харчування.

Неадекватність дози аспірину

Коли спостерігаємо різний ефект АСК у різних пацієнтів, постає питання: чи правильним є спостереження за хворими при превентивній терапії АСК? У деяких хворих АР може бути пов'язана з невдалим дозуванням. Низкою авторів встановлено, що поетапне підвищення дози АСК може призвести до подолання АР [17–19]. Питання про оптимальну дозу АСК для превентивної терапії дискутується упродовж багатьох років і досі не вирішене. На сьогодні оптимальною вважається доза від 75 до 160 мг на добу. У клінічних дослідженнях ці дози асоціювалися з найкращим співвідношенням користь/шкода. Результати метааналізів підтвердили, що низькі дози (75–160 мг) тією ж мірою запобігають розвитку ССЗ, що й високі (500–1500 мг) [20–22]. У той же час побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту є кровотечі, які рідше трапляються при застосуванні низьких доз.

Лабораторні тести продемонстрували, що біохімічні показники покращуються при підвищенні дози АСК від 100 до 300 мг і більше, проте це не корелює зі зниженням частоти можливих ускладнень.

Оптимальні дози АСК повинні відрізнятися у різних категорій пацієнтів. Так, у хворих, які перенесли хірургічне втручання на коронарних судинах, доза 325 мг/добу перевищує ефективність нижчих доз. Ймовірно, це зумовлено операційним стресом, що призводить до посилення виходу тромбоцитів у кістковому мозку. Аортокоронарне шунтування є незалежним фактором ризику розвитку АР, проте у цих пацієнтів чутливість до АСК відновлюється досить швидко.

Альтернативні шляхи синтезу тромбоксану A₂ (TxA₂)

Фермент ЦОГ існує у вигляді двох ізоформ. ЦОГ-1 є конституційним ізоферментом, який експресується в тромбоцитах і в звичайних умовах забезпечує синтез TxA₂. ЦОГ-2 у нормі відсутній. Фермент індукується цитокінами, ендотоксинами та факторами росту в інших тканинах, наприклад в атеросклеротичних судинах. Тому, незважаючи на прийом АСК та інгібування ЦОГ-1, продукція TxA₂ зберігається з усіма наслідками. З цієї причини при різних патологічних станах, що супроводжуються підвищеною експресією ЦОГ, можливий розвиток АР. Наявність АР при цих станах може бути оборотною або необоротною, залежно від природи та тривалості патологічного стану, що супроводжується експресією ЦОГ-2.

Генетичні фактори організму

У певної частини хворих АР може бути обумовлена генетичними особливостями організму. Є підстави вважати, що резистентність терапії АСК може бути пов'язана також з поліморфізмом гена ЦОГ-1, що зачіпає активний центр ферменту (Ser 529), поліморфізмом генів, що кодують інші ферменти, які беруть участь у мобілізації та метаболізмі арахідонової кислоти, та генів, що кодують інші рецептори.

М.К. Halushka та співавт. [23] вивчали алельні варіанти гена, що кодує ЦОГ-1. У результаті було встановлено, що ген ЦОГ-1 має 9 алельних варіантів. При цьому носійство різних генів, за даними авторів, впливає на ступінь пригнічення активності ферменту під впливом АСК. Крім того, виявлено поліморфізм, що змінює експресію генів.

Таким чином, недостатній або надлишковий антиагрегантний ефект АСК може бути обумовлений не тільки зміною ЦОГ-1, що синтезується, але і зміною його кількості. Дані літератури про зв'язок різних поліморфних маркерів генів-кандидатів з ефективністю антиагрегантної терапії АСК нечисленні та суперечливі. У зв'язку з цим на сьогодні неможливо виділити генетичні предиктори ефективності АСК, як і того чи іншого антиагреганта.

Продовження досліджень у цій галузі в майбутньому дозволить прогнозувати реакцію пацієнта на той чи інший лікарський засіб і, отже, індивідуалізувати підхід до вибору та режиму дозування антиагрегантних препаратів, що сприятиме зниженню частоти розвитку побічних реакцій.

Терапевтична тактика для подолання резистентності до аспірину

До цих пір відсутні великі клінічні дослідження, у яких вивчалася б терапевтична тактика при виявленні АР, і тому немає відповіді на багато питань, що постають при цьому. Якою має бути оптимальна антиагрегантна терапія із біохімічно верифікованою АР? З наявних даних можна припустити, що в певної частини хворих (наприклад, з ожирінням) за допомогою підвищення добової дози АСК можна подолати АР. Дані L. Maschi та співавт. [24] вказують на те, що самостійна або комбінована терапія пацієнтів з АР за допомогою клопидогрелю викликала збільшення частоти позитивного результату. Це підтвердило результати дослідження J.W. Eikelboom і G.J. Hankey [25]. Вони повідомляють про виражену антиагрегантну дію клопидогрелю у хворих з недостатньою ефективністю АСК як превентивного препарату.

Через взаємодію ібупрофену та АСК пацієнтам слід рекомендувати використовувати альтернативні нестероїдні протизапальні засоби або застосовувати індивідуальну дозу ібупрофену через 30 хв після прийому всередину АСК швидкого вивільнення або за 8 годин перед прийомом АСК. Для подолання псевдорезистентності, пов'язаної з використанням АСК у кишковорозчинній оболонці, для проведення антиагрегантної терапії слід використовувати звичайний аспірин, який як антиагрегант має прості фармакокінетичні характеристики.

Висновок

У висновку наводимо заходи, спрямовані на оптимізацію клінічної ефективності АСК як антиагреганта:

- відмова від куріння;
- призначення адекватної дози;
- підвищення прихильності до прийому препарату;
- уникнення спільного призначення НПЗП;
- відмова від кишковорозчинних форм АСК;
- використання альтернативних антиагрегантних препаратів;
- корекція дози АСК залежно від маси тіла.

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

Внесок авторів у написання статті. Генделека Г.Ф. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті; концепція і дизайн дослідження; Генделека А.М. — збір даних, редагування статті.

Список літератури

1. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003. 2(1). 15-28. doi: 10.1038/nrd985. PMID: 12509756.
2. Mehta J.L., Mohandas B. Aspirin resistance: Fact or fiction? A point of view. *World J. Cardiol.* 2010. 2(9). 280-8. doi: 10.4330/wjc.v2.i9.280.
3. Kim K.E., Woo K.S., Goh R.Y., Quan M.L., Cha K.S., Kim M.H., Han J.Y. Comparison of laboratory detection methods of aspirin resistance in coronary artery disease patients. *Int. J. Lab. Hematol.* 2010. 32(1 Pt 2). 50-5. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01119.x.
4. Du G., Lin Q., Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int. J. Cardiol.* 2016. 220. 21-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.104.
5. Floyd C.N., Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol. Ther.* 2014. 141(1). 69-78. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.005.
6. Friend M., Vucenik I., Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ.* 2003. 326(7380). 82-3. doi: 10.1136/bmj.326.7380.82.
7. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr. Pharm. Des.* 2006. 12(2). 251-8. doi: 10.2174/138161206775193064.
8. Rolando B., Lazzarato L., Donnola M., Marini E., Joseph S., Morini G., Pozzoli C., et al. Water-soluble nitric-oxide-releasing acetylsalicylic acid (ASA) prodrugs. *Chem. Med. Chem.* 2013. 8(7). 1199-209. doi: 10.1002/cmdc.201300105.
9. Alsop R.J., Barrett M.A., Zheng S., Dies H., Rheinstädter M.C. Acetylsalicylic acid (ASA) increases the solubility of cholesterol when incorporated in lipid membranes. *Soft Matter.* 2014. 10(24). 4275-86. doi: 10.1039/c4sm00372a.
10. Nokhodchi A., Ghafourian T., Nashed N., Asare-Addo K., Behboudi E., Sefid-Sefidehkhani Y., Zarghampour A., et al. Solubility Study of Acetylsalicylic Acid in Ethanol + Water Mixtures: Measurement, Mathematical Modeling, and Stability Discussion. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2021. 23(1). 42. doi: 10.1208/s12249-021-02192-7.
11. Peltonen L., Liljeroth P., Heikkilä T., Kontturi K., Hirvonen J. Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method-correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2003. 19(5). 395-401. doi: 10.1016/s0928-0987(03)00140-4.
12. Suwalsky M., Belmar J., Villena F., Gallardo M.J., Jemioła-Rzeminska M., Strzalka K. Acetylsalicylic acid (aspirin) and salicylic acid interaction with the human erythrocyte membrane bilayer induce in vitro changes in the morphology of erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013. 539(1). 9-19. doi: 10.1016/j.abb.2013.09.006.
13. Zimmermann P., Curtis N. The effect of aspirin on antibiotic susceptibility. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2018 Nov. 22(11). 967-972. doi: 10.1080/14728222.2018.1527314.
14. Di Bella S., Luzzati R., Principe L., Zerbato V., Meroni E., Giuffrè M., Crocè L.S., Merlo M., et al. Aspirin and Infection: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2022. 10(2). 263. doi: 10.3390/biomedicines10020263.
15. Grosser T., Fries S., Lawson G., et al. Drug resistance and pseudoresistance. An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013. 127. 377-385. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283>.
16. Cotter G., Shemesh E., Zehavi M., Dinur I., Rudnick A., Milo O., Vered Z., Krakover R., Kaluski E., Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am. Heart J.* 2004. 147(2). 293-300. doi: 10.1016/j.ahj.2003.07.011.
17. Ohmori T., Yatomi Y., Nonaka T., Kobayashi Y., Madoiwa S., Mimuro J., Ozaki Y., Sakata Y. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J. Thromb. Haemost.* 2006. 4(6). 1271-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01958.x.
18. Undas A., Placzekiewicz-Jankowska E., Zieliński L., Tracz W. Lack of aspirin-induced decrease in thrombin formation in subjects resistant to aspirin. *Thromb. Haemost.* 2007 Jun. 97(6). 1056-8. PMID: 17549314.
19. Dawson J., Quinn T., Rafferty M., Higgins P., Ray G., Lees K.R., Walters M.R. Aspirin resistance and compliance with therapy. *Cardiovasc. Ther.* 2011. 29(5). 301-7. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00188.x.
20. Grinstein J., Cannon C.P. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clin. Cardiol.* 2012. 35(11). 673-81. doi: 10.1002/clc.22031.
21. Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet resistance to the anti-aggregating agents in the insulin resistant states. *Curr. Diabetes Rev.* 2006 Nov. 2(4). 409-30. doi: 10.2174/1573399810602040409.
22. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379(16). 1529-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
23. Halushka M.K., Walker L.P., Halushka P.V. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003 Jan. 73(1). 122-30. doi: 10.1067/mcp.2003.1.
24. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr. Pharm. Des.* 2006. 12(2). 251-8. doi: 10.2174/138161206775193064. PMID: 16454741.
25. Eikelboom J.W., Hankey G.J. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 Mar 19. 41(6). 966-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)03013-9. PMID: 12651042.

Отримано/Received 20.02.2022

Рецензовано/Revised 25.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.04.2022 ■

Information about authors

Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: gegefa53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5879-9279>
Antonina Gendeleka, physician, Municipal non-profit enterprise CPMSD 5, Odessa

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

Authors contributions: *G.F. Gendeleka* — acquisition and drafting of data, writing of the article, concept and design of the study; *A.N. Gendeleka* — acquisition of data, editing.

*G.F. Gendeleka*¹, *A.N. Gendeleka*²

¹ *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

² *Municipal Non-Profit Enterprise "Primary Health Care Centre 5", Odessa, Ukraine*

Aspirin resistance: causes, clinical significance, correction

Abstract. Aspirin is the most frequently prescribed antiplatelet agent today. It exerts its antiplatelet effect by irreversible inactivation of the platelet cyclooxygenase-1, resulting in an irreversible inhibition of thromboxane-A2 formation. The clinical benefit of antiplatelet therapy with *acetylsalicylic acid* (ASA) in high risk patients has been convincingly demonstrated through the results of multiple placebo-controlled trials. Nevertheless, a large number of patients treated with aspirin suffers an adverse cardiovascular event. This observation led to the concept of "aspirin resistance". The mechanisms of aspirin resistance remain to be determined, although different theories are being discussed. Several tests are used to assess resistance to ASA *in vitro*. Depending on which assay is used and which population is tested, the prevalence of aspirin resistance varies between 5 % and 60 %. So far, it was not possible to define a clear gold standard for detecting aspirin resistance, which considers both, biochemical data and clinical events, and correlates them in a reproducible way. The clinical

implications of aspirin resistance are well-documented through a lot of studies, which conclude that resistance to aspirin *in vitro* is associated with a significant increased risk for adverse cardiovascular events in cardiovascular patients. Insufficient or excessive antiplatelet effect of acetylsalicylic acid may be due not only to changes in the synthesized cyclooxygenase-1, but also to changes in its amount. Literature data on the association of various polymorphic markers of candidate genes with the effectiveness of antiplatelet therapy of ASA are few and contradictory. Therefore, it is currently impossible to identify genetic predictors of the effectiveness of ASA as well as any antiplatelet agent. Continuation of research in this area in the future will predict the patient's response to a drug and, therefore, individualize the approach to the choice and dosage of antiplatelet drugs, which will reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: aspirin; antiplatelet treatment; aspirin resistance; acetylsalicylic acid; platelet aggregation

Катеренчук В.І.¹, Катеренчук А.В.²
¹ Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

² Медичний університет, м. Грац, Австрія

Препарати селену: чи доцільно застосовувати їх в терапії патології щитоподібної залози?

Резюме. Стаття є оглядом літератури в базах Scopus, Web of Science, MedLine та The Cochrane Library і присвячена аналізу доказової бази застосування препаратів селену з метою терапії тиреоїдної патології. Незважаючи на різноманітність патології щитоподібної залози (ЩЗ), а саме: зміна розміру та структури, гіпо- та гіперфункція, аутоімунна, онкопатологія, наявна не така велика кількість препаратів, які використовуються в її медикаментозному лікуванні. До препаратів, застосування яких при різній патології ЩЗ є виправданим, відносяться препарати йоду, левотироксину та певною мірою трийодтироніну, тиреостатики (метимазол, карбімазол, пропілтіоурацил), радіоактивний йод та глюкокортикоїди і бета-блокатори як додаткова симптоматична терапія, наприклад, при хворобі Грейвса та підгострому тиреоїдиті. Гострий тиреоїдит потребує призначення антибактеріальної терапії, а онкопатологія — специфічних хіміотерапевтичних засобів, ефективність яких, на жаль, не є високою, а частота призначення значна. Поряд з цими препаратами протягом останнього десятиріччя небувало поширення набуло призначення при тиреоїдній патології препаратів селену як компонента можливої патогенетичної терапії. При цьому призначаються ці препарати пацієнтам з діаметрально протилежним функціональним станом ЩЗ, аутоімунною патологією, вузлоутвореннями. Складається враження, що канцерогенез у ЩЗ залишився єдиною патологією, за якої застосування препаратів селену не є рекомендованим, хоча є дослідження, які вказують на зв'язок онкопатології ЩЗ та дефіциту селену. Результати клінічних досліджень та метааналізів надаються через призму опитування італійських та європейських лікарів щодо призначення ними препаратів селену з метою терапії відповідної патології щитоподібної залози. Продемонстровано недостатність доказової бази застосування селену при більшості видів патології щитоподібної залози: аутоімунного тиреоїдиту, явного та субклінічного гіпотиреозу, хвороби Грейвса. За даними більшості досліджень, додавання до терапії селену підвищує вміст його в крові, впливає на рівні селенопротеїнів та антитиреоїдних антитіл, але ніяким чином не впливає на основні клінічні параметри, такі як рівень гормонів щитоподібної залози, доза левотироксину, клінічна симптоматика. Загалом застосування селену при тиреоїдній патології не може вважатися доцільним, за виключенням легкої форми орбітопатії Грейвса. Вказано на суттєві відмінності в даних клінічних досліджень та рекомендаціях тиреоїдологічних товариств з реальною частотою призначення препаратів селену лікарями-практиками з метою терапії та профілактики тиреоїдної патології.

Ключові слова: огляд; селен; патологія щитоподібної залози; аутоімунний тиреоїдит; орбітопатія Грейвса

Вступ

Останніми роками доволі часто лікарі призначають препарати селену як доповнення, а інколи і як основну терапію різноманітних хвороб щитоподібної залози (ЩЗ). Однак, відповідно до сучасних керівництв, є лише одне офіційно схвалене показання до застосування селену при тиреоїдній патології — легка форма

орбітопатії Грейвса. Даний огляд присвячений оцінці даних клінічних досліджень та метааналізів з метою визначення доцільності застосування селену як компонента терапії патології ЩЗ. Паралельно надаються дані результатів італійського та європейського опитувань лікарів щодо призначення препаратів селену при різних хворобах ЩЗ.

Застосування селену при тиреоїдній патології: результати досліджень, метааналізів та їх обговорення

Незважаючи на різноманітність патології ЩЗ, а саме: зміна розміру та структури, гіпо- та гіперфункція, автоімунна, онкопатологія, наявна не така велика кількість препаратів, які використовуються в її медикamentозному лікуванні. До препаратів, застосування яких при різній патології ЩЗ є виправданим, відносяться препарати йоду, левотироксину та певною мірою трийодтироніну, тиреостатики (метимазол, карбімазол, пропілтіоурацил), радіоактивний йод та глюкокортикоїди і бета-блокатори як додаткова симптоматична терапія, наприклад, при хворобі Грейвса та підгострому тиреоїдиті. Гострий тиреоїдит потребує призначення антибактеріальної терапії [1], а онкопатологія — специфічних хіміотерапевтичних засобів, ефективність яких, на жаль, не є високою, а частота призначення значна [2, 3].

Поряд з цими препаратами протягом останнього десятиріччя небувалого поширення набуло призначення при тиреоїдній патології препаратів селену як компонента можливої патогенетичної терапії [4]. При цьому призначаються ці препарати пацієнтам з діаметрально протилежним функціональним станом ЩЗ, автоімунною патологією, вузлуотвореннями. Складається враження, що канцерогенез в ЩЗ залишився єдиною патологією, за якої застосування препаратів селену не є рекомендованим, хоча є дослідження, які вказують на зв'язок онкопатології ЩЗ та дефіциту селену.

Доволі велика кількість публікацій у вітчизняній науковій медичній пресі описує позитивний вплив препаратів селену при різних хворобах ЩЗ, основна увага при цьому приділяється автоімунному тиреоїдиту (АІТ) з гіпотиреозом або без нього [5–8]. Можливо, такий розподіл уваги обумовлений найбільш значним поширенням саме цієї патології ЩЗ та заангажованістю проблематики виробниками селеновмісних суплементів, а можливо, тим, що, незважаючи на чітке розуміння патогенезу та клінічних проявів АІТ, він і досі залишається таємницею за сімома замками для значної кількості лікарів. Публікації у вітчизняній медичній та навколomedичній пресі, так само як і виступи на медичних конференціях, призвели до суттєвого зростання призначення препаратів селену як при патології ЩЗ, так і за її відсутності з профілактичною метою.

Отже, спробуємо розібратися, чи дійсно застосування селеновмісних препаратів є наскільки необхідним.

Перш за все слід зазначити, що широке призначення препаратів селену притаманне не лише вітчизняним ендокринологам. Воно стало загальноєвропейським трендом, а можливо, й загальноєвропейською проблемою, але хочеться вірити, що не загальноєвропейською бідною. За даними двох досліджень, у яких проводилося опитування практикуючих лікарів-ендокринологів в Італії (2016) [4] та загалом в Європі (2018) [9], частота призначення препаратів селену при патології ЩЗ, зокрема при АІТ, є дуже високою.

Звідки ж пішла тенденція до настільки широкого застосування селену при тиреоїдній патології? У більшості робіт, які обґрунтовують доцільність застосування цих препаратів, основою є не клінічна доказова база, а фізіологічні та патогенетичні факти. При цьому вказують, що селен є важливим мікроелементом, необхідним для правильної роботи імунної системи та функціонування ЩЗ [10]. Роль селену в синтезі ферментів, які регулюють синтез гормонів ЩЗ, була відкрита відносно недавно, у 1990-х [11]. Концентрація селену в ЩЗ вища (0,2–2 мкг/г), ніж у будь-яких інших тканинах [11]. Також селен входить до структури певних білків — селенопротеїнів [12, 13]. Селенопротеїни ЩЗ включають три сімейства ферментів: глутатіонпероксидази, тіоредоксинредуктази і йодтироніндейодинази. Глутатіонпероксидази виконують важливу функцію у відновленні пероксидів і захищають клітини від пошкоджуючої дії вільних радикалів кисню. Тіоредоксинредуктази мають вирішальне значення в антиоксидантних процесах, інтегруються в процеси експресії генів і регулюють деякі фактори транскрипції [14]. Дейодинази включають три типи ферментів, спільною функцією яких є регуляція активації та інактивації гормонів ЩЗ [15]. Відрізняються вони за каталітичними властивостями та розподілом у тканинах. Є дані, що дефіцит селену призводить до зниження ферментативної активності глутатіонпероксидази та йодтироніндейодинази з подальшим накопиченням H_2O_2 , пошкодженням ЩЗ та порушенням метаболізму тиреоїдних гормонів [11]. Є дані щодо синергізму йоду та селену в регуляції активності селеноферментів та синтезу тироксину і трийодтироніну в ЩЗ [16]. Виходячи з цих фактів, було зроблено припущення про позитивний вплив селену на функцію ЩЗ та потребу в призначенні його препаратів з метою лікування тиреоїдної патології та її профілактики. Низьку концентрацію селену пов'язують з прогресуючою інтенсифікацією автоімунних процесів, розвитком хвороби Грейвса, АІТ та раку ЩЗ [17].

У той же час можливим є припущення, що виявлення ролі селену в метаболізмі ЩЗ обумовило потребу в пошуку показань до його застосування фармацевтичними компаніями — виробниками селеновмісних препаратів. Така думка має право на життя, оскільки, якщо розглянути результати клінічних досліджень, то перспективи застосування препаратів селену при патології ЩЗ не вбачаються настільки райдужними. Інтерес становить оцінка даних досліджень та метааналізів з вивчення ефективності препаратів селену при різній патології ЩЗ через призму результатів опитування лікарів щодо призначень селену при відповідній патології.

Автоімунний тиреоїдит (хвороба Хашимото) зі збереженою та зниженою функцією ЩЗ, субклінічним та явним гіпотиреозом

Переважаюча кількість робіт щодо впливу препаратів селену на хвороби ЩЗ присвячені його впливу на автоімунну патологію переважно зі зниженою її функцією. Це пов'язано з припущенням, що дефіцит селену може

погіршити функцію ЩЗ при зниженні активності глутатіонпероксидази та/або дейодинази при підвищенні інтенсифікації окисного пошкодження [11, 15]. Селенопротеїнам притаманна антиоксидантна активність, тому було проведено декілька досліджень впливу селену на уповільнення прогресування АІТ та гіпотиреозу. Отримані результати щодо застосування селену у цієї категорії пацієнтів є суперечливими.

У більшості досліджень з вивчення забезпеченості селеном автори вказують на низький рівень селену в крові у пацієнтів з автоімунною патологією ЩЗ. Зокрема, у дослідженні пацієнтів з вперше діагностованим гіпотиреозом рівень селену в плазмі був значимо нижчим, ніж у здорових осіб [18]. При цьому частота дефіциту селену становила 58,8 і 34 % при тиреоїдиті Хашимото та в контрольній групі відповідно. У даному дослідженні низький рівень селену при гіпотиреозі корелював з високим вмістом йоду, рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та розмірами ЩЗ. В іншому перехресному дослідженні 323 пацієнтів з гіпотиреозом ($n = 61$) та АІТ ($n = 107$) були виявлені значні відмінності в сироваткових концентраціях селену між хворими обох груп порівняно з контролем [19]. Попри те, що концентрація селену в сироватці була відносно низькою порівняно з групою здорових осіб, взаємозв'язку між типом захворювання ЩЗ і вираженістю дефіциту селену не виявлено.

Дослідження 30 жінок (15 з гіпотиреозом і 15 здорових) продемонструвало вищі рівні тиреотропного гормону (ТТГ) і АТ-ТПО та нижчу активність глутатіонпероксидази у пацієнтів з АІТ порівняно зі здоровими добровольцями [20]. У даному дослідженні було виявлено зв'язок між цими параметрами. Отримані результати дозволили авторам зробити припущення, що селенофермент глутатіонпероксидаза є одним з найважливіших факторів, який впливає на регуляцію ТТГ і вільного тироксину.

У дослідженні 23 дітей з гіпотиреозом, шестеро з яких мали дефіцит селену, було продемонстровано кореляцію між рівнем селену та ТТГ, вагою та віком дітей [21]. Отриманих даних також вистачило авторам, щоб зробити висновок, що у дітей з гіпотиреозом необхідна доза левотироксину може залежати від вираженості дефіциту селену.

G.E. Krassas і співавт. провели дослідження, у якому вимірювали рівні селену в плазмі та йоду в сечі у вибірці із 160 пацієнтів із АІТ та 27 осіб контрольної групи з чотирьох європейських країн [22]. Для оцінки забезпеченості селеном визначали два біомаркери: вміст селену та селенопротеїну Р в плазмі. Була виявлена лінійна кореляція між селеном та селенопротеїном Р та менша за оптимальну концентрація селену у пацієнтів із АІТ. Автори припускають, що додавання селену може мати сприятливий ефект у пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ.

Як видно, усі автори, які знайшли відмінності в рівні селену чи селенопротеїнів при патології ЩЗ, незважаючи на малу кількість учасників даних досліджень, роблять припущення про зв'язок цих змін з іншими параметрами функції ЩЗ та вказують на

доцільність застосування селену в терапії вказаної патології. Однак не в усіх дослідженнях вдалося знайти такі відмінності.

Зокрема, дослідження підлітків і дітей з гіпотиреозом (35 осіб) і здорових осіб контролю (30 осіб) не показало суттєвих відмінностей у рівнях селену та активності селенопротеїну Р й глутатіонпероксидази в сироватці крові. Не було виявлено жодних зв'язків між рівнями глутатіонпероксидази, селенопротеїну Р, антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та АТ-ТПО. Кореляція відзначалася виключно між вмістом селену та активністю селенопротеїну Р [23]. Інше дослідження [24] також не виявило суттєвих відмінностей між пацієнтами з гіпотиреозом та здоровими контрольної групи в рівні селену плазми. Не було значущих відмінностей у концентрації селену між групами пацієнтів з гіпотиреозом і здорових людей в дослідженнях [25, 26].

Зв'язок між рівнями мікроелементів, включаючи селен, і виникненням субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з ожирінням вивчався у дослідженні [27]. У вибірці з 109 дітей (28 із надлишковою масою тіла, 29 із ожирінням, 28 із хворобливим ожирінням, 24 групи контролю) не було виявлено кореляції між гормонами ЩЗ в сироватці крові та рівнем селену. У той же час виражений вплив на рівні вільного тироксину та селену справляло ожиріння.

У дослідженні пацієнтів з АІТ [28] зв'язку між концентрацією селену та функцією ЩЗ, параметрами окиснювально-відновного балансу, клінічними даними, такими як дозування левотироксину, тривалість захворювання та терапії, виявлено не було. Показники не відрізнялися залежно від функції ЩЗ (еутиреоз, явний або субклінічний гіпотиреоз) та того факту, отримували пацієнти терапію левотироксином чи ні [28].

Було проведено дослідження впливу замісної терапії левотироксином на вміст селену в крові у групі з 43 пацієнтів із АІТ та субклінічним гіпотиреозом порівняно з 49 здоровими особами контрольної групи, які проживають у забезпеченій йодом місцевості в Туреччині [29]. Також контролювали вплив замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ на такі лабораторні та клінічні параметри, як індекс маси тіла (ІМТ), ТТГ, тироксин, трийодтиронін, загальний холестерин і фракції, тригліцериди, С-реактивний білок (СРБ) та гомоцистеїн. Концентрації селену у хворих на субклінічний гіпотиреоз не відрізнялися до та після лікування левотироксином і були значимо нижчими, ніж у контрольній групі. Спостерігається негативна кореляція між рівнями селену та СРБ. У пацієнтів із рівнем селену < 80 мкг/л ($n = 31$) рівні СРБ були значно вищими, ніж у пацієнтів із рівнем селену > 80 мкг/л. Автори не спостерігали жодного зв'язку між функцією ЩЗ та концентрацією селену, а також значних змін в ІМТ, рівнях холестерину, гомоцистеїну, СРБ, вітаміну В₁₂ або рівнях фолієвої кислоти.

У дослідженні [30] пацієнти були розділені на групи: тиреоїдит Хашимото без лікування левотироксином ($n = 14$) і гіпотиреоз з лікуванням левотироксином ($n = 19$) та контрольна група здорових пацієнтів. Медіани концентрацій селену в усіх групах були подібні-

ми. Рівні селенопротеїну Р у сироватці були нижчими ($p = 0,002$) у пацієнтів з гіпотиреозом без лікування левотироксином порівняно з контрольною групою. Було виявлено значиму кореляцію між рівнями селенопротеїну Р та АТ-ТПО. Однак не було виявлено впливу селену чи селенопротеїну Р на будь-які інші параметри.

Наявне дослідження [31], що включало 23 пацієнти з гіпотиреозом і 70 здорових, у якому концентрації селену були вищими ($p < 0,0001$) у групі гіпотиреозу порівняно зі здоровими, що суперечить результатам більшості інших досліджень.

Дані проведених метааналізів також не надають переконливих аргументів на користь застосування препаратів селену.

Метааналіз [32], проведений у 2010 році, показав, що пацієнти з АІТ, які протягом трьох місяців отримували лікування селеном додатково до левотироксину, показали значно нижчі титри АТ-ТПО (у чотирьох дослідженнях) і значно вищу ймовірність покращення самопочуття та/або настрою (у трьох дослідженнях) порівняно з пацієнтами, які селен не приймали. У той же час основні критерії ефективності терапії, такі як потреба в замісній терапії левотироксином та його доза, не відрізнялися між групами або навіть були гіршими. Не було продемонстровано й жодних змін ультразвукової морфології ЩЗ.

Автори іншого огляду чотирьох досліджень, що включали 463 пацієнти, у яких оцінювався вплив додавання селену пацієнтам з АІТ, вказують на неясний або високий ризик упередженості з боку авторів даних досліджень. Загалом результати не надали жодних доказів, які б чітко підтверджували або спростовували ефективність застосування селену при АІТ [33].

Сумніви щодо корисності добавок селену при АІТ підтверджуються результатами подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, у якому жінки в стані еутиреозу та з титром АТ-ТПО ≥ 100 Од/мл були рандомізовані на групи, які отримували 200 мкг/добу селеніту натрію або плацебо протягом шести місяців [34]. У групі, яка додатково отримувала селен, спостерігалось виключно значне збільшення селену та селенопротеїну Р у крові. Жодного позитивного впливу на рівень ТТГ, титр АТ-ТПО або якість життя виявлено не було.

На сьогодні жодне рандомізоване контрольоване дослідження не продемонструвало ефективності селену у АТ-ТПО-позитивних або негативних пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Дослідження 2002 року, проведене на 70 пацієнтах, продемонструвало зниження АТ-ТПО при застосуванні 200 мкг селену без впливу на рівень АТ-ТГ; у групі плацебо, навпаки, рівні АТ-ТГ знижувалися за відсутності значимої динаміки АТ-ТПО [35].

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю близько 1000 пацієнтів у Сполученому Королівстві не виявило впливу добавок селену (100, 200 або 300 мкг/добу) на функцію ЩЗ [36]. Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження за участю дорослих пацієнтів з АІТ, які отримують лікування левотироксином (CATALYST), повинно було

завершитися і оприлюднити результати у 2018 році [37], однак результати досі не опубліковані. Учасники дослідження були поділені на дві групи по 236 осіб, які отримують 200 мг селену або плацебо додатково до стандартного лікування. Первинною точкою даного дослідження є динаміка специфічної для ЩЗ оцінки якості життя відповідно до даних опитувальника Thyroid Patient-Reported Outcome (ThyPRO). Вторинні результати включають концентрацію АТ-ТПО в сироватці крові; співвідношення трийодтиронін/тироксин у сироватці крові; дозування левотироксину; побічні реакції та серйозні побічні реакції й події.

У відносно великому для даної патології метааналізі 16 контрольованих досліджень [38] було отримано такі результати. Серед груп, які отримували лікування левотироксином, група селену мала значно нижчі рівні АТ-ТПО через 3 місяці (7 досліджень, $p < 0,0001$), які зберігалися через 6 місяців (у 3 дослідженнях) та 12 місяців (в 1 дослідженні). АТ-ТГ були нижчими через 12 місяців, але не через 3 та 6 місяців. Серед груп, які не отримували лікування левотироксином, група селену показала зниження рівня АТ-ТПО через 3 місяці (у 3 дослідженнях, $p < 0,0001$), але не через 6 або 12 місяців. Рівень АТ-ТГ знижувався через 3 місяці, але не через 6 або 12 місяців. Якість доказів загалом була оцінена як низька. У той же час учасники дослідження, які отримували селен, значно частіше, ніж представники контролю, повідомляли про побічні ефекти ($p = 0,036$). Подібні результати отримали і автори ще одного метааналізу 23 клінічних досліджень, доступних у системах Medline, Embase та Cochrane Library [39]. Вони також відзначають зниження титру АТ-ТПО в певні проміжки часу та вказують на зменшення ехогенності ЩЗ через 3, 6 та 12 місяців.

Парадоксальними у світлі даних клінічних досліджень та метааналізів є результати опитування італійських [4] та європейських лікарів [9] щодо застосування селену при АІТ. Близько 75 % італійських лікарів розуміють відсутність доказової бази у такої опції, однак при цьому понад 80 % респондентів хоча б іноді призначають селен. Відсутність доказів ефективності переконує не призначати селен менше ніж 20 % італійських лікарів-ендокринологів. За даними європейського опитування [9], узагалі не призначають селен пацієнтам з АІТ 31 % лікарів. Серед європейських ендокринологів лише близько 20 % вважають, що застосування селену має доказову базу, однак призначають селен близько 65 %. Доволі часто селен рекомендують і для пацієнток з АІТ у стані еутиреозу, у тому числі тих, які планують вагітність або вже завагітніли. Частота призначень сягає 40 %, а не призначають селен 52 % лікарів (8 % не дали відповідь на запитання). Мотивом щодо призначення селену пацієнтам з АІТ більшість лікарів вказують те, що значна кількість хворих активіно шукає методи терапії аутоімунного ураження ЩЗ та профілактики гіпотиреозу. Близько 50 % лікарів у таких випадках вказують пацієнтам на користь застосування селену, що суперечить реальності і викликає великі сумніви у професіоналізмі лікарів. Для вагітних пацієнток підставою для призначення селену лікарі вка-

зували профілактику післяпологового тиреоїдиту. Ще одним виправданням для призначення селену у 69 % європейських респондентів було бажання знизити АТ-ТПО у пацієнтів, які не отримують левотироксин. Слід наголосити, що відповідно до сучасних рекомендацій титр антитіл не є цільовою точкою терапії та взагалі не потребує корекції і оцінки в динаміці. Доволі часто італійські медики рекомендують селен і для пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом. При цьому на частоту призначень суттєво впливає рівень АТ-ТПО. У пацієнтів з підвищеним вмістом АТ-ТПО дві третини опитаних респондентів застосовують селен (іноді або часто/завжди), і лише 14,1 % ніколи не рекомендують використовувати його. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та нормальним рівнем АТ-ТПО близько третини респондентів використовують селен (іноді або часто/завжди), тоді як близько 50 % ніколи не рекомендують його ($p < 0,01$). Частота призначень селену не відрізнялася залежно від того, отримували пацієнти терапію левотироксином чи ні. Частка лікарів, які використовують лікування селеном, є надзвичайно високою у світлі відсутності доказів будь-якої користі від добавок селену при субклінічному гіпотиреозі. Європейська та Американська тиреоїдні асоціації не рекомендують застосування селену пацієнтам з АІТ, явним та субклінічним гіпотиреозом.

Хвороба Грейвса та орбітопатія Грейвса

Доступні дані щодо рутинного використання селену при лікуванні хвороби Грейвса (дифузного токсичного зоба) залишаються неоднозначними. Гіпертиреоз, особливо якщо його не лікувати, пов'язаний із збільшенням кількох параметрів окисного стресу, а концентрація селену в сироватці крові, за даними досліджень, є нижчою у пацієнтів із хворобою Грейвса, ніж у контрольної групи [40, 41]. Деякі дослідження показали, що пацієнти з аутоімунною орбітопатією, навіть при еутиреозі, мають вищі показники окисного статусу порівняно з пацієнтами з хворобою Грейвса без орбітопатії. Це може розцінюватися як свідчення більшої ролі запального аутоімунного процесу безпосередньо в орбіті, ніж гіперфункції ЩЗ в патогенезі орбітопатії. Таким чином, низькі рівні селену та активності селенопротеїну Р переважно корелюють з наявністю орбітопатії, а не з хворобою Грейвса, її тяжкістю та активністю [42, 43].

Рандомізоване 6-місячне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 159 пацієнтів із легкою орбітопатією Грейвса щодо впливу селену (200 мкг/добу) або пентоксифіліну (1200 мг/добу) порівняно з плацебо показало, що лікування селеном, але не лікування пентоксифіліном було пов'язано з покращенням якості життя ($p < 0,001$), зменшенням ураження очей ($p = 0,01$) та уповільненням прогресування орбітопатії ($p = 0,01$) [44]. Показник клінічної активності знизився у всіх групах із значно більшою зміною серед пацієнтів, які отримували лікування селеном. Однак у цьому дослідженні відсутні дані щодо забезпечення селеном у пацієнтів до та після прийому добавок. Саме

ці дані могли б вказати, чи впливає дефіцит селену на ефективність терапії з додаванням селену, а отже, і визначити доцільність її призначення. Результати цього дослідження включені до рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації, у яких пропонують 6-місячний прийом добавок селену у випадках легкої орбітопатії Грейвса [45].

Результати метааналізу, який включає 10 рандомізованих клінічних досліджень [46], вказують на те, що додавання селену може посилити відновлення біохімічного еутиреозу, однак докази цього не є переконливими. Поглиблений аналіз довгострокових клінічних показників терапевтичної ефективності, таких як тривалість ремісії після лікування антитиреоїдними препаратами, зазвичай відсутній. Даних щодо зміни сурогатних маркерів — концентрації гормонів або аутоантитіл недостатньо для проведення об'єктивної оцінки ефективності терапевтичного втручання. На підставі одного дослідження, яке розцінюється як таке, що відповідає вимогам, додавання селену рекомендоване виключно пацієнтам з легкою орбітопатією короткої тривалості, оскільки це може зменшити запалення та симптоми, характерні для очей, а також допомагає досягти помітного покращення якості життя при певних захворюваннях. Вплив добавок селену на помірну та тяжку орбітопатію поки залишається невідомим [46].

При опитуванні лікарів щодо призначення селену пацієнтам із хворобою Грейвса результати суттєво залежали від наявності орбітопатії. Пацієнтці з хворобою Грейвса без офтальмопатії терапію антитиреоїдними препаратами призначили б усі лікарі, а селен — лише близько 20 % респондентів, дві третини — не призначали б такої терапії. Украй низька частка лікарів (1,9 %) призначала б стероїди. Пацієнтці з активною орбітопатією, яка характеризується ретракцією верхньої повіки, хемозом та помірним двостороннім екзофтальмом, більше половини (52,4 %) респондентів рекомендували антитиреоїдні препарати плюс стероїди. У той же час 26,9 % припускає терапію антитиреоїдними препаратами плюс селен і меншість призначає лише антитиреоїдні препарати. Коли випадок змінився на тяжку орбітопатію, що характеризується сильним набряком повік, хемозом та вираженим двостороннім екзофтальмом, переважна більшість респондентів (78,9 %) рекомендувала антитиреоїдні препарати плюс стероїди.

Серед тих, хто пропонує селен при гіпертиреозі, 60 % застосовували б дозу 100–200 мкг, 21 % — < 100 мкг/добу і 18,8 % — > 200 мкг/добу. Цікавим є й рекомендована тривалість застосування селену: близько половини респондентів рекомендували б прийом селену для пацієнта з ремісією гіпертиреозу протягом 18 місяців.

Таким чином, за результатами італійського опитування, 26,9 % рекомендували селен для терапії орбітопатії Грейвса легкого ступеня, що, відповідно до чинних рекомендацій, може розцінюватися як правильна тактика. 21,5 % респондентів рекомендували б селен для пацієнтів із хворобою Грейвса без орбітопатії, а 5,4 % — для тяжкої орбітопатії. Таким чином, лише близько однієї чверті респондентів правильно вико-

ристовують селен у випадках хвороби Грейвса з легкою орбітопатією. Близько половини призначень були не-виправданими, особливо у випадку ремітованого гіпертиреозу з неактивною орбітопатією.

Вагітність

Вагітність є тим станом, який потребує особливої уваги з урахуванням можливого впливу препаратів на здоров'я матері та розвиток плода. Жінки репродуктивного віку з високим умістом АТ-ТПО зазвичай мають підвищений ризик таких ускладнень, як безпліддя, викидні та передчасні пологи [47, 48]. За наявними даними, селен не має доведеної переваги для пацієток, які планують вагітність, щодо впливу на функцію ЩЗ, титрів АТ-ТПО або коефіцієнта фертильності.

Одне дослідження показало суттєве зниження післяпологової дисфункції ЩЗ при застосуванні селену у дозі 200 мкг/добу з середини вагітності [49]. Дослідження SERENA (2019) продемонструвало, що прийом добавок селену в дозі 83 мкг/добу під час вагітності та після пологів не становить жодного ризику, але має сприятливий вплив на титр автоантитіл та на ризик рецидиву післяпологового тиреоїдиту [50].

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що додавання селену 60 мкг/добу вагітним жінкам з легким або помірним його дефіцитом не впливає на концентрацію АТ-ТПО, але має тенденцію змінювати функцію ЩЗ у жінок з високим умістом АТ-ТПО [51].

Опублікована стаття, що описує проспективне когортне дослідження, яке вивчало зв'язок між низькою концентрацією селену та гіпотиреозом під час вагітності, а також зв'язок між низькою функцією ЩЗ матері та розміром дитини при народженні [52]. Об'єктами дослідження була 1931 вагітна жінка з Шанхаю на 28–36-му тижні вагітності. Автори вимірювали концентрацію селену в сироватці матері, рівень ТТГ, а також вагу та довжину новонароджених при народженні. Рівень селену в сироватці крові матері становив $136,9 \pm 47,9$ мкг/л. Вага і довжина новонароджених при народженні становили $3,4 \pm 0,4$ кг і $49,9 \pm 1,9$ см. Спостерігався значний зв'язок між рівнем селену в сироватці матері та рівнем ТТГ у групі пацієток з рівнем селену $< 103,7$ мкг/л. Кожне збільшення рівня селену корелювало зі зниженням рівня ТТГ на $0,014$ мкМО/мл. Однак цієї кореляції не було, коли рівні селену в сироватці становили $\geq 103,7$ мкг/л. Було виявлено значущий зворотний зв'язок між рівнем ТТГ у матері та вагою дитини при народженні. Результати вказують на те, що низька концентрація селену у вагітних жінок може бути пов'язана з гіпотиреозом, який може обумовити меншу вагу при народженні у немовлят.

У дослідженні [53] розглянули гіпотезу про те, що зниження вмісту селену під час вагітності може посилюватися у пацієнтів з АІТ. Статус селену визначали за двома біомаркерами: концентрацією селену в сироватці крові та активністю селенопротеїну Р. Результати, отримані від 29 вагітних жінок з АІТ, порівнювали з результатами Європейського проспективного дослідження раку та харчування (EPIC). Концентрації селену та

селенопротеїну Р у сироватці були відносно низькими у жінок зі СНІДом та здорових осіб контролю. У пацієток зі СНІДом рівні АТ-ТГ і АТ-ТПО під час вагітності знижувалися на 60 і 71 % відповідно, але це не було пов'язано з умістом селену. Ускладнень вагітності в групі СНІДу або контрольних групах не було. Також вимірювали ТТГ у новонароджених, і результати не показали суттєвих змін середніх рівнів ТТГ у дітей, народжених матерями із СНІДом ($1,4 \pm 1,4$ мМО/л), порівняно з дітьми, народженими матерями з контрольної групи ($1,8 \pm 1,4$ мМО/л). Не було жодних зв'язків між рівнем ТТГ у новонароджених і концентрацією селену або селенопротеїну Р у сироватці матері [53].

Важливо відзначити, що у свиней, овець і великої рогатої худоби високе споживання селену перешкоджає нормальному розвитку плода і призводить до вад розвитку [54]. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження добавок селену серед 913 ВІЛ-інфікованих вагітних жінок у Танзанії продемонструвало, що 200 мкг селенометіоніну несуттєво підвищують ризик загибелі плода [55]. Через відсутність чітких переваг у випадках наявності змін автоімунних маркерів ЩЗ під час вагітності, а також з урахуванням потенційних побічних ефектів добавок селену поточні рекомендації не схвалюють це лікування [56, 57].

За результатами італійського опитування, пацієнткам з АІТ, які планують вагітність або вже вагітні, більше 50 % респондентів не рекомендують застосування селену. Але понад 40 % опитаних рекомендують селен вагітним, причому 10 % призначають більше 200 мкг/добу. Серед тих, хто призначає селен, третина лікарів робить це для запобігання післяпологовому тиреоїдиту. Частота призначень селену вагітним є шокуючою і вказує на те, що лікарі повинні бути більш розсудливими, пропонуючи селен жінці з АІТ, яка планує вагітність або вже вагітна.

Висновки

Як видно з результатів клінічних досліджень та метааналізів, у більшості випадків немає ніяких підстав говорити про можливу користь застосування препаратів селену при більшості видів патології ЩЗ. Єдиною хворобою, при якій застосування селену вбачається виправданим, є легка форма орбітопатії Грейвса.

Узагалі доказова база щодо ефективності селену є доволі слабкою, значна частка досліджень базуються на малій кількості спостережень (у деяких роботах кількість пацієнтів в групі становила 7–20 осіб). Важливим невивченим питанням залишається оцінка статусу дефіциту селену. У різних дослідженнях дефіцит селену розцінюється по-різному: зокрема, дефіцит селену можуть визначати при його рівні нижче як 70 мкг/л, так і 90 мкг/л. У значній частині досліджень про дефіцит селену говорять, базуючись не на його абсолютному цифровому значенні, а на порівнянні пацієнтів з патологією ЩЗ та групи контролю. При цьому на дефіцит селену автори публікацій можуть вказувати при його рівні понад 100 мкг/л, що не є правильним. До того ж важливим є адекватне надходження селену в організм — його передозування може мати не менш нега-

тивні наслідки, ніж нестача. Рекомендована добова норма споживання селену для нормальної функції селенопротеїну знаходиться у доволі вузькому діапазоні і становить від 55 до 70 мкг. Застосування при патології ЩЗ препаратів з вмістом 200 мкг вбачається взагалі не виправданим з огляду на можливий негативний вплив передозування. Варто також підкреслити правильний баланс між мікроелементами, що додаються. Наприклад, було продемонстровано, що надмірне додавання селену може посилити наслідки дефіциту йоду в ендемічних регіонах, тоді як правильне його введення у досліджуваних тварин може полегшити наслідки надлишку йоду, запобігаючи деструктивно-запальним процесам у ЩЗ [58].

Загалом же даних щодо застосування препаратів селену при патології ЩЗ на сьогодні недостатньо, щоб говорити про його можливу користь. Натомість скоріше потрібно говорити про відсутність доцільності даного втручання, за виключенням легкої форми орбітопатії Грейвса. Високий відсоток призначень препаратів селену лікарями-ендокринологами при патології ЩЗ підкреслює необхідність поліпшення якості до- та післядипломної освіти з метою чіткого слідування сучасним рекомендаціям та запобігання необґрунтованому призначенню неефективних засобів.

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

Список літератури

1. Rouland A., Buffier P., Petit J.M., Vergès B., Bouillet B. Thyroiditis: What's new in 2019? *Rev. Med. Interne*. 2020. 41(6). 390-395 (in French). doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.003.
2. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., Brito J.P., Cabanillas M.E., Clark T.J. Jr, Di Cristofano A., et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021. 31(3). 337-386. doi: 10.1089/thy.2020.0944.
3. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016. 26(1). 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
4. Negro R., Attanasio R., Grimaldi F., Marcocci C., Guglielmi R., Papini E. A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease. *Eur. Thyroid J.* 2016. 5(3). 164-170. doi: 10.1159/000447667.
5. Pirola I., Rotondi M., Cristiano A., Maffezzoni F., Pasquali D., Marini F., Coperchini F., et al. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.)*. 2020. 67(1). 28-35 (in English, Spanish). doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.018.
6. Honcharova O., Illina I. Selenium Deficiency and Age-Related Diseases (in the Focus of Deiodinase). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2015. 68(5). 87-92. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.68.2015.75020>.
7. Pankiv V. Problem of Combined Selenium and Iodine Deficiency in the Development of Thyroid Pathology. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2014. 61(5). 75-80. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.61.2014.76859>.
8. Gorini F., Sabatino L., Pingitore A., Vassalle C. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules*. 2021. 26(23). 7084. doi: 10.3390/molecules26237084.
9. Negro R., Hegedüs L., Attanasio R., Papini E., Winther K.H. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* 2019. 8(1). 7-15. doi: 10.1159/000494837.
10. Köhrle J., Jakob F., Contempré B., Dumont J.E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.* 2005. 26. 944-984. doi: 10.1210/er.2001-0034.
11. Winther K.H., Rayman M.P., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. 16(3). 165-176. doi: 10.1038/s41574-019-0311-6.
12. Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003. 300. 1439-1443. doi: 10.1126/science.1083516.
13. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 2017. 1-9. doi: 10.1155/2017/1297658.
14. Drutel A., Archambeaud F., Caron P. Selenium and the Thyroid Gland: More Good News for Clinicians. *Clin. Endocrinol.* 2013. 78. 155-164. doi: 10.1111/cen.12066.
15. Luongo C., Dentice M., Salvatore D. Deiodinases and Their Intricate Role in Thyroid Hormone Homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. 15. 479-488. doi: 10.1038/s41574-019-0218-2.
16. Zimmermann M.B., Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: iochimistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002. 12. 867-878. doi: 10.1089/105072502761016494.
17. Köhrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*. 2005. 15. 841-853. doi: 10.1089/thy.2005.15.841.
18. Rostami R., Nourooz-Zadeh S., Mohammadi A. et al. Serum Selenium Status and Its Interrelationship with Serum Biomarkers of Thyroid Function and Antioxidant Defense in Hashimoto's Thyroiditis. *Antioxidants*. 2020. 9. 1-14. doi: 10.3390/antiox9111070.
19. Błażewicz A., Wiśniewska P., Skórzyska-Dziduszko K. Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism — A Literature Review (2001–2021). *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(18). 10147. doi: 10.3390/ijms221810147.
20. Zagrodzki P., Przybylik-Mazurek E. Selenium and Hormone Interactions in Female Patients with Hashimoto Disease and Healthy Subjects. *Endocr. Res.* 2010. 35. 24-34. doi: 10.3109/07435800903551974.
21. Khorasani E., Mirhafiez S.R., Niroumand S. Assessment of the Selenium Status in Hypothyroid Children from North East of Iran. *J. Biol. Today's World*. 2017. 6. 21-26. doi: 10.15412/J.BTW.01060201.
22. Krassas G.E., Pontikides N., Tziomalos K. et al. Selenium Status in Patients with Autoimmune and Non-Autoimmune Thyroid Diseases from Four European Countries. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2014. 9. 685-692. doi: 10.1586/17446651.2014.960845.
23. Nourbakhsh M., Ahmadpour F., Chahardoli B., et al. Selenium and Its Relationship with Selenoprotein P and Glutathione Peroxidase in Children and Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis and Hypothyroidism. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2016. 34. 10-14. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.10.003.

24. Benamer S., Aberkane L., Benamar M.A. Study of Blood Selenium Level in Thyroid Pathologies by Instrumental Neutron Activation Analysis. *Instrum. Sci. Technol.* 2006. 34. 417-423. doi: 10.1080/10739140600648837.
25. Verni E.R., Nahan K., Lapiere A.V., et al. Metalloprotein and Multielemental Content Profiling in Serum Samples from Diabetic and Hypothyroid Persons Based on PCA Analysis. *Microchem. J.* 2018. 137. 258-265. doi: 10.1016/j.microc.2017.10.021.
26. Liu N., Liu P., Xu Q., et al. Elements in Erythrocytes of Population with Different Thyroid Hormone Status. *Biol. Trace Elem. Res.* 2001. 84. 37-43. doi: 10.1385/BTER.84.1-3.037.
27. Cayir A., Doneray H., Kurt N., et al. Thyroid Functions and Trace Elements in Pediatric Patients with Exogenous Obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014. 157. 95-100. doi: 10.1007/s12011-013-9880-8.
28. Przybylik-Mazurek E., Zagrodzki P., Kuźniarz-Rymarz S., Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid Disorders-Assessments of Trace Elements, Clinical, and Laboratory Parameters. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011. 141. 65-75. doi: 10.1007/s12011-010-8719-9.
29. Erdal M., Sahin M., Hasimi A., et al. Trace Element Levels in Hashimoto Thyroiditis Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008. 123. 1-7. doi: 10.1007/s12011-008-8117-8.
30. Federige M.A.F., Romaldini J.H., Miklos A.B.P.P., et al. Serum Selenium and Selenoprotein-p Levels in Autoimmune Thyroid Diseases Patients in a Select Center: A Transversal Study. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017. 61. 600-607. doi: 10.1590/2359-3997000000309.
31. Stojasavljević A., Rovčanin B., Jagodić J., et al. Significance of Arsenic and Lead in Hashimoto's Thyroiditis Demonstrated on Thyroid Tissue, Blood, and Urine Samples. *Environ. Res.* 2020. 186. 109538. doi: 10.1016/j.envres.2020.109538.
32. Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellos T.G., et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010. 20. 1163-1173. doi: 10.1089/thy.2009.0351.
33. van Zuuren E.J., Albusta A.Y., Fedorowicz Z., et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur. Thyroid J.* 2014. 3. 25-31. doi: 10.1159/000356040.
34. Eskes S.A., Endert E., Fliers E., et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2014. 80. 444-451. doi: 10.1111/cen.12284.
35. Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W., et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(4). 1687-91. doi: 10.1210/jcem.87.4.8421.
36. Rayman M.P., Thompson A.J., Bekaert B., et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. 87. 370-378. doi: 10.1093/ajcn/87.2.370.
37. Winther K.H., Watt T., Bjørner J.B., et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014. 15. 115. doi: 10.1007/s12020-016-1098-z.
38. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016. 26(12). 1681-1692. doi: 10.1089/thy.2016.0256.
39. Qiu Y., Xing Z., Xiang Q. et al. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine.* 2021. 73(2). 384-397. doi: 10.1007/s12020-021-02642-z.
40. Marcocci C., Leo M., Altea M.A. Oxidative stress in Graves' disease. *Eur. Thyroid J.* 2012. 1. 80-87. doi: 10.1159/000337976.
41. Bülow Pedersen I., Knudsen N., Carlé A., et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013. 79. 584-590. doi: 10.1111/cen.12185.
42. Khong J.J., Goldstein R.F., Sanders K.M., et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014. 80. 905-910. doi: 10.1111/cen.12392.
43. Dehina N., Hofmann P.J., Behrends T., et al. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with Graves' ophthalmopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016. 5. 57-64. doi: 10.1159/000442440.
44. Marcocci C., Kahaly G.J., Krassas G.E., et al. European Group on Graves' Orbitopathy: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N. Engl. J. Med.* 2011. 364. 1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
45. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* 2021. 185(4). G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
46. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. In: Bednarczuk T., Schomburg L. *Hormones (Athens)*. 2020. 19(1). 31-39. doi: 10.1007/s42000-019-00133-5.
47. Thangaratnam S., Tan A., Knox E., et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011. 342. d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
48. Krassas G.E. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil. Steril.* 2000. 74. 1063-1070. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01589-2.
49. Bonfig W., Gärtner R., Schmidt H. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Scientific World Journal.* 2010. 10. 990-996. doi: 10.1100/tsw.2010.91.
50. Mantovani G., Isidori A.M., Moretti C., et al. Selenium Supplementation in the Management of Thyroid Autoimmunity during Pregnancy: Results of the "SERENA Study", a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Endocrine.* 2019. 66. 542-550. doi: 10.1007/s12020-019-01958-1.
51. Mao J., Pop V.J., Bath S.C., et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur. J. Nutr.* 2016. 55. 55-61. doi: 10.1007/s00394-014-0822-9.
52. Guo X., Zhou L., Xu J., et al. Prenatal Maternal Low Selenium, High Thyrotropin, and Low Birth Weights. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021. 199. 18-25. doi: 10.1007/s12011-020-02124-9.
53. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *J. Clin. Endocrinol.* 2021. 134. 178-189. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.
54. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Selenium (Update)*. Atlanta, Public Health Service, Department of Health and Human Services, 1996.

55. Kupka R., Mugusi F., Aboud S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. 87. 1802-1808. doi: 10.1093/ajcn/87.6.1802.

56. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011. 21. 1081-1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.

57. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97. 2543-2565. doi: 10.1210/jc.2011-2803.

58. Stuss M., Michalska-Kasiczak M., Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol. Pol.* 2017. 68(4). 440-465. doi: 10.5603/EP.2017.0051.

Отримано/Received 18.02.2022

Рецензовано/Revised 15.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2022 ■

Information about authors

Vitaliy Katerenchuk, PhD, Associate Professor of the Department of endocrinology and pediatric infectious diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5039-1770>

Anton Katerenchuk, student at the Medical University of Graz, Graz, Austria; e-mail: katerenhyk14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2320-8106>

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.

V. Katerenchuk¹, A. Katerenchuk²

¹ Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

² Medical University of Graz, Graz, Austria

Selenium supplements: is it advisable to use them in treatment of pathology of the thyroid gland?

Abstract. The article is a review of the literature in Scopus, Web of Science, MedLine and The Cochrane Library and is devoted to the analysis of the evidence base of the use of selenium supplements for the treatment of thyroid pathology. Despite the variety of thyroid pathology: changes in size and structure, hypo- and hyperfunction, autoimmune, oncopathology, there are not so many drugs used in its medical treatment. Drugs that are justified for various thyroid pathologies include iodine, levothyroxine and, to some extent, triiodothyronine, thyrostatics (methimazole, carbimazole, propylthiouracil), radioactive iodine and glucocorticoids, such as beta-blockers. Acute thyroiditis requires the appointment of antibacterial therapy, and oncopathology — specific chemotherapeutic agents, the effectiveness of which, unfortunately, is not high, and the frequency of appointment is significant. Along with these drugs, selenium drugs have become unprecedented in the last decade in thyroid pathology as a component of possible pathogenetic therapy. These drugs are prescribed to patients with diametrically opposed functional state of the thyroid gland, autoimmune pathology, nodules. It appears that thyroid carcinogenesis remains the only pathology where the use of selenium drugs is not recommen-

ded, although there are studies that indicate a link between thyroid cancer and selenium deficiency. The results of clinical studies and meta-analyses are provided through the prism of a survey of Italian and European endocrinologists on the appointment of selenium drugs for the treatment of relevant thyroid pathology. The lack of evidence base for the use of selenium in most types of pathology of the thyroid gland: autoimmune thyroiditis, overt and subclinical hypothyroidism, Graves' disease. According to most studies, the supplementation of selenium to therapy increases its plasma level, affects the activity of selenoproteins and level of antithyroid antibodies, but in no way affects the main clinical parameters such as thyroid hormones, levothyroxine dose, clinical symptoms. In general, the use of selenium in thyroid pathology cannot be considered appropriate, except for a mild form of Graves' orbitopathy. Significant differences in the data of clinical trials and recommendations of thyroid societies with a real frequency of selenium administration by practitioner for the treatment and prevention of thyroid pathology are indicated.

Keywords: review; selenium; thyroid pathology; autoimmune thyroiditis; Graves' orbitopathy

Kravchenko V.¹, Rakov O.¹, Slipachuk L.V.²
¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hypercortisolism on the background of recovery of COVID-19 (case report)

Abstract. Damage to the lung tissue is a predominant complication of the viral disease COVID-19. Recently, there have been complications from other organs, including highly vascularized endocrine glands. Regarding the adrenal glands, there are reports of their damage with a decrease in their function. Changing the function of the adrenal glands (AG) in patients with or after COVID-19 is important. A few adrenal autopsy studies in patients have revealed vascular thrombosis, cortical lipid degeneration, ischemic necrosis, parenchymal infarcts, and other lesions leading to a decrease in AG function. The central mechanism of adrenal dysfunction through hemorrhage and necrosis of the pituitary gland is also possible. This paper presents a rare case of the development of hypercortisolism in a young woman after recovering from COVID-19. Based on high ACTH levels (157 and 122 pg/ml), a negative nocturnal dexamethasone test, and high 24-hour urinary free (daily) cortisol excretion rates, we tentatively suspected Cushing's disease. Chromogranin A was within the normal range of 21.35 (reference value < 100). Other tests showed an elevated dihydrotestosterone level of 780.6 pg/ml (reference values 24–368 pg/ml). The levels of other anterior pituitary hormones tested were within the normal range. According to clinical guidelines, the drug of choice for the short-term treatment of this disease is steroidogenesis inhibitors — ketoconazole. The effectiveness of such a treatment regimen was previously brought to light by others. In our case, ketoconazole was prescribed at a dose of 400 mg 2 times a day and cabergoline (dostinex) at an initial dose of 1 mg per day. Given the low levels of vitamin D in the blood serum, it was recommended to continue taking vitamin D at a dose of 4000 IU per day. It was recommended to control blood laboratory parameters — serum cortisol, ACTH, AST, ALT, electrolytes, 25(OH)D, blood glucose level after 2 months and decide on further tactics for managing the patient.

Keywords: Cushing's syndrome; hypercortisolism; COVID-19; treatment; case report

Abbreviations

ACTH — adrenocorticotrophic hormone; CS — Cushing's syndrome; AG — adrenal glands; PCR-test — Polymerase Chain Reaction; ODT — overnight dexamethasone test; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; 25-(OH)D — vitamin D.

Introduction

The COVID-19 pandemic continues. To date, about 330 million people have been infected with COVID and 5.5 million have died in the world. Millions of new cases

registered every day [1]. The main consequence of the disease is acute respiratory syndrome with the development of pneumonia and complications from the cardiovascular system, kidneys and other organs and tissues including vasculitis, arteriolar and venous thrombosis, hypoxic cell injury, subsequent immune response and cytokine storm [2, 3]. This effect can manifest itself in highly vascularized organs, including endocrine glands. The attention of specialists directs to the study and treatment of diabetes mellitus and thyroid diseases. Diabetes is an important risk factor for poor prognosis of COVID-19 disease and

mortality [4, 5]. Damage to the thyroid gland complicates the disease with its insufficiency or hyperfunction [6–8]. A significant place in the treatment of COVID-19 belongs to glucocorticoids [9–11].

Therefore, changing the function of the adrenal glands (AG) in patients with or after COVID-19 is important. A few adrenal autopsy studies in patients have revealed vascular thrombosis, cortical lipid degeneration, ischemic necrosis, parenchymal infarcts, and other lesions leading to a decrease in AG function [12–15]. The central mechanism of adrenal dysfunction through hemorrhage and necrosis of the pituitary gland is also possible [12, 16]. The main manifestation of the opposite state of “hypercortisolism” is Cushing’s syndrome (CS). The prevalence of CS is about 40 cases per million, and the estimated incidence is 0.7–2.4 cases per million per year [17]. Reports of COVID-19 infection in patients with CS are rare, and the treatment of such patients needs a special approach [18]. An analysis of the literature available to us over the past two years has shown that there is no description of cases of the occurrence of endogenous hypercortisolism against the background of coronavirus disease. In this publication, we present a description of a patient who first developed ACTH-dependent hypercortisolism after recovering from mild COVID-19.

Case description

The female T., European race, unmarried, age 22 years, height 162 cm, weight 80 kg, first applied to the consultative polyclinic of the institute for the study of endocrinologist with complaints of weight gain (approximately 20 kg) over the past 8 months. There were also complaints of recurrent headaches, general weakness, fatigue, rises in blood pressure (BP), the presence of stretch marks in the anterior wall of the abdomen, hips, chest, menstrual irregularities (like oligomenorrhea), a feeling of internal discomfort, anxiety, shortness of breath with little exertion. From the anamnesis of the disease, it is known that at the end of February 2021, the patient lost her sense of smell, subfebrile body temperature (37–37.5), general weakness appeared. The family doctor examined the patient at the place of residence. PCR-test was positive, confirming SARS-CoV-2. She treated on an outpatient basis, as the disease proceeded in a mild form. A month after the appearance, she noticed the appearance of single purple furrows on the skin of the abdomen, on the surface of the inner thighs, she began to gain weight sharply, headaches and shortness of breath appeared during physical exertion. When used by an endocrinologist, an elevated serum cortisol of 26.4 µg/dl (4.3–22.4) was detected, and ACTH levels were within the reference values. Before contacting the institute’s polyclinic, the patient consulted doctors of various specialties who diagnosed hypercortisolism against the background of diencephalic dysfunction. The patient took antihypertensive, antidiuretic drugs, as well as drugs that improve cerebral circulation. The general condition continued to deteriorate, weight increased, menstrual irregularities appeared, appearance changed (the face became puffy, edematous), trophic manifestations on the skin of the abdomen, shoulders, chest progressed, muscle weak-

ness increased. In view of which, patient was referred to the clinic of the Institute of Endocrinology for diagnosis.

When studying the anamnesis, it became known that both parents were Ukrainians by nationality, the marriage was not consanguineous. Pedigree is not burdened. She is the second child in the family. The mother’s pregnancy proceeded without any peculiarities and ended in natural delivery. Birth weight — 4200 g, height — 54 cm, see Apgar score — 7/9 points.

The patient denied of taking any preparations containing glucocorticoids, illegal drug use. Heredity for endocrine diseases is not burdened. There was no allergic reaction to medication.

Clinically, the patient had Cushingoid facial features, abdominal obesity with significant thinning of the lower extremities with severe proximal myopathy. On the front surface of the abdomen, the inner surface of the shoulders, the hips are wide (more than 4 cm) crimson-red, purple stripes of stretching (furrows) (fig. 1).

The described changes were accompanied by an increase in blood pressure up to 150/110 mm Hg, and body mass index (BMI) up to 30.5 kg/m².

General blood analysis revealed no abnormalities in the content of basic elements. Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase contents were elevated to 60 and 56 U/l with reference values (4–41) and (4–37), respectively. This indicated impaired liver function. There was also a reduced content of hydroxyvitamin D₃ — 24.8 nmol/l, with the required norm of > 75 nmol/l. According to the results of glycosylated hemoglobin, there were no violations of carbohydrate metabolism (table 1).

As can be seen from the table 2, an increase in the basal level of ACTH 157.0 pg/ml attracts attention (the norm is 7.2–63.30 pg/ml). All repeat ACTH measurements were elevated (111 pg/ml, 122 pg/ml, respectively). The basal serum cortisol level was 96.14 µg/dl (morning 7 to 9 am:



Figure 1. Abdominal obesity with purple furrows (more than 4 cm wide) above the abdomen and thighs (photo taken by the patient 3 months after recovery from SARS-CoV-2)

4.3–22.4). The patient’s primary (overnight) test to confirm the presence of endogenous hypercorticism (this is a suppression test of 1 mg dexamethasone, i.e. 2 tablets of 0.5 mg dexamethasone) was negative in the patient. We applied 2 tablets of dexamethasone 0.5 mg each, the suppression of serum cortisol levels did not occur properly. The pre-test blood cortisol level was 96.14 mcg/dl, and after 2 dexamethasone tablets taken at 23:00 hours, the blood cortisol level was 50.0 and 78,1 mcg/dl (reference values — 4,3–22.4 mcg/dl). Initial studies showed that 24-hour free urine cortisol was more than 716 mcg, which is 2 times the reference values. High levels of free blood cortisol persisted at the second and third studies (511 and 619 mcg/24 hours), respectively.

Based on high ACTH levels (157–111 and 122 pg/ml, respectively), a negative nocturnal dexamethasone test, and high 24-hour urinary free (daily) cortisol excretion rates, we tentatively suspected Cushing’s disease. Chromogranin A was within the normal range of 21.35 (reference value < 100). Other tests showed an elevated dihydrotestosterone

level of 780.6 pg/ml (reference values 24–368 pg/ml). The levels of other anterior pituitary hormones tested were within the normal range.

The patient’s visit to the Institute of Endocrinology coincided with another lockdown due to the global coronavirus pandemic, due to which the work of specialized hospitals was suspended or extremely limited, and the patient was not hospitalized.

According to clinical guidelines, the drug of choice for the short-term treatment of this disease is steroidogenesis inhibitors — ketoconazole [20]. The effectiveness of such a treatment regimen was previously brought to light by others. In our case, ketoconazole was prescribed at a dose of 400 mg 2 times a day and cabergoline (dostinex) at an initial dose of 1 mg per day. Given the low levels of vitamin D in the blood serum (table 1), it was recommended to continue taking vitamin D at a dose of 4000 IU per day. It was recommended to control blood laboratory parameters — serum cortisol, ACTH, AST, ALT, electrolytes, 25(OH)D, blood glucose

Table 1. The results of a biochemical blood test in the dynamics of observation

Laboratory indicators	Examination date			Reference values
	23.11.21	14.12.21	29.12.21	
Potassium (mmol/l)	4.3	4.2	3.6	3.5–5.5
Sodium (mmol/l)	140	138	136	132–146
Chlorine (mmol/l)	100	98	102	99–109
Calcium total (mmol/l)	2.1	2.4	2.31	2.18–2.6
Glucose (mmol/l)	5.5	5.28	5.36	4.1–6.0
Creatinine (μmol/l)	88	92	74	61–108
Magnesium (mmol/l)	0.5	0.52	0.58	0.53–1.11
Total protein (g/l)	76	78	–	57–82
Total bilirubin (μmol/l)	10.9	20.4	11.9	5.0–21.0
Alkaline Phosphatase (U/l)	81	–	–	40–129
Alanine aminotransferase (ALT) (U/l)	60	–	–	40–41
Aspartate aminotransferase (AST) (U/l)	56	–	–	4–37
Glycated hemoglobin (HbA1c) (%)	5.8	–	–	4.8–5.9
25(OH)D (nmol/l)	24.8	–	–	> 75.0

Table 2. The results of the study of the content of hormones in the blood in the dynamics of observation

Laboratory indicators	Examination date			Reference values
	23.11.21	14.12.21	29.12.21	
Chromogranin A (mg/l)	21.35	–	–	< 100
Prolactin (ng/ml)	2.8	11.6	3.6	2.1–17.7
Dehydrotestosterone (pg/ml)	780.6	–	–	24–368
Thyrotropin (μU/ml)	3.57	–	3.6	0.4–4.0
Free testosterone (pmol/l)	2.6	–	–	1.39–24.6
ACTH (pg/ml)	157	111	122	7.20 am: 63.30
Salivary cortisol in the evening 23 hours (ng/ml)	5.16	2.46	2.08	20–22 pm: < 0.99 22–24 pm: < 1.41
Free 24-hour urine cortisol (mcg/24 hours)	716	511	619	58–403
Dexamethasone overnight test 1 mg (Cortisol (serum), mcg/dl)	96.14 before the test	50.0 after the test	78.1 after the test	7–9 am: 4.3–22.4

level after 2 months and decide on further tactics for managing the patient.

Discussion

CS can be exogenous as a result of chronic corticosteroid use or endogenous due to overproduction of cortisol by the adrenal glands. In our case, with coronavirus disease, the patient did not take corticosteroids. In about 80 % of cases, endogenous CS is caused by overstimulation of the adrenal glands due to abnormally elevated levels of ACTH, due to an ACTH-secreting pituitary tumor (Cushing's disease) or an extrapituitary ACTH-secreting tumor (ectopic ACTH). Difficulties in identifying the primary focus of ACTH hypersecretion may be due to its small size, the absence or non-specificity of the clinical picture from the primary focus, and early metastasis in the case of malignant tumors. In addition, the clinical manifestations of hypercorticism can also be considered as independent nosological forms, which creates certain difficulties at the stages of early diagnosis and timely treatment of ACTH-dependent hypercorticism. In our case, the content of ACTH in the blood was significantly increased. However, magnetic resonance imaging of the pituitary showed no obvious adenoma. Multislice computed tomography of the neck, chest and abdominal organs, retroperitoneal space did not reveal an extrapituitary ectopic tumor.

In about 20 % of cases, CS is associated with autonomous, unregulated adrenal cortisol secretion [21, 22]. The condition of the patient we observed was characterized by the presence of a detailed clinical picture of hypercortisolism (burgundy striae, "bruises" on the skin, rounding and reddening of the face against the background of weight gain, muscle weakness, increased blood pressure) in the absence of a source of ACTH-ectopia, despite a thorough diagnostic search. Elevated levels of ACTH in the blood during follow-up, as well as negative ODT with 1 mg of dexamethasone, high levels of cortisol in daily urine and saliva in the evening, indicated ACTH-dependent Cushing's syndrome. This case shows that the diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism, the search for the primary focus, even with the use of modern imaging diagnostic methods, present considerable difficulties and require long-term follow-up and further topical search. Clinical observations by other investigators suggest that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis appears to be directly involved in SARS-CoV or indirectly due to virus-induced hypophysitis [23].

Medical therapy during the COVID-19 pandemic may represent an interesting and effective approach for patients with CS, as it can rapidly lower circulating cortisol levels and therefore improve clinical comorbidities with a potential impact on the course of COVID-19 infection. In our case, we were treated with ketoconazole (a powerful inhibitor of steroidogenesis 400 mg twice a day, and with cabergoline (dostinex), which is a D2-receptor agonist, and also continued monitoring of the disease progression. Both drugs are present on the Ukrainian market.

Conclusions

COVID-19 can cause damage in the pituitary-adrenal system with the onset of Cushing's syndrome and requires careful approaches for diagnosis and treatment.

References

1. WHO. Weekly operational update on COVID-19 — 22 February 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19-22-february-2022>.
2. Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H., Cai J., et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J. Pathol.* 2003. 200. 282-289. doi: 10.1002/path.1440.
3. Guo Y., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res.* 2008. 133. 4-12. doi: 10.1016/j.virusres.2007.01.022.
4. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006. 23(6). 623-628. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
5. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020. 14. 211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
6. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(8). 1171-1172. doi: 10.1007/s40618-020-01312-7.
7. Asfuroglu Kalkan E., Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(8). 1173-1174. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3.
8. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020. 183(4). 381-387. doi: 10.1530/eje-20-0335.
9. Ye Z., Wang Y., Colunga-Lozano L.E., et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020. 192(27). E756-E767. doi: 10.1503/cmaj.200645.
10. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020. 582(7813). 469.
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020. 384(8). 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
12. Freire Santana M., Borba M.G.S., Baía-da-Silva D.C., et al. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020. 103(4). 1604-1607. doi: 10.4269/ajtmh.20-0787.
13. Iuga A.C., Marboe C.C., Yilmaz M.M., Lefkowitz J.H., Gauran C., Lagana S.M. Adrenal vascular changes in COVID-19 autopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020. 144(10). 1159-1160. doi: 10.5858/arpa.2020-0248-LE.
14. Frankel M., Feldman I., Levine M., Frank Y., Bogot N.R., Benjaminov O., Kurd R., Breuer G.S., Munter G. Bilateral adrenal hemorrhage in Coronavirus disease 2019 patient: a case report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(12). dgaa487. doi: 10.1210/clinem/dgaa487.
15. Leow M.K., Kwek D.S., Ng A.W., Ong K.C., Kaw G.J., Lee L.S. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2005. 63. 197-202. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
16. Hanley B., Naresh K.N., Roufousse C., et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe.* 2020. 1. e245-e253. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4).

17. Ragnarsson O., Olsson D.S., Chantzichristos D., Papakokinou E., Dahlqvist P., Segerstedt E., Olsson T., et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019. 22. 179-186. doi: 10.1007/s11102-019-00951-1.
18. Newell-Price J., Nieman L.K., Reincke M., Tabarin A. Endocrinology In The Time Of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2020. 183 (1). G1-G7. doi: 10.1530/EJE-20-0352.
19. Moncet D., Morando D.J., Pitoia F., Katz S.B., Rossi M.A., Bruno O.D. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007. 67. 26-31.
20. Blevins L.S., Sanai N., Kunwar S., Devin J.K. An approach to the management of patients with residual Cushing's disease. *J. Neurooncol.* 2009. 94(3). 313-319. doi: 10.1007/s11060-009-9888-2.
21. Lacroix A., Felders R.A., Stratakis C.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015. 29. 386. 913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
22. Pivonello R., Isidori A.M., De Martino M.C., Newell-Price J., Biller B.M., Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. 4. 611-629. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
23. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005. 202. 415-424. doi: 10.1084/jem.20050828.

Received 04.03.2022

Revised 17.03.2022

Accepted 27.03.2022 ■

Information about authors

Victor Kravchenko, Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinolog@ukr.net

O. Rakov, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
L.V. Slipchuk, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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.

Кравченко В.І.¹, Раков О.¹, Сліпачук Л.В.²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

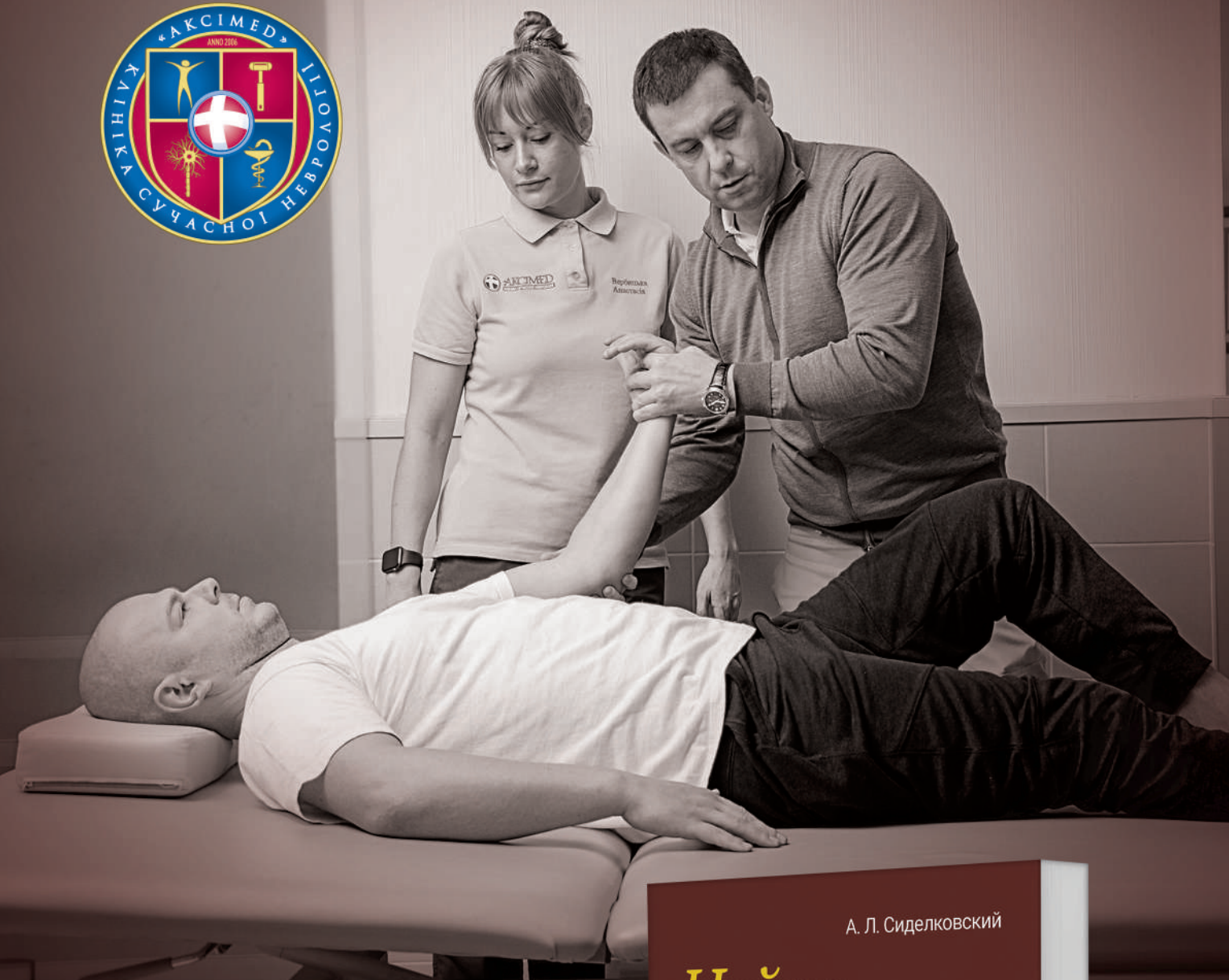
² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Гіперкортицизм на тлі реабілітації після COVID-19 (клінічний випадок)

Резюме. Ураження легеневої тканини належить до першочислих ускладнень вірусного захворювання COVID-19. Також описані ускладнення з боку інших органів, у тому числі з боку ендокринних залоз. Повідомляється про ураження надниркових залоз зі зниженням їх функції на тлі COVID-19. Декілька досліджень автопсії надниркових залоз у пацієнтів виявили судинний тромбоз, ліпідну дегенерацію коркового шару, ішемічний некроз, паренхіматозні інфаркти та інші ураження, що призводять до зниження функції надниркових залоз. Також можливий центральний механізм дисфункції надниркових залоз унаслідок крововиливу та некрозу гіпофіза. У статті подано рідкісний випадок розвитку гіперкортицизму у молодій жінки після одужання від COVID-19. Зважаючи на високий рівень АКТГ (157 і 122 пг/мл), негативний нічний дексаметазоновий тесту і високі 24-годинні показники екскреції вільного (добового) кортизолу з сечею, автори попередньо запідозрили хворобу Кушинга. Хромогранін А був у межах норми — 21,35 (референтне значення < 100).

Інші тести показали підвищений рівень дигідротестостерону — 780,6 пг/мл (референтні значення 24–368 пг/мл). Рівні інших досліджених гормонів передньої частки гіпофіза були в межах норми. Згідно з клінічними рекомендаціями, препаратом вибору для короткочасного лікування цього захворювання є інгібітори стероїдогенезу — кетоконазол. Ефективність такої схеми лікування раніше була доведена іншими дослідниками. У нашому випадку призначали кетоконазол у дозі 400 мг 2 рази на добу та каберголін (достинекс) у початковій дозі 1 мг на добу. Зважаючи на низький рівень вітаміну D у сироватці крові, рекомендовано продовжувати прийом вітаміну D у дозі 4000 МО на добу. Рекомендовано через 2 місяці контролювати лабораторні показники крові — кортизол сироватки, АКТГ, АСТ, АЛТ, електроліти, 25(OH)D, рівень глюкози в крові та визначитися з подальшою тактикою ведення хворої.

Ключові слова: синдром Кушинга, гіперкортицизм, COVID-19, лікування, клінічний випадок



*Скоро
у продажу!*





«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55