

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

D₃ Декрістол[®]

НИМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

**Вігменер лише
1 капсула на тиждень!***

Зручні правила прийому:

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D³**

**1 капсула
на тиждень**

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



**1 упаковка
на 5 місяців**

**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D³**

**2 капсули
на тиждень**

(протягом 6–12 тижнів)

літні

**1 капсула
на тиждень**

(протягом періоду до 6 місяців)



**2 упаковки
для подолання
дефіциту**

1 000 МО 2 000 МО 4 000 МО 5 600 МО 20 000 МО

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

Форксіґа

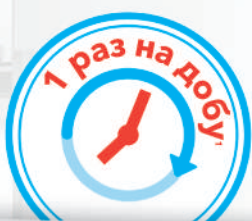
(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНзнФВ

NEW ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІґА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН*

ЦД – цукровий діабет, СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.
 * Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН, за даними Державного реєстру лікарських засобів України. <http://www.drfg.com.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфозин)*. **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакологічна група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10В01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози*.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіґа потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції*.** Найбільш частотою побічного ефекту протягом клінічних досліджень були гентальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування*.** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозинем пацієнтами з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознамірність ефективності дапагліфозину зникається, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірнього зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму внутрішньої рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму внутрішньої рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозинем слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування дапагліфозинем можна вивести після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровою діабетом 1 типу. Екскреція дапагліфозину із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурує застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместра вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлено. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестраційні посвідчення МОЗ України** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. **Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Форксіґа, затвердженою Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, рестраційні посвідчення МОЗ України** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. **Інформація подана у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.** Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконягляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contacta2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «Повідомити про побічну реакцію»). Залиште, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою: <https://contacta2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «Залиште медичну інформацію»). Також залиште відбитки електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. «ФОРКСІґА» – торговельна марка компанії «АстраЗенека» © AstraZeneca 2013-2022**

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. СіМТ Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

В Україні зареєстровано НОВЕ ПОКАЗАННЯ до препарату Форксіґа (дапагліфозин 10 мг):

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

РЕЄСТРАЦІЯ НОВОГО ПОКАЗАННЯ В УКРАЇНІ ДОЗВОЛИТЬ ЗМІНИТИ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

16.05.2022 року до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа (дапагліфозин 10 мг) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни — зареєстровано нове показання: лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте із врахуванням результатів дослідження III фази DAPA-CKD [2].

Дапагліфозин (Форксіґа) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів з ХХН [3, 4].

Хронічна хвороба нирок — це стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загальбу нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз — стабільність внутрішнього середовища. При даному захворюванні у чоловіків і жінок продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що тягне за собою тяжкі ускладнення [5].

У 2021 році Управління державного контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA; Food and Drug Administration) та Європейська медична агенція (EMA; European Medicines Agency) схвалили дапагліфозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) > 25 мл/хв/1,73 м² [1, 3, 4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-CKD оцінювали ефективність дапагліфозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркової та серцево-судинної подій у пацієнтів із ХХН з цукровим діабетом 2-го типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідження входили пацієнти з рШКФ > 25 до < 75 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі > 200 до < 5000 мг/г.

За результатами дослідження DAPA-CKD було продемонстровано ефективність дапагліфозину 10 мг на додаток до стандартної терапії ХХН. **Дапагліфозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок**, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72, P < 0,001) порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН 2–4-ї стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфозину не залежала від глікемічного статусу пацієнта [2].**

Дапагліфозин 10 мг у дослідженні DAPA-CKD продемонстрував зниження відносного ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН на 29 % у порівнянні з контрольною групою (95% ДІ 0,55–0,92, P = 0,009).

У ході дослідження було досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смерті на 31 % (95% ДІ 0,53–0,88, P = 0,004) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфозин 10 мг, у порівнянні з групою плацебо [2]**.

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте завдяки новій терапії препаратом Форксіґа (дапагліфозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] — у значній частині дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування ХХН та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що аби запобігти розвитку однієї несприятливої події у пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки, необхідно пролікувати дапагліфозинем 19 пацієнтів з ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2]. Профіль безпеки препарату Форксіґа в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2]. Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіґа, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме у подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

ПРО КОМПАНІЮ «АСТРАЗЕНЕКА»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних галузях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та автоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується у Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [6].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою ukraina@astrazeneca.com.

Відвідайте веб-сторінку компанії, щоб більше дізнатись про її діяльність в Україні: www.astrazeneca.ua

ПРО ПРЕПАРАТ ФОРКСІґА

Препарат Форксіґа (дапагліфозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) — селективний інгібітор НЗКТГ-2 за наступними показаннями [1]:

- 1 Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:**
 - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
 - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
- 2 Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду.**
- 3 Показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.**

* Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність вивчені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно. ** Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ > 50 %.

Список використаної літератури: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, рестраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. 2. Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. October 8, 2020. N Engl J Med 2020; 383:1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. 3. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>. Дата останнього перегляду 21.05.2022. 4. EMA 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf. 5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Vol. 98. Issue 45. October 2020. 6. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>

Для поширення у спеціалізованих виданнях для медичних та фармацевтичних працівників

UA-3497 Approved June 2022

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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, № 6, 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, № 6, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Курпрієнко 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:

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 22.09.2022 р., протокол № 2

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,6
Тираж 3000 прим. Зам. 2022-ієј-126.

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, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці)

Заступники головного редактора

Тронько Микола Дмитрович (Київ)

Маньковський Борис Микитович (Київ)

Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

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.

Кирилук 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.

Мітченко О.І. (Київ)

(Александрополіс, Греція)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Prof. Radzevičienė L.

Перцева Н.О. (Дніпро)

(Каунас, Литва)

Резніков О.Г. (Київ)

Prof. Standl E.

Сергієнко О.О. (Львів)

(Мюнхен, Німеччина)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Prof. Tkáč I.

Скрипник Н.В.

(Кошице, Словаччина)

(Івано-Франківськ)

Prof. Yki-Järvinen H.

(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, № 6, 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

v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (22.09.2022, Protocol № 2)

In Ukrainian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,6
Circulation 3000. Order 2022-iej-126.*

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, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua

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) | Sokolova L.K. (Kyiv) |
| Bondarenko V.O. (Kharkiv) | Tovkai O.A. (Kyiv) |
| Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia) | Urbanovych A.M. (Lviv) |
| Vlasenko M.V. (Vinnytsia) | Khyzhniak O.O. (Kharkiv) |
| Gendeleka H.F. (Odesa) | Yuzvenko T.Yu. (Kyiv) |
| Goncharova O.A. (Kharkiv) | Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) |
| Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk) | Dr. Atashi H.
(Tehran, Iran) |
| Ivashchuk O.I. (Chernivtsi) | Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) |
| Karachentsev Yu.I. (Kharkiv) | Prof. Holick M.
(Boston, USA) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv) | Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal) |
| Kobyliak N.M. (Kyiv) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Kozakov O.V. (Kharkiv) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Komisarenko Yu.I. (Kyiv) | Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Korpachev V.V. (Kyiv) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv) | Prof. Tkáč I.
(Košice, Slovakia) |
| Kravchun N.O. (Kharkiv) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| 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) | |
| Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk) | |

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Deepika Puri, Jaspreet Kaur, Naveen Gaur, Satyanath Reddy Kodidala</i> Глікований гемоглобін при мікросудинних ускладненнях у хворих на цукровий діабет 2-го типу: перехресне дослідження 7	<i>Deepika Puri, Jaspreet Kaur, Naveen Gaur, Satyanath Reddy Kodidala</i> Role of glycated hemoglobin in microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: cross sectional study 7
<i>Бойчук А.В., Буднік Т.О.</i> Вміст вітаміну D у вагітних і його вплив на перебіг і завершення вагітності 12	<i>A.V. Boychuk, T.O. Budnik</i> Vitamin D status in pregnant women and its effect on pregnancy and maternal outcomes 12
<i>Mümtaz Taner Torun, Dilber Yılmaz Durmaz</i> Яка причина високої смертності пацієнтів при RT-PCR-негативному COVID-19 на тлі супутніх захворювань? 19	<i>Mümtaz Taner Torun, Dilber Yılmaz Durmaz</i> Why is the mortality rate high in RT-PCR negative COVID-19 patients with comorbid diseases? 19
<i>Шідловський О.В., Шідловський В.О., Шеремет М.І., Лазарук О.В.</i> Вибір об'єму операції при однобічному вузловому зобі з компресійним синдромом на тлі аутоімунного тиреоїдиту 25	<i>A.V. Shidlovskiy, V.A. Shidlovskiy, M.I. Sheremet, A.V. Lazaruk</i> Surgical treatment of unilateral nodal goiter with compression syndrome in patients with autoimmune thyroiditis 25
Огляд літератури	
<i>Камінський О.В.</i> Чи достатньо використовувати монотерапію препаратами йоду для лікування захворювань щитоподібної залози? 31	<i>O.V. Kaminskyi</i> Is it enough to use monotherapy with iodine preparations for the treatment of thyroid diseases? 31
<i>Ковальчук А.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Прыбила О.В., Шишкань-Шишова К.О.</i> Патофізіологічні основи саркопенії — хронічного ускладнення цукрового діабету 39	<i>A.V. Kovalchuk, O.B. Zynych, N.M. Kushnarova, O.B. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova</i> Pathophysiological basis of sarcopenia — a chronic complication of diabetes 39

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

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

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

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

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

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно з даними роздрібною аудиту системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ, код ЗН03С, за 2021 р.

UA_Jod_01-2022_V1_Press. Матеріал затверджено 09.02.2022.

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



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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

<i>Jitender Sorout, Sudhanshu Kacker, Neha Saboo</i>	<i>Jitender Sorout, Sudhanshu Kacker, Neha Saboo</i>
Метаболічний синдром і підходи до його лікування (послідовна терапія): огляд літератури 47	Metabolic syndrome and possible treatments (consecutive therapies): a literature review 47
<i>Милославський Д.К., Коваль С.М.</i>	<i>D.K. Miloslavsky, S.M. Koval</i>
Перспективи використання пробіотиків як модуляторів кишкової мікробіоти при ожирінні (огляд літератури) 54	Prospects for probiotics use as the gut microbiota modulators in obesity (literature review) 54
<i>Камінський О.В., Камінська Ю.О.</i>	<i>O.V. Kaminskyi, Yu.O. Kaminska</i>
Нормокальціємічний неренальний гіперпаратиреоз 61	Normocalcemic non-renal hyperparathyroidism 61

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>Ляшук П.М., Ляшук Р.П.</i>	<i>P.M. Liashuk, R.P. Liashuk</i>
Артеріальна гіпертензія при патології надниркових залоз: клінічні випадки 70	Hypertension in adrenal pathology: clinical cases 70

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1201>Deepika Puri¹, Jaspreet Kaur², Naveen Gaur³, Satyanath Reddy Kodidala⁴¹ Government Medical College, Haldwani, Uttarakhand, India² Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Moradabad, Uttar Pradesh, India³ GS Medical College, Pilkhuwa, Hapur, Uttar Pradesh, India⁴ Jagadguru Jayadeva Murugarajendra Medical College, Davangere Karnataka, India

Role of glycated hemoglobin in microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: cross sectional study

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) is a complex disorder which defects mainly vascular complications. Complications increase the morbidity and mortality associated with the disease, reducing life expectancy by 10–15 years. Diabetic neuropathy (DN) is a frequent complication of DM and is defined as the presence of peripheral nerve dysfunction after exclusion of other causes. Poor glycaemic control and chronic hyperglycaemia are the major risk factors for DN. Most important treatment of DN remains good glucose control generally noted as HbA1c $\leq 7.5\%$. The purpose of this cross-sectional study is to investigate the role of glycated hemoglobin in microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** This cross-sectional study was carried out in Teerthanker Mahaveer Medical College and Research Center, Moradabad from Jan 2016 to December 2016 in which 100 type 2 diabetic mellitus (T2DM) patients in the age group of 35–69 years were included. Patients were divided into 2 groups of 50 each. Group 1 constituted of T2DM patients without any microvascular complication and group 2 includes T2DM patients with microvascular complications. Examination of patients included recording of medical history, pulse rate and blood pressure. Neuropathy was assessed by clinical examination based on modified NDS procedure, which included examination of vibration, pin prick sensation, temperature sensation on dorsum of foot and Achilles tendon reflex. Blood samples were collected by venepuncture and accordingly biochemistry analysis was carried out (Fasting Blood Glucose, post prandial blood glucose and HbA1c were recorded). HbA1c estimation was done by using COBAS fully automated analyser. **Results.** Among recruited patients, Mean fasting, PPBS level, HbA1c among test group was significantly more than control group. In control group significant correlation of HbA1c is found with age, weight and BMI and in test group significant correlation of HbA1c is observed with age and duration of DM. Significant correlation of HbA1c with FBS and PPBS seen in both control group and in test group. Among test group, 19 patients were found to have DN and significant correlation of HbA1c is observed with NDS score. **Conclusions.** Increased HbA1c is closely associated with DN in T2DM patients and could be considered as a potent indicator for DN in these patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic neuropathy; glycated haemoglobin; correlation

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder of multiple aetiology characterised with disturbances of carbohydrate, fats and protein metabolism results from defects in insulin secretion, insulin action, or both. The effects of DM include long term damage; dysfunction and failure of various organs, such as retinopathy with potential blindness;

nephropathy that may lead to renal failure and/or neuropathy with risk of foot ulcers; amputation; Charcot joints; and features of autonomic dysfunction. Patients with DM are at an increased risk of cardiovascular, peripheral vascular and cerebrovascular diseases. This definition highlights the complexity of this disorder and that vascular complications are an essential part of this vascular disorder [1].

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

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

For correspondence: Satyanath Reddy Kodidala, Associate Professor, Jagadguru Jayadeva Murugarajendra Medical College (JJMMC), Davangere Karnataka-577 004, India; e-mail: ksatyanath1989@gmail.com; contact phone: +91-9912186614.

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

Hyperglycaemia tends to develop very gradually, in the early stages, patients are often asymptomatic as the hyperglycaemic levels are not severe enough to produce symptoms. Because of this, condition may remain undiagnosed for many years and patients present with established macrovascular and microvascular complications upon initial diagnosis of type 2 DM (T2DM) [2].

T2DM is a global epidemic with an estimated worldwide prevalence of 6.4 % (285 million) in 2010 that is forecast to rise to 7.7 % (438 million) in 2030. In addition, 344 million people have impaired glucose tolerance that is forecast to increase to 472 million by 2030 [3]. India has a higher prevalence of DM (4.3 %) as compared with the west (1–2 %) as probably Asian Indians are more prone for insulin resistance and cardiovascular mortality [4].

The pathogenic mechanism for microvascular complications in diabetes is rooted in chemical reactions between by-products of sugar and proteins that occur over the course of days or weeks and eventually produce irreversible cross linked protein derivatives called advanced glycosylation end products [5]. There is insufficient clarification of the cause of diabetic neuropathy (DN) but ischaemic and metabolic components are implicated. Activation of polyol pathway in the nerve through enzyme aldose reductase leads to accumulation of sorbitol and fructose in the nerve and induces non-enzymatic glycosylation of structural nerve protein [6].

Hyperglycaemia also induces oxidative stress. Activation of protein kinase has been linked to vascular damage in DN. Peripheral nerve damage includes neuronal degeneration and impairment of regeneration of thinly myelinated fibres mediated by AGE accumulation, activation of polyol and PKC pathways and deleterious effects of reactive oxygen species [6].

DN is recognised by the ADA as ‘the presence of symptoms and/or signs of peripheral nerve dysfunction in people with diabetes after the exclusion of other causes [7]. Long standing hyperglycaemia is the main culprit in the development of DN. This has been shown in the results of DCCT. This randomised prospective study showed significant reduction in the development and progression of clinical neuropathy (64 %), motor conduction velocity (44 %) and autonomic dysfunction (53 %) in type 1 DM with optimal glycaemic control [8].

DN prevalence differs in observational studies due to the varying diagnostic methods used [9]. Screening for DN is of high importance since approximately 50 % of patients with DN are asymptomatic [10]. DN increases the risk of lower limb amputations by 1.7-fold [11]. This increased frequency of lower limb amputation in patients with DM and diabetic neuropathy is attributed to lower limb microtraumatism, due to the fact that affected individuals have diminished pain sensation.

Most investigated and documented predictor factors for the development of DN are hyperglycaemia, DM duration and age as well as the presence of microvascular complications including hypertension, dyslipidaemia, diabetic retinopathy and chronic kidney disease [12].

The varied clinical presentations and manifestations of neuropathy among diabetic patients reflect the heterogeneity of this problem. Peripheral neuropathy is a common diabetic complication and like retinopathy and nephropathy is related to age, duration of diabetes and glycaemic status of

the patients. D.J. Fernando et al. demonstrated that mean vibration perception threshold and nerve conduction velocity are abnormal in patients with microalbuminuria and in those with overt nephropathy [13]. Study on 440 diabetic patients who were followed up over 25 years, showed an increase in clinically detectable DN from 12 % at the time of diagnosis of diabetes to about 50 % after 25 years and those with poorest diabetes control had highest prevalence [14]. In UKPDS, control of blood glucose was associated with improvement in vibration perception [15].

Glycated hemoglobin (HbA1c) level was seen as the most important factor predicting higher risk of subclinical neuropathy, therefore nerve conduction studies abnormality commonly exists in diabetic patients in the subclinical stages of polyneuropathy and are highly correlated to HbA1c levels. Prevention and early detection of DN assumes an utmost importance as two-third of patients have clinical or subclinical neuropathy at the time of diagnosis NDS has been widely accepted and validated tool to identify the presence of DN. Electrodiagnostic examination being a sophisticated examination and not available in hospitals with low resource settings hence, to study the correlation of DN with HbA1c on basis of NDS scoring system is much needed.

The purpose of this cross-sectional study is to investigate the role of glycated hemoglobin in microvascular complications in type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods

This prospective cross-sectional (hospital based) study was carried in TMMC and Research centre after approval from Institutional Ethics Committee. Data for the study was collected for a period of 12 months and included patients of T2DM who attended the diabetes clinic from the period January 2016 – July 2016 after obtaining written informed consent.

Study Population:

Study included 100 T2DM patients and divided into 2 groups of 50 each. Group 1 constituted of 50 DM patients without any complication and group 2 consisted of another 50 with microvascular complication for one year.

Inclusion criteria:

1. Patients suffering from T2DM.
2. Patients in the age group 35–69 years of both sexes.
3. Patients who are willing to give informed consent.

Exclusion criteria:

1. No previous systemic condition related to peripheral neuropathy.
2. Any neuromuscular diagnosis such as myopathy, familial polyneuropathy, chronic polyneuropathy.
3. Neuropathy associated with exogenous toxins, metals or drugs.
4. Pregnancy and post-menopausal with HRT.

Data collection:

Basic general information of study population was recorded and medical history included: duration of DM, past medical history, family history, smoking status, alcohol intake and drug history.

Patients underwent battery of investigations including FPG, PPBG, and HbA1c. Blood samples were collected by venepuncture after ensuring 8 hours of overnight fasting. Blood samples were taken in EDTA disodium coated

and plain vials and centrifuged to obtain plasma and serum and accordingly biochemistry analysis was carried out. Biochemical investigations included HbA1c (done using Cobas HbA1c test), fasting blood glucose and post prandial blood glucose (GOD-POD method).

For peripheral neuropathy:

Sensory examination was done in a quiet and relaxed setting. Neuropathic deficits in the feet were determined using the NDS, derived from the examination of Vibration (using a 128 Hz tuning fork), pin prick sensation (apply pin proximal to big toe nail just enough to deform the skin), temperature perception on dorsum of foot (using warm and cold water in test tubes) and Achilles tendon Reflex (using a tendon hammer).

The 3 perceptions were scored 0 if present and normal; and 1 if absent, reduced, or uncertain. On either side, the ankle reflex was scored 0 if present and normal and 2 if absent the maximum deficit score is 10 which would indicate complete loss of sensation to all sensory modalities and absent reflexes. A score of 6 or more has been found to indicate an increased risk of foot ulceration. Score of 3 or more is defined as positive for peripheral neuropathy.

Statistics

Data was tabulated as Mean ± SD. Results were analysed using non-parametric test (Chisquare and Mann-Whitney U test) and parametric test (t-test). In addition, correlation between 2 numerical variables was done using Pearson correlation coefficient analysis. P value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In this study 100 type 2 diabetic patients were examined out of which 50 patients constituted the control group (diabetic patients without microvascular complications) and 50 constituted the test group (diabetic patients with any microvascular complication).

In the control group 68 % patients were male and 32 % patients were females. In the test group 64 % patients were male and 36 % patients were females. Mean fasting and post prandial blood sugar level among test group (291.02 ± 38.04 and 322.46 ± 40.12 mg/100 ml) was significantly higher than control group (187.9 ± 36.49 and 219.34 ± 38.86 mg/100 ml respectively). Mean HbA_{1c} among test group (11.68 ± 1.29 %) was significantly higher than control group (8.26 ± 1.09 %) (table 1).

Among the test group; 48 patients were affected with DN, 19 were affected with neuropathy and 34 were affected with retinopathy. Among the test group; significant correlation of HbA1c was observed with NDS score (r = 0.640). Table 2 severity of hyperglycaemia and abnormal HbA1c levels considerably affects the result of NDS testing.

Discussion

Practically every system is affected by complications of DM. Microvascular complications are the major outcome of T2DM progression, reduces the quality of life and increases diabetic mortality. Because of insidious and silent onset of T2DM, this disease acts as a silent killer. Large proportion of T2DM patients may have elevated blood sugar levels for several years prior to diagnosis and present with various microvascular complications at the time of diagnosis.

HbA1c is a minor red cell constituent that comprises 5 % of the total Hb in normal individuals but up to 15 % in patients with DM. HbA1c levels are a reflection of patient’s average blood sugar for preceding 2–3 months and this test is not affected by recent physical activity and/or emotional fluctuations.

In present study there is increased incidence of T2DM in males as compared to females in both test and the control group. Previous studies show that male gender is the risk factor for the development of anyone of the microvascular complications. A study conducted in T2DM subjects by A.H. Alrawahi et al. in Oman has also shown positive relationship with male gender [16].

Study of Y.C. Yang et al. showed increased HbA1c level in males. It seems to be related to the lower Hb level in menstruating females with more rapid erythrocyte turn over [17].

FBS, PPBS, HbA1c levels are higher in test group than in control group. DM with elevated blood glucose levels for long period causes increased and rapid non-enzymatic glycation of collagen and elastic fibres. This reflects that increased HbA1c level is an indicator of assessing the severity of microangiopathies in diabetic patients.

Diabetic patients with higher HbA1c level are more prone to develop microangiopathies. In our study, 36 % diabetic patients had one microvascular complication at the time of diagnosis, 34 % had 2 complications and 30 % had all 3 complications.

Study of R. Raman et al. showed that nearly one-third of the newly diagnosed type 2 diabetic subjects had some form of microvascular complication; nephropathy and neuropathy being more common than retinopathy [18].

Table 1. Biochemical characteristics of patients in both groups (Mean ± SD)

Parameter	Control Group (n = 50)	Test Group (n = 50)
Fasting blood glucose (FBS), mg/100 ml	187.90 ± 36.49	291.02 ± 38.04*
Post prandial blood glucose (PPBS), mg/100 ml	219.34 ± 38.86	322.46 ± 40.12*
Glycated hemoglobin (HbA1c), %	8.26 ± 1.09	11.68 ± 1.29*

Notes: Unpaired ‘t’-test Mann-Whitney U Test; * — significant difference.

Table 2. Correlation between neuropathy score and HbA1c in test group

Variables	r value	p value
NDS Score	0.64	< 0.05*

Note: *p < 0.05 using Pearson correlation coefficients.

In our study, incidence of DN is the least among all the microvascular complications and some correlation exists between diabetic nephropathy and retinopathy. Microvascular complications are the major outcome of T2DM progression which reduces the quality of life and increases diabetic mortality. Study of H.K. Kumar et al. showed that incidence of neuropathy 3 %, nephropathy 20 % and retinopathy 48 % of study population [19]. Type 2 diabetic patients with poor glycaemic control should be strongly encouraged for optimal or even good tight glycaemic control in order to prevent early emergence of microvascular complications. Screening with simple tests is essential to identify the complication at an early reversible stage.

In the control group significant correlation of HbA1c level has been observed with age, weight and BMI. HbA1c shows significant correlation with FBS and PPBS. Significant correlation between FBS, PPBS and RBS with HbA1c is seen in various studies, although PPBS showed marginally better correlation in comparison to FBG.

In the test group, significant correlation of HbA1c is seen with age and duration of DM. With advancement in age and duration of diabetes there is gradual tendency for the level of blood sugar to rise along with subsequent increase in HbA1c. Amount of carbohydrate attached to HbA1c increases with increasing duration of diabetes.

Significant correlation of HbA1c with neuropathy has been observed in the study which shows that HbA1c is an important indicator for predicting the neuropathies. Study of K. El-Salem et al. reported HbA1c to be the most important predicting factor for higher risk of subclinical neuropathy. Nerve conduction abnormalities commonly exist in diabetic patients in the subclinical stages and are highly correlated to HbA1c levels [20].

Study of R.B. Paisey et al. showed that tall stature and worse metabolic control were associated with progression to neuropathy. Mean HbA1c levels were higher in those who develop foot ulcers. This is consistent with the hypothesis that the severity of the metabolic disturbance in DM influences susceptibility to neuropathy. There is a possibility that intense reduction in glycaemia from diagnosis could improve peripheral nerve function [21].

Conclusions

Glycaemic status of DM patients is an important risk factor for development of microvascular complications and patients' profile having microvascular complications shows that they have poor glycaemic control. The duration of DM had a positive correlation with incidence of microangiopathy. Thus, DM patients with microvascular complications had longer duration of DM as compared to diabetics without microangiopathy.

The role of poor glycaemic control and chronic hyperglycaemia are the major risk factors for diabetic neuropathy. The severity of hyperglycaemia and abnormal glycosylated hemoglobin levels considerably affects the results of the NDS testing.

Timely screening and earlier detection and intervention are useful in preventing the progression of neuropathy and reduced risk of complications in other organs. It is recommended that a target HbA1c remain as close to normal as possible, which will provide improved outcome. Tight gly-

caemic control, which is measured by HbA1c is the most important factor to decrease the microvascular events.

Since HbA1c level is proportional to an average blood glucose concentration over the previous 4 weeks to 3 months and is not influenced by recent physical and/or emotional fluctuation, it gives an idea to follow proper routine.

References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022. 45(Suppl 1). S. 17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
2. Westman E.C. Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Front Nutr*. 2021. 8. 707371. doi: 10.3389/fnut.2021.707371. PMID: 34447776; PMCID: PMC8384107.2.
3. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2020. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
4. Mathur P., Leburu S., Kulothungan V. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Diabetes in India From the Countrywide National NCD Monitoring Survey. *Front Public Health*. 2022. 10. 748157. doi: 10.3389/fpubh.2022.748157. PMID: 35359772; PMCID: PMC8964146.
5. Faselis C., Katsimardou A., Imprialos K., Deligkaris P., Kallistratos M., Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2020. 18(2). 117-124. doi: 10.2174/1570161117666190502103733. PMID: 31057114.
6. Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021. 17(7). 400-420. doi: 10.1038/s41574-021-00496-z.
7. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017. 40(1). 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042. PMID: 27999003; PMCID: PMC6977405.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1993. 329(14). 977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401. PMID: 8366922.
9. Shiferaw W.S., Akalu T.Y., Work Y., Aynalem Y.A. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr. Disord*. 2020. 20(1). 49. doi: 10.1186/s12902-020-0534-5. PMID: 32293400; PMCID: PMC7158034.
10. Sun J., Wang Y., Zhang X., Zhu S., He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes*. 2020. 14(5). 435-444. doi: 10.1016/j.pcd.2019.12.005.
11. Allothman S., Alenazi A., Waitman L.R., LeMaster J., Kluding P. Neuropathy and Other Risk Factors for Lower Extremity Amputation in People with Diabetes Using a Clinical Data Repository System. *J. Allied Health*. 2018. 47(3). 217-221. PMID: 30194829.
12. Liu X., Xu Y., An M., Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019. 14(2). e0212574. doi: 10.1371/journal.pone.0212574. PMID: 30785930; PMCID: PMC6382168.

13. Fernando D.J., Hutchison A., Veves A., Gokal R., Boulton A.J. Risk factors for non-ischæmic foot ulceration in diabetic nephropathy. *Diabet. Med.* 1991. 8(3). 223-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01576.x. PMID: 1828736.
14. Lu Y., Xing P., Cai X., Luo D., Li R., Lloyd C., Sartorius N., Li M. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients From 14 Countries: Estimates of the INTER-PRET-DD Study. *Front Public Health.* 2020. 8. 534372. doi: 10.3389/fpubh.2020.534372. PMID: 33194943; PMCID: PMC7606804.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ.* 1998. 317(7160). 703-13.
16. Alrawahi A.H., Rizvi S.G., Al-Riyami D., Al-Anqoodi Z. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in omani type 2 diabetics in Al-dakhiliyah region. *Oman Med. J.* 2012 May. 27(3). 212-6. doi: 10.5001/omj.2012.48. PMID: 22811770; PMCID: PMC3394354.
17. Yang Y.C., Lu F.H., Wu J.S., Chang C.J. Age and sex effects on HbA1c. A study in a healthy Chinese population. *Diabetes Care.* 1997. 20(6). 988-91. doi: 10.2337/diacare.20.6.988. PMID: 9167111.
18. Raman R., Gupta A., Krishna S., Kulothungan V., Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27). J. Diabetes Complications.* 2012. 26(2). 123-8. doi: 10.1016/j.jdiacom.2012.02.001.
19. Kumar H.K., Kota S., Basile A., Modi K. Profile of microvascular disease in type 2 diabetes in a tertiary health care hospital in India. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2012. 2(2). 103-8. doi: 10.4103/2141-9248.105654. PMID: 23439986; PMCID: PMC3573501.
20. El-Salem K., Ammari F., Khader Y., Dhaimat O. Elevated glycosylated hemoglobin is associated with subclinical neuropathy in neurologically asymptomatic diabetic patients: a prospective study. *J. Clin. Neurophysiol.* 2009. 26(1). 50-3. doi: 10.1097/WNP.0b013e31819862ee. PMID: 19151611.
21. Paisey R.B., Darby T., George A.M., Waterson M., Hewson P., Paisey C.F., Thomson M.P. Prediction of protective sensory loss, neuropathy and foot ulceration in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2016. 4(1). e000163. doi: 10.1136/bmj-drc-2015-000163. PMID: 27239314; PMCID: PMC4873950.

Received 03.06.2022

Revised 08.08.2022

Accepted 14.09.2022 ■

Information about authors

Deepika Puri, Assistant Professor, Department of Physiology, Government Medical College, Haldwani, Uttarakhand, India
 Jaspreet Kaur, Assistant Professor, Department of Physiology, Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Moradabad, Uttar Pradesh, India
 Naveen Gaur, Professor, Department of Physiology, GS Medical College, Pilkhuwa, Hapur, Uttar Pradesh, India
 Satyanath Reddy Kodidala, Associate Professor, Department of Physiology, Jagadguru Jayadeva Murugarajendra Medical College, Davangere Karnataka, India

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.

Deepika Puri¹, Jaspreet Kaur², Naveen Gaur³, Satyanath Reddy Kodidala⁴

¹ Government Medical College, Haldwani, Uttarakhand, India

² Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Moradabad, Uttar Pradesh, India

³ GS Medical College, Pilkhuwa, Hapur, Uttar Pradesh, India

⁴ Jagadguru Jayadeva Murugarajendra Medical College, Davangere Karnataka, India

Глікований гемоглобін при мікросудинних ускладненнях у хворих на цукровий діабет 2-го типу: перехресне дослідження

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) — складний розлад, що супроводжується переважно судинними ускладненнями. Ускладнення підвищують захворюваність і смертність, пов'язану з хворобою, скорочуючи тривалість життя на 10–15 років. Діабетична нейропатія (ДН) є частим ускладненням ЦД і визначається як наявність дисфункції периферичних нервів після виключення інших причин. Поганий глікемічний контроль і хронічна гіперглікемія є основними факторами ризику ДН. Найважливішим лікуванням ДН залишається добрий контроль рівня глюкози, що зазвичай відзначається як HbA1c $\leq 7,5\%$. **Метою** цього перехресного дослідження є вивчення ролі глікованого гемоглобіну в мікросудинних ускладненнях при цукровому діабеті 2-го типу. **Матеріалу та методи.** Це перехресне дослідження було проведене в медичному коледжі та дослідницькому центрі Teerthanker Mahaveer (Морадабад) із січня 2016 року по грудень 2016 року, до якого було включено 100 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) вікової групи 35–69 років. Пацієнти були розподілені на дві групи по 50 осіб у кожній. Групу 1 становили хворі на ЦД 2 без мікросудинних ускладнень, а групу 2 — хворі на ЦД 2 із мікросудинними ускладненнями. Обстеження пацієнтів включало вивчення анамнезу, частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. Нейропатію оцінювали шляхом

клінічного обстеження на основі модифікованої процедури NDS, яка включала дослідження вібрації, відчуття уколу шпилькою, відчуття температури на тильній поверхні стопи та ахіллового рефлексу. Зразки крові відбирали шляхом венепункції та відповідно проводили біохімічний аналіз (рівень глюкози в крові натще, глюкози в крові після їжі та HbA1c). Оцінку HbA1c проводили за допомогою автоматизованого аналізатора COBAS. **Результати.** Серед набраних пацієнтів середнє значення глікемії натще і постпрандіальної HbA1c у тестовій групі були вірогідно вищими, ніж у контрольній групі. У контрольній групі виявлено вірогідну кореляцію HbA1c з віком, масою тіла та індексом маси тіла, а в досліджуваній групі спостерігали вірогідну кореляцію HbA1c із віком і тривалістю ЦД. Вірогідна кореляція HbA1c із глікемією натще і постпрандіальною відмічалась як у контрольній групі, так і в групі тестування. У досліджуваній групі були виявлені 19 пацієнтів із діабетичною нейропатією і спостерігалася вірогідна кореляція HbA1c з оцінкою NDS. **Висновки.** Підвищення рівня HbA1c тісно пов'язане з розвитком діабетичної нейропатії в пацієнтів із ЦД 2-го типу і може розглядатися як прогностичний показник нейропатії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична нейропатія; глікований гемоглобін; кореляція

Бойчук А.В., Буднік Т.О.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Вміст вітаміну D у вагітних і його вплив на перебіг і завершення вагітності

Резюме. Актуальність. Дефіцит вітаміну D визнано глобальною проблемою охорони здоров'я, адже він стосується приблизно одного мільярда людей різного віку в усьому світі. Хоча дефіцит вітаміну D під час вагітності залишається важливою проблемою, в Україні проведено недостатньо досліджень, які підтверджують взаємозв'язок між рівнями вітаміну D і несприятливими наслідками вагітності. У той же час необхідно підкреслити важливість скринінгу рівня вітаміну D як одного з рутинних тестів на ранніх термінах вагітності, що сприятиме профілактиці порушень упродовж вагітності. **Метою** даного дослідження є визначення вмісту вітаміну D у вагітних і встановлення його впливу на перебіг і завершення вагітності. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 90 вагітних, відібраних за критеріями включення: термін вагітності понад 28 тижнів, відсутність прийому препаратів вітаміну D під час вагітності. Залежно від рівня 25(OH)D у крові вагітні були розподілені на три групи. У першу групу увійшли 30 вагітних з дефіцитом вітаміну D у крові, що відповідає рівню 25(OH)D менше за 20 нг/мл, у другу групу — 35 вагітних з недостатністю вітаміну D у крові, що відповідає рівню 25(OH)D від 20 до 29,9 нг/мл. Жінки з нормальними показниками 25(OH)D (> 30 нг/мл) сформували третю групу дослідження (n = 25). **Результати.** Серед екстрагенітальної патології захворювання шлунково-кишкового тракту майже втричі частіше відзначалися у вагітних з дефіцитом вітаміну D, ніж з його недостатністю, і виявилися значущим чинником розвитку дефіциту вітаміну D (співвідношення шансів (OR) 3,02; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,16–10,4; p < 0,05). Встановлено, що у вагітних першої групи дефіцит вітаміну D є фактором ризику захворювань опорно-рухового апарату (OR 4,38; 95% ДІ: 1,11–25,8; p < 0,05). Шляхом проведення глікозотолерантного тесту (в термін вагітності 26–28 тижнів) діагноз гестаційного діабету був встановлений у восьми жінок першої групи (26,7 %). При цьому гестаційний діабет діагностовано на тлі ожиріння I–II ступеня. Дефіцит вітаміну D у матері вірогідно пов'язаний з високим ризиком кесаревого розтину й наявністю ускладнень під час вагітності й пологів. **Висновки.** Проведене дослідження свідчить про негативний вплив низьких рівнів 25(OH)D на перебіг і наслідки вагітності.

Ключові слова: вагітність; дефіцит вітаміну D; недостатність вітаміну D

Вступ

Дефіцит вітаміну D визнано глобальною проблемою охорони здоров'я, адже він стосується приблизно одного мільярда людей різного віку в усьому світі [1]. Вагітні, діти й підлітки належать до груп ризику розвитку недостатності й дефіциту вітаміну D. Низькі показники 25(OH)D спостерігаються більше ніж у половини матерів і новонароджених у більшості країн світу [2]. При цьому ризик виникнення дефіциту вітаміну D

підвищується під час вагітності внаслідок підвищених потреб у ньому матері й плода [3]. Крім того, вітамін D впливає на перебіг і завершення вагітності [4–6].

Відомо, що функції вітаміну D не обмежуються кістковими ефектами, він впливає на різні фізіологічні процеси в організмі, включно з регуляцією клітинного росту і проліферацією, синтезом і секрецією інсуліну, імунomodуючою дією та ін. [7]. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для України [8, 9].

Сучасні дослідження свідчать про взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і несприятливими перинатальними, фетальними й неонатальними подіями: плацентарною недостатністю, прееклампсією, гестаційним цукровим діабетом, синдромом затримки росту плода, низькою масою тіла при народженні, підвищеним ризиком автоімунних захворювань [10, 11]. Крім того, дефіцит вітаміну D може призводити до негативних наслідків для здоров'я дітей у віддаленому постнатальному періоді [12].

Відповідно до сучасних уявлень для запобігання ускладненням, асоційованим із дефіцитом вітаміну D під час вагітності, жінкам рекомендується підтримання рівня 25(OH)D у крові в межах від 30 до 50 нг/мл [13].

Під час вагітності метаболізм вітаміну D в організмі матері зазнає певних фізіологічних змін для забезпечення здорового розвитку плода. Кореляція між вмістом вітаміну D в організмі матері й плода підкреслює важливість підтримання його адекватного рівня в період вагітності [14]. Під час вагітності підвищується реабсорбція кальцію в кишечнику матері, і цей процес триває протягом усієї вагітності, а після пологів відбувається зниження [15].

Попри те, що дефіцит вітаміну D під час вагітності залишається важливою проблемою, в Україні проведено недостатньо досліджень, які підтверджують взаємозв'язок між рівнями вітаміну D і несприятливими наслідками вагітності [9, 12]. У той же час необхідно підкреслити важливість скринінгу рівня вітаміну D як одного з рутинних тестів на ранніх термінах вагітності, що сприятиме профілактиці порушень упродовж вагітності. Тому **метою даного дослідження** є визначення вмісту вітаміну D у вагітних і встановлення його впливу на перебіг і завершення вагітності.

Матеріали та методи

При виконанні роботи були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень і належної клінічної практики GCP (1996 р.), засад Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000, Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001), кодексу ученого України (2009 р.).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам. При залученні пацієнток у групи досліджень було отримано інформовану згоду на включення в дослідження й проведення обстеження.

Робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства

охорони здоров'я України на базі пологового будинку з гінекологічним відділенням Тернопільської міської комунальної лікарні № 2.

Дослідження виконувалися впродовж 2020–2022 рр. і є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних і жінок з обтяженим соматичним анамнезом» (номер держреєстрації 0121U108167).

Дослідження проводилось відповідно до розробленої програми обстеження з оцінкою анамнестичних даних, характеристики скарг, даних об'єктивного, лабораторного, інструментального дослідження кожної пацієнтки. У процесі виконання роботи використовували наступні методи дослідження: клініко-анамнестичне обстеження (медичний анамнез (бесіда з пацієнткою і вивчення медичної документації); оцінка гінекологічного анамнезу; фізикальне обстеження, включно з антропометричними даними й вимірюванням артеріального тиску); лабораторні методи обстеження (біохімічний аналіз крові; гормональне обстеження; визначення в сироватці крові рівня 25(OH)D); інструментальні методи дослідження (електрокардіографія; ультразвуковий метод дослідження щитоподібної залози (ЩЗ)); статистична обробка. У цьому дослідженні серед наслідків дефіциту вітаміну D для здоров'я матері розглядалися способи завершення вагітності й наявність ускладнень вагітності (гестаційний цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, анемія).

Під спостереженням перебувало 90 вагітних, відібраних за критеріями включення: термін вагітності понад 28 тижнів, відсутність прийому препаратів вітаміну D під час вагітності. Вагітні жінки із захворюваннями щитоподібної залози, прищитоподібних або надниркових залоз, порушеннями функціонального стану печінки й нирок в анамнезі були виключені з дослідження. Крім того, жінки, які раніше отримували добавки вітаміну D, також не включалися в дослідження.

Усім обстеженим проводили антропометричні вимірювання зросту й маси тіла, і за їх результатами вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Зріст вимірювали за допомогою вертикального ростоміра (з точністю до 0,1 см), а масу тіла — за допомогою медичних вагів (з точністю до 0,1 кг). ІМТ вираховували за формулою: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м²) і оцінювали за критеріями ВОЗ (1999).

Біохімічні дослідження крові проводили на біохімічному аналізаторі Cobas 6000 за допомогою стандартних реактивів і методик на базі сертифікованої біохімічної лабораторії Тернопільської обласної клінічної лікарні. Як нормативні показники при аналізі лабораторних досліджень використовували стандарти біохімічних лабораторій. Вагітним проводили 2-годинний пероральний тест толерантності до глюкози в терміні 24–28 тижнів, що дало можливість виділити групу вагітних із гестаційним діабетом. Тест вважався позитивним, якщо глікемія натще і/або після навантаження перевищувала нормативні показники ($\geq 5,5$ ммоль/л і

$\geq 7,8$ ммоль/л відповідно). Концентрацію глюкози в сироватці крові і постпрандіальну глікемію (через 2 години після прийому їжі) визначали гексокіназним методом.

Дослідження ліпідного профілю проводили ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія). За показниками ліпідограми визначали холестерол ліпопротеїнів низької щільності ($\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВЩ})$) і коефіцієнт атерогенності ($\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}$).

Для оцінки забезпеченості вітаміном D проводили визначення в сироватці крові рівня 25(OH)D. Концентрація 25(OH)D найбільш вірогідно відображає сумарну кількість вітаміну D, сполука має тривалий період напіврозпаду, який становить близько 2–3 тижнів [16]. Забір крові для визначення рівня 25(OH)D проводили зранку натще, після 10–12-годинного нічного голодування. Учасниці були відібрані з вересня по травень, щоб мінімізувати сезонний вплив на рівень 25(OH)D у сироватці крові. Для отримання сироватки проводили центрифугування впродовж 15 хв при 3000 об/хв. Після центрифугування сироватку об'ємом не менше за 0,5 мл відбирали в мікропробірки Eppendorf. Визначення рівня вітаміну 25(OH)D проводили імуноферментним методом з використанням аналізатора Multiskan FC і тестового набору 25-OH Vitamin D ELISA (EUROIMMUN, Germany). Це найчутливіший метод дослідження, який має широкий діапазон вимірювання (від 7,5 до 175 нмоль/л), високу точність (CV до 10 %), чутливість і специфічність (99,6 і 93,7 % відповідно) [16].

Оцінка дефіциту й недостатності вітаміну D проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародного інституту медицини (Institute of Medicine), Комітету ендокринологів (Endocrine Practice Guidelines Committee) зі створення настанов із клінічної практики [17] і методичних рекомендацій щодо лікування й профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи [18], за якими дефіцит вітаміну D у дітей і дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (менше за 20,0 нг/мл).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення — Microsoft Excel і пакета статистичних програм Statistica v. 10.0 (StatSoft, USA). Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за критеріями Колмогорова — Смирнова і Шапіро — Уїлка. Величини досліджених показників подані у вигляді середніх величин і їх стандартної помилки ($M \pm m$); частота виявлених ознак подана у відсотках зі стандартною помилкою частки (sp). Для

якісних ознак визначали розподіл результатів, n (%). Порівняння якісних ознак проводили за критерієм χ^2 (точним критерієм Фішера при малому числі спостережень за окремими групами). У випадку відхилення від нормальності розподілу дані подавали як медіану (Me) і її відхилення у вигляді нижнього (25 %) і верхнього (75 %) квантилів. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t -критерію Стьюдента, критерію Вілкоксона для парних порівнянь і критерію Манна — Уїтні для порівнянь між групами. Для порівняння незалежних вибірок у випадку відсутності ознак нормального розподілу використовували непараметричний U -критерій Манна — Уїтні. Вірогідними вважали відмінності між групами порівняння при $p < 0,05$.

Для встановлення залежності між отриманими величинами при правильному розподілі проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона, а при неправильному розподілі — коефіцієнта кореляції Спірмена. Оцінювали напрям (прямий, зворотний) і силу зв'язку. При значеннях коефіцієнта кореляції від 0,0 до 0,29 силу зв'язку вважали слабкою, від 0,30 до 0,69 — середньої сили, від 0,70 до 0,99 — сильною.

Результати

Залежно від рівня 25(OH)D у крові вагітні були розподілені на три групи. У I групу увійшли 30 вагітних з дефіцитом вітаміну D у крові, що відповідає рівню 25(OH)D менше за 20 нг/мл, у II групу — 35 вагітних з недостатністю вітаміну D у крові, що відповідає рівню 25(OH)D від 20 до 29,9 нг/мл. Жінки з нормальними показниками 25(OH)D (> 30 нг/мл) сформували III групу дослідження ($n = 25$).

Вік обстежених вагітних був у межах від 20 до 37 років (у середньому $27,6 \pm 2,4$ року). Середній вік пацієнток першої групи становив $28,3 \pm 2,6$ року, другої групи — $27,9 \pm 2,3$ року, контрольної групи — $27,1 \pm 2,4$ року (табл. 1). Як бачимо, вагітні в групах були порівнянні за віком і терміном вагітності ($p > 0,05$). Встановлено, що ця вагітність була першою для 22 (73,3 %) жінок першої групи, 23 (65,7 %) жінок другої групи і 18 (72,0 %) жінок третьої групи.

Аналіз отриманих даних показав, що в першій групі вагітних з дефіцитом вітаміну D середній рівень 25(OH)D у крові становив $14,9 \pm 0,7$ нг/мл (табл. 1). Цей показник був вірогідно нижчим порівняно із середнім рівнем вітаміну D у жінок другої групи з недостатністю вітаміну D ($23,1 \pm 0,8$ нг/мл; $p < 0,05$). При цьому середній рівень вітаміну D у крові у вагітних третьої (контрольної) групи дорівнював $32,7 \pm 0,9$ нг/мл, що вірогідно вище порівняно з аналогічним показником у сироватці крові вагітних першої і другої груп ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Характеристика обстежених вагітних

Показник	Група 1 ($n = 30$)	Група 2 ($n = 35$)	Група 3 ($n = 25$)
Вік, років	$28,3 \pm 2,6$	$27,9 \pm 2,3$	$27,1 \pm 2,4$
25(OH)D, нг/мл	$14,9 \pm 0,7$	$23,1 \pm 0,8^*$	$32,7 \pm 0,9^*$

Примітка: * — вірогідність відмінностей з показниками жінок першої групи.

Для оцінки показників стану здоров'я обстежених вагітних з різним забезпеченням вітаміном D проведено порівняльний аналіз даних анамнезу. Нами встановлено, що в жінок першої групи вірогідно частіше спостерігалися перенесені інфекційні захворювання (дитячі інфекції, гострі респіраторні вірусні захворювання, запальні захворювання органів дихання), ніж у вагітних другої і третьої груп. У другій групі жінок також відзначалася висока частота перенесених інфекційних захворювань, але порівняно з третьою групою різниця не мала вірогідних відмінностей. Соматичні розлади частіше спостерігались у першій групі вагітних порівняно з третьою групою (зокрема, захворювання шлунково-кишкового тракту, органів зору, опорно-рухового апарату).

Для визначення впливу дефіциту або недостатності вітаміну D у крові на перебіг вагітності було проведено ретроспективний аналіз із визначенням співвідношення шансів (OR — odds ratio).

Серед екстрагенітальної патології захворювання шлунково-кишкового тракту майже втричі частіше відзначалися у вагітних з дефіцитом вітаміну D, ніж з його недостатністю, і виявилися значущим чинником для розвитку дефіциту вітаміну D (OR 3,02; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,16–10,4; $p < 0,05$). Встановлено, що у вагітних першої групи дефіцит вітаміну D є фактором ризику захворювань опорно-рухового апарату (OR 4,38; 95% ДІ: 1,11–25,8; $p < 0,05$).

З огляду на високу частоту порушень жирового обміну у групі вагітних з дефіцитом вітаміну D особливу увагу було приділено оцінці індексу маси тіла вагітних і характеристиці жінок з різними показниками ІМТ у групах. У всіх вагітних з ожирінням I–II ступеня (ІМТ = 30–39,9 кг/м²) спостерігався дефіцит вітаміну D. При цьому слід підкреслити, що в 15,7 % жінок з ожирінням рівень вітаміну D відповідав тяжкому дефіциту, тобто був менше за 10 нг/мл (у середньому $8,9 \pm 0,4$ нг/мл).

З огляду на дані про неможливість синтезу активно-го метаболіту вітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) при рівні вітаміну D у крові нижче за 10 нг/мл вагітні з ожирінням належать до групи високого ризику розвитку вираженого дефіциту вітаміну D.

У процесі дослідження нами встановлено, що частота запальних гінекологічних захворювань у вагіт-

них була вірогідно вищою в першій групі порівняно з другою і третьою групами (табл. 2). Серед пацієток першої групи зазначена патологія в анамнезі траплялася в 13 (43,3 %), що було вірогідно вище порівняно з 6 (17,1 %) жінками другої групи ($\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$) і 4 (16 %) жінками третьої (контрольної) групи ($\chi^2 = 4,71$; $F = 0,038$; $p < 0,05$). Отже, така патологія, як запальні захворювання жіночих статевих органів, частіше поєднується з дефіцитом вітаміну D (OR 3,42; 95% ДІ: 1,11–9,82; $p < 0,05$).

Шляхом проведення глікозотолерантного тесту (у термін вагітності 26–28 тижнів) діагноз гестаційного діабету був встановлений лише у восьми жінок першої групи (26,7 %). При цьому гестаційний діабет діагностовано на тлі ожиріння I–II ступеня.

Прееклампсія легкого ступеня тяжкості діагностована в 9 (30,0 %) жінок першої групи, 4 (11,4 %) жінок другої групи і двох (8,0 %) жінок третьої групи ($p < 0,05$). Прееклампсію середнього ступеня тяжкості діагностували в чотирьох (13,3 %) жінок першої групи і не відзначили в жодній жінки другої і третьої груп. Випадків прееклампсії тяжкого ступеня в обстежених вагітних не зареєстровано.

Під час спостереження за вагітними загроза переривання вагітності відзначалася вірогідно частіше в 16 (53,3 %) жінок першої групи ($p < 0,05$) порівняно з шістьма (17,1 %) жінками другої групи і трьома (12,0 %) жінками третьої групи ($p < 0,05$).

Нами встановлено, що загроза передчасних пологів спостерігалася в 11 (36,7 %) вагітних першої групи, трьох (8,6 %) вагітних другої групи і трьох (12,0 %) жінок третьої групи ($p < 0,05$ порівняно з жінками першої групи).

Шляхом ультразвукового дослідження стану фетоплацентарного комплексу (на 30–32-му тижнях) відзначали передчасне старіння плаценти в 13 (43,3 %) жінок першої групи, трьох (8,6 %) жінок другої групи і двох (8,0 %) жінок третьої групи ($p < 0,05$ порівняно з жінками першої групи).

У терміни від 37-го до 41-го тижня були розроджені 27 (90,0 %) вагітних першої групи і всі вагітні (100,0 %) другої і третьої груп. Вагітність завершилася передчасними пологами в трьох (10,0 %) жінок першої групи. При цьому 16 (53,3 %) жінок першої групи, 29 (82,9 %)

Таблиця 2. Особливості перебігу вагітності залежно від рівня вітаміну D

Показник	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 35)	Група 3 (n = 25)
Наявність запальних гінекологічних захворювань, n (%)	13 (43,3)	6 (17,1)*	4 (16,0)*
Гестаційний діабет, n (%)	8 (26,7)	–	–
Прееклампсія легкого ступеня тяжкості, n (%)	9 (30,0)	4 (11,4 %)*	2 (8,0 %)*
Прееклампсія середнього ступеня тяжкості, n (%)	4 (13,3)	–	–
Загроза переривання вагітності, n (%)	16 (53,3)	6 (17,1)*	3 (12,0)*
Загроза передчасних пологів, n (%)	11 (36,7)	3 (8,6 %)*	3 (12,0)*
Передчасне старіння плаценти, n (%)	13 (43,3)	3 (8,6)*	2 (8,0)*
Оперативні пологи шляхом кесаревого розтину, n (%)	14 (46,7)	6 (17,1)*	2 (8,0)*

Примітка: * — вірогідність відмінностей з показниками жінок першої групи.

жінок другої групи і 23 (92,0 %) жінки третьої групи мали вагінальні пологи. Оперативні пологи шляхом кесаревого розтину проведені в 14 (46,7 %) жінок першої групи, шести (17,1 %) жінок другої групи і двох (8,0 %) жінок третьої (контрольної) групи ($p < 0,05$ порівняно з першою групою). Показанням до планового проведення кесаревого розтину була неспроможність рубця на матці після кесаревого розтину.

Обговорення

Вагітні жінки належать до групи ризику щодо недостатності й дефіциту вітаміну D. Дефіцит вітаміну D під час вагітності спостерігається в багатьох популяціях по всьому світу і часто асоціюється з несприятливими наслідками як для матері, так і для дитини [19]. Дефіцит вітаміну D спостерігається більше ніж у половини матерів і новонароджених. Так, у великій багатонаціональній когорті вагітних жінок і їх дітей у Нідерландах рівень 25(OH)D визначено в сироватці 7256 вагітних жінок на 20-му тижні гестації і 5023 неонатальних зразках пуповинної крові. Встановлено, що у 26 % матерів і 46 % новонароджених концентрація 25(OH)D становила < 10 нг/мл, що відповідає вираженому дефіциту [20].

Метааналіз, присвячений поширеності низького рівня вітаміну D серед вагітних жінок ($n = 2649$) у Середземноморському регіоні, виявив, що в середньому його недостатність/дефіцит відзначається в 5–65 % випадків. При цьому в різних регіонах відмінності за показниками в групах недостатності вітаміну D становили від 9 до 41 %, тоді як дефіцит вітаміну D перебував у межах від 23 до 90 % [21]. Тому стає очевидним, що навіть у країнах із достатньою інсоляцією відсутність превентивних заходів у поєднанні з соціальними факторами сприяє високій поширеності цього стану.

Наше дослідження проведене у вагітних, які постійно проживають в Тернопільській області, що географічно розташована в межах 48–50° північної широти і належить до регіонів зі значною хмарністю. У середньому протягом року налічується до 60 сонячних днів, 150 хмарних і 155 днів з перемінною хмарністю. Це створює сприятливі умови для розвитку недостатності й дефіциту вітаміну D серед усього населення регіону [22]. В Україні гіповітаміноз D залишається серйозною проблемою громадського здоров'я зі значною поширеністю, особливо серед жінок [10, 12].

Чинні міжнародні клінічні настанови стосовно використання препаратів вітаміну D під час вагітності відрізняються одні від одних. На сьогодні відсутній єдиний консенсус, що можна пояснити різними чинниками. Проведені дослідження з вивчення дефіциту вітаміну D відрізняються за дизайном і методологією, у них немає достатньо інформації про небажані явища. Крім того, наявність багатьох супутніх факторів, які впливають на обмін вітаміну D в організмі, може спотворювати результати досліджень. Статистичні підходи до трактування впливу додаткових чинників відрізняються в різних дослідженнях, тому відсутні переконливі докази причинно-наслідкового зв'язку між статусом вітаміну D у вагітних жінок, завершеннями вагітності й наслідками для плода [10].

Міжнародне ендокринологічне товариство (клінічні рекомендації від 2011 року) рекомендує дотримуватися показників вмісту 25(OH)D понад 30 нг/мл. Згідно з рекомендаціями вагітні жінки належать до групи ризику щодо дефіциту вітаміну D і потребують проведення біохімічного скринінгу [17].

Результати кокрейнівського огляду 2016 року, у якому оцінювався вплив прийому вітаміну D на перебіг і наслідки вагітності, не дозволяють відповісти на питання, чи слід використовувати препарати вітаміну D як стандартну прегравадарну підготовку [23]. Європейський орган із безпеки харчових продуктів (EFSA) стверджує, що адекватна норма споживання вітаміну D для вагітних жінок залишається такою ж, як і для невагітних, і становить 600 МО на добу [24]. Слід зазначити, що ці рекомендації передбачають повноцінне харчування й мінімально ефективне перебування на сонці. Попри той факт, що безпечну верхню межу добової норми вітаміну D для дорослої людини встановлено на рівні 4000 МО/добу (при його початково цільовому значенні) [25], американське медичне товариство не рекомендує вагітним жінкам прийом понад 600 МО на добу у зв'язку з побоюваннями з приводу безпеки препаратів. Однак експерти припускають, що в разі субоптимальних концентрацій 25(OH)D може знадобитися підвищення щоденної дози до 1500–2000 МО з максимально допустимою дозою 4000 МО [26]. Можливість призначення великих профілактичних (1000–2000 МО/добу) і лікувальних (4000 МО/добу) доз вітаміну D починаючи з другого триместру ґрунтується на результатах рандомізованих контрольованих досліджень [27]. Отже, зроблено висновок про ефективність і безпеку дози 4000 МО/добу для досягнення оптимальних концентрацій 25(OH)D у матері й дитини [28].

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» і № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту в дітей» у період вагітності та годування груддю рекомендована потреба вітаміну D становить 10 мкг, або 400 МО/добу. При вживанні недостатньої кількості вітаміну D і неможливості перебування під сонячним випромінюванням з 28-го по 32-й тиждень вагітності рекомендовано призначати препарати вітаміну D у дозі, що відповідає добовій потребі, протягом 6–8 тижнів. Добова доза вітаміну D для вагітних груп ризику (гестоз, гестаційний діабет, ревматизм, артеріальна гіпертензія, хронічні захворювання печінки, нирок, клінічні ознаки гіпокальціємії і порушень мінералізації кісткової тканини) становить 1000–2000 МО починаючи з 28-го тижня вагітності.

Отже, вітамін D відіграє важливу роль у забезпеченні системи «мати — плацента — плід», включно з імплантацією, формуванням плаценти, ембріогенезом, інтра- і постнатальним періодом. Високий ризик дефіциту вітаміну D зберігається протягом усього терміну гестації, що підтверджується численними епідеміологічними дослідженнями й поширеністю цього стану у

вагітних жінок. Проведене нами дослідження свідчить про негативний вплив низьких рівнів 25(OH)D на перебіг і наслідки вагітності.

Висновки

1. Серед екстрагенітальної патології захворювання шлунково-кишкового тракту майже втричі частіше відзначалися у вагітних з дефіцитом вітаміну D, ніж з його недостатністю, і виявилися значущим чинником розвитку дефіциту вітаміну D (OR 3,02; 95% ДІ: 1,16–10,4; $p < 0,05$).

2. Встановлено, що у вагітних першої групи дефіцит вітаміну D є фактором ризику захворювань опорно-рухового апарату (OR 4,38; 95% ДІ: 1,11–25,8; $p < 0,05$).

3. Дефіцит вітаміну D у матері вірогідно пов'язаний з високим ризиком кесаревого розтину і наявністю ускладнень під час вагітності й пологів.

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

Внесок авторів. Бойчук А.В. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту статті; Буднік Т.О. — залучення пацієнток у дослідження, пошук і аналіз літератури, створення електронної бази даних, обстеження, обробка клінічних даних, статистична обробка матеріалу, написання тексту.

Список літератури

- Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Someregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. 74(11). 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
- Özdemir A.A., Ercan Gündemir Y., Küçük M., Yıldırım Sarıca D., Elgörmüş Y., Çağ Y., Bilek G. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2018. 10(1). 44-50. doi: 10.4274/jcrpe.4706.
- Abbasian M., Chaman R., Amiri M., Ajami M.E., Jafari-Koshki T., Rohani H., Taghavi-Shahri S.M., Sadeghi E., Raei M. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Neonates. *Glob. J. Health Sci.* 2016. 8(9). 54008. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p83. PMID: 27157170; PMCID: PMC5064090.
- Pérez-López F.R., Pilz S., Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2020. 32(5). 316-321. doi: 10.1097/GCO.0000000000000641. PMID: 32487800.
- Baki Yildirim S., Koşar Can Ö. An investigation of vitamin D deficiency in pregnant women and their infants in Giresun province located in the Black Sea region of Turkey. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019. 39(4). 498-503. doi: 10.1080/01443615.2018.1539469.
- Christoph P., Challande P., Raio L., Surbek D. High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. *Swiss Med. Wkly.* 2020. 150. w20238. doi: 10.4414/sm.w.2020.20238. PMID: 32502277.
- Bouillon R., Manousaki D., Rosen C., Trajanoska K., Rivadeneira F., Richards J.B. The health effects of vitamin D supplementa-

tion: evidence from human studies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022. 18(2). 96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z.

8. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. PMID: 30582861.

9. Лоя Н.О., Корчинська О.О., Герзанич С.О., Гецько Н.В. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із дефіцитом вітаміну D. *Запорізький медичний журнал.* 2020. 22(4). 440-445. Doi: 10.14739/2409-2932.2020.2.208347.

10. Паенок О., Масляко В., Пеньків І. Вплив вітаміну D на перебіг вагітності, розвиток плода та здоров'я дітей у постнатальному періоді. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018. 14(7). 694-704. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.7.2018.148778>.

11. Татарчук Т.Ф., Булашенко О.В., Капчук І.М., Тарнопольська В.О. Недостатність вітаміну D у генезі порушень репродуктивного здоров'я. *Український медичний часопис.* 2015. 109. 56-60.

12. Boychuk A.V., Budnik T.O. Vitamin D deficiency and pregnancy. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2016. 2. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.2.6852>.

13. Davies-Tuck M., Yim C., Knight M., Hodges R., Doery J.C., Wallace E. Vitamin D testing in pregnancy: Does one size fit all? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015. 55(2). 149-55. doi: 10.1111/ajo.12278.

14. Bialy L., Fenton T., Shulhan-Kilroy J., Johnson D.W., McNeil D.A., Hartling L. Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. *BMJ Open.* 2020. 10(1). e032626. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032626. PMID: 31964667; PMCID: PMC7044866.

15. Karamali M., Asemi Z., Ahmadi-Dastjerdi M., Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutr.* 2016. 19(1). 156-63. doi: 10.1017/S13688980015000609.

16. Bischoff-Ferrari H.A. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. 810. 500-25. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_28. PMID: 25207384.

17. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(4). 1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.

18. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., Belaya Z., Diacunu C.C., Mokhort T., Zherdova N., et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022. 14(7). 1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.

19. Gallo S., McDermid J.M., Al-Nimr R.I., Hakeem R., Moreschi J.M., Pari-Keener M., Stahnke B., Papoutsakis C., Handu D., Cheng F.W. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020. 120(5). 898-924.e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002.

20. Weernink M.G., van Wijk R.M., Groothuis-Oudshoorn C.G., Lanting C.I., Grant C.C., van Vlimmeren L.A., Boere-Boonekamp M.M. Insufficient vitamin D supplement use during pregnancy and early childhood: a risk factor for positional skull deformation. *Matern. Child Nutr.* 2016. 12(1). 177-88. doi: 10.1111/mcn.12153.

21. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E., Anagnostis P., Annweiler C., Tarlatzis B.C., Hollis B.W., Grant W.B., Goulis D.G. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. 70(9). 979-86. doi: 10.1038/ejcn.2016.12.
22. Тернопільський енциклопедичний словник: у 4 т. / редкол.: Яворський Г. та ін. Тернопіль: Збруч, 2004–2010. ISBN 966-528-197-6.
23. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. (2). CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub2.
24. NDA; EFSA. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016. 14. e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
25. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.*
26. Munns C.F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(2). 394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
27. Dawodu A., Saadi H.F., Bekdache G., Javed Y., Altaye M., Hollis B.W. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(6). 2337-46. doi: 10.1210/jc.2013-1154.
28. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., Ebeling M., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J. Bone Miner. Res.* 2011. 26(10). 2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463.

Отримано/Received 08.06.2022

Рецензовано/Revised 19.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2022 ■

Information about authors

Boyчук Alla, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Budnik Tetiana, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8233-6904>

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

Authors' contribution. A.V. Boychuk — concept and design of the study, editing the text of the article; T.O. Budnik — patient recruitment, literature search and analysis, creation of an electronic database, examination, processing of clinical data, statistical processing of the material, text writing.

A.V. Boychuk, T.O. Budnik

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Vitamin D status in pregnant women and its effect on pregnancy and maternal outcomes

Abstract. Background. Vitamin D deficiency is recognized as a global health problem, affecting approximately one billion people of all ages worldwide. Although maternal vitamin D deficiency is a significant health concern, there are not enough studies in Ukraine that confirm the relationship between vitamin D levels and adverse pregnancy outcomes. At the same time, it is necessary to emphasize the importance of screening the level of vitamin D as one of the routine tests in the early stages of pregnancy, which will contribute to the prevention of disorders during pregnancy. The purpose of this study is to determine the content of vitamin D in pregnant women and establish its effect on pregnancy and maternal outcomes. **Materials and methods.** Ninety pregnant women were under observation, they were selected according to the inclusion criteria: pregnancy period over 28 weeks, no vitamin D intake during pregnancy. Depending on 25(OH)D serum level, pregnant women were divided into three groups. The first group included 30 patients with vitamin D deficiency of 25(OH)D level less than 20 ng/ml, the second group included 35 pregnant women with vitamin D insufficiency, 25(OH)D level of 20–29.9 ng/ml. Women with normal 25(OH)D

levels (> 30 ng/ml) formed the third research group (n = 25). **Results.** Among extragenital pathologies, diseases of the gastrointestinal tract were observed almost three times more often with vitamin D deficiency than with its insufficiency, and turned out to be a significant factor for the development of vitamin D deficiency (odds ratio 3.02; 95 % confidence interval: 1.16–10.4; p < 0.05). It was found that in pregnant women of the first group, vitamin D deficiency is a risk factor for diseases of the musculoskeletal system (odds ratio 4.38; 95 % confidence interval: 1.11–25.8; p < 0.05). Eight women (26.7 %) from the first group were diagnosed with gestational diabetes by conducting a glucose tolerance test (at 26–28 weeks of pregnancy). At the same time, gestational diabetes was diagnosed against the background of obesity class I–II. Maternal vitamin D deficiency is reliably associated with a high risk of cesarean section and the presence of complications during pregnancy and childbirth. **Conclusions.** The conducted study shows the negative impact of low levels of 25(OH)D on the course and consequences of pregnancy. **Keywords:** pregnancy; vitamin D deficiency; vitamin D insufficiency

Mümtaz Taner Torun, Dilber Yılmaz Durmaz
 Medical School, Bandırma Onyedil Eylül University, Bandırma, Balıkesir, Turkey

Why is the mortality rate high in RT-PCR negative COVID-19 patients with comorbid diseases?

Abstract. Background. The COVID-19 pandemic has affected the whole world and still, sufficient progress has not been made in diagnosis and treatment. Since there has not been a definite method for the treatment of COVID-19 yet, the mortality rate is extremely high despite the different treatments. Mortality rates of COVID-19 in China are reported as 1.4–4.61%, in Italy — 11.9%, in Spain — 9.0%, and in the UK — 7.9%. The study purpose was to investigate the mortality rates in reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) negative COVID-19 patients with comorbid the disease. **Materials and methods.** A retrospective cross-sectional study was conducted in the COVID-19 service. Patients who had COVID-19 treatment in our clinic between March 2020 and March 2021 were included in the study. A review of medical records was performed. **Results.** Comorbidity rates of the 515 patients were 40.4% hypertension (HT), 16.7% diabetes mellitus, 13% pulmonary diseases, 28% coronary artery disease (CAD), 12.6% psychiatric diseases, 3.7% oncological diseases and 18.4% other diseases. While 40 patients (7.8%) died, 475 patients (92.2%) recovered. Most of the patients who died were found to have a negative PCR test result (30 patients, 75%) and this difference was significant in the statistical analysis based on RT-PCR status ($p = 0.006$). Moreover, evaluating the effects of comorbid diseases on prognosis, it was found that HT ($p = 0.001$), CAD ($p = 0.004$), and asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease ($p = 0.019$) were associated with poor prognosis. **Conclusions.** HT, CAD, and pulmonary diseases are supposed to be associated with poor prognosis. In addition, it is noteworthy that the mortality rates in the RT-PCR negative patient group were higher. Delay in clinic entry and delay in treatment may explain the high mortality rates in patients with negative RT-PCR. Evaluating the symptoms, examining chest CT and hematological data, and establishing treatment plans earlier can reduce mortality in RT-PCR negative patients.

Keywords: COVID-19 pandemic; mortality rates; diabetes mellitus; comorbid diseases

Introduction

The disease caused by the SARS-Cov-2 virus, which has spread all over the world and caused a pandemic at the end of 2019, was defined as COVID-19. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) is the most common method to diagnose the disease by using some body fluids such as oropharyngeal swabs, nasopharyngeal swabs, and tracheal aspirates. Causes such as low viral load, insufficient sample, and mutant virus can cause a negative RT-PCR result. The sensitivity of RT-PCR is reported as 83–93%; so, negative RT-PCR may not indicate that the patient has not got COVID-19 [1, 2]. When RT-PCR is negative, the diagnosis of

COVID-19 can be diagnosed by other methods such as the patient's clinical condition, chest computed tomography (CT), and hematological parameters. A negative RT-PCR result can sometimes be obtained even when in the repeated testing.

Single or multiple ground-glass opacities, multifocal patchy consolidation, and/or interstitial changes with a peripheral distribution are among the chest CT findings of COVID-19. Chest CT findings for COVID-19 are categorized as the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) [3]. Various hematological changes such as high LDH, high D-dimer, and lymphopenia are also used to help the diagnosis of COVID-19.

Since there has not been a definite method for the treatment of COVID-19 yet, the mortality rate is extremely high despite the different treatments. Mortality rates of COVID-19 in China are reported as 1.4–4.61%, in Italy 11.9%, in Spain 9.0%, and in the UK 7.9% [4]. Comorbid diseases like hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), coronary artery diseases (CAD), and lung diseases affect the mortality rates. In addition, it is known that age, obesity, smoking, and malignancy affect the prognosis, too.

In our study, we **purposed** to reveal the relationship between RT-PCR results, comorbid diseases, and COVID-19 prognosis.

Materials and methods

In the study, the files of patients who had COVID-19 treatment at our hospital between March 2020 and March 2021 were analyzed retrospectively. Local ethics committee approval was obtained for the study (Number: 2020-36). Demographic data, RT-PCR status, comorbid diseases, prognosis, chest CT findings, and hematological parameters of the patients were recorded. Patients who had treatment for COVID-19 were included in the study. Some patients had positive RT-PCR and the others patients had negative RT-PCR but their hematological parameters, chest CT findings, and clinical status that were compatible with COVID-19.

Pregnant women and patients who died from a disease other than COVID-19 were excluded from the study. The patients who died > 1 month after the recovery period were also considered non-COVID-19 deaths and were excluded from the study. Comorbid diseases of the patients were classified as HT, DM, CAD, asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), psychiatric diseases, malignancy, and others.

Chest CT findings of the patients were classified according to the CO-RADS and divided into 5 groups as CO-RADS 1 to 5. CO-RADS classification modified from Prokop et al. Study [4]. Combined nasal and throat swabs were taken from all patients and analyzed by RT-PCR method (Rotor-Gene Q Real-time PCR instrument, Qiagen, Hilden, Germany). Patients were divided into two groups, as PCR negative, group 1 and RT-PCR positive, group 2. CO-RADS classifications (CO-RADS 1–5), comorbid diseases, and patient prognoses in each group were classified separately.

Statistical Analysis

The statistical Package for Social Sciences (SPSS) program (SPSS for Windows, Version 25.0, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Results were presented as a median and interquartile range for numerical data and as the frequency and percentage for categorical variables. The compatibility of numerical variables to normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used in the comparison of numerical data, and Chi-square or Fisher's Exact Test was used in the comparison of categorical data. The contribution of variables to the death was evaluated by logistic regression analysis. A value of $p < 0.05$ was considered sufficient for statistical significance.

Results

Three hundred six were male and 169 were female of the 515 patients and the mean age was 57.22 ± 19.77 . According to the CO-RADS classification, 190 of the patients were CO-RADS 1 (36.9%), 43 of them were CO-RADS 2 (8.3%), 113 of them were CO-RADS 3 (21.9%), 73 of them were CO-RADS 4 (14.2%) and 96 of them were CO-RADS 5 (18.6%). Two hundred eighty patients (54.4%) had negative RT-PCR tests and 235 patients had positive RT-PCR tests. The comorbid disease rates were 40.4% HT, 16.7% DM, 13% asthma and/or COPD, 28% CAD, 12.6% psychiatric diseases, 3.7% oncologic diseases and 18.4% the other diseases. While 40 patients (7.8%) died, 475 patients (92.2%) recovered. Most of the patients who died were found to have a negative PCR test result (30 patients, 75%) and this difference was significant in the statistical analysis based on RT-PCR status ($p = 0.006$).

A comparison of prognosis regarding the test results was shown in table 1. Moreover, evaluating the effects of comorbid diseases on prognosis, it was found that HT ($p = 0.001$), CAD ($p = 0.004$), and asthma and/or COPD ($p = 0.019$) were associated with poor prognosis. Psychiatric diseases ($p = 0.143$), DM ($p = 0.143$) and oncological diseases ($p = 0.647$) were not statistically significantly associated with prognosis.

While no statistically significant difference was found between gender and prognosis ($p = 0.478$), age affected the prognosis significantly ($Z = 6.448$, $p < 0.001$). Improved: 57, interquartile range (IQR): 32 (years); died: 79, IQR: 15,50 (years). Comparison of prognosis concerning sex and comorbidities are shown in table 2.

Additionally, it was seen that only age caused a significant difference in the model created with variables (categorical ones hypertension absent: 0, present: 1, Asthma-COPD absent: 0, present: 1, CAD absent: 0, present: 1, and age numerically) found to be effective on prognosis in paired comparisons (table 3).

Discussion

RT-PCR has been used in the diagnosis of COVID-19 since the beginning of the pandemic. However; low viral load, a mutant virus, inadequate swab samples, problems in transportation and storage of the material, and various factors related to the test kit affect the RT-PCR result. Although positive results can be obtained in some of the RT-PCR retests, they can not be obtained in any other patients. The false-negative rate in RT-PCR is reported as 1 and 30% [5, 6].

By evaluating the clinical conditions, laboratory tests, and chest CT findings of RT-PCR negative patients, COVID-19 can be diagnosed and their treatments can be planned. Some studies are reporting that chest CT is more sensitive than RT-PCR, especially in the early stage of the disease [7, 8].

CO-RADS offers a standardized assessment system that simplifies reporting with a five-point scale of suspected COVID-19 pulmonary involvement on chest CT [3]. Fu et al. examined the chest CT findings of two consecutive RT-PCR negative patients with suspected COVID-19 and emphasized that RT-PCR alone would not be sufficient to

Table 1. Comparison of prognosis regarding RT-PCR test results

	Prognosis				χ^2	p
	Improve		Died			
	n	%	n	%		
PCR Negative	250	52.6	30	75.0	7.441	0.006
PCR Positive	225	47.4	10	25.0		
CO-RAD 1	182	38.3	8	20.0	6.726	0.151
CO-RAD 2	39	8.2	4	10.0		
CO-RAD 3	100	21.1	13	32.5		
CO-RAD 4	68	14.3	5	12.5		
CO-RAD 5	86	18.1	10	25.0		
CO-RADS 1 (-)	93	19.6	7	17.5	15.564*	0.077
CO-RADS 1 (+)	89	18.7	1	2.5		
CO-RADS 2 (-)	21	4.4	4	10.0		
CO-RADS 2 (+)	18	3.8	0	0		
CO-RADS 3 (-)	63	13.3	10	25.0		
CO-RADS 3 (+)	37	7.8	3	7.5		
CO-RADS 4 (-)	37	7.8	4	10.0		
CO-RADS 4 (+)	31	6.5	1	2.5		
CO-RADS 5 (-)	36	7.6	5	12.5		
CO-RADS 5 (+)	50	10.5	5	12.5		

Notes: χ^2 — Chi-Square test value; * — Fisher's Exact test value.

Table 2. Comparison of prognosis concerning sex and comorbidities

		Prognosis				χ^2	p
		Improve		Died			
		n	%	n	%		
Sex	Man	306	64.4	28	70.0	0.504	0.478
	Woman	169	35.6	12	30.0		
Hypertension	Absent	293	61.7	14	35.0	10.911	0.001
	Present	182	38.3	26	65.0		
Diabetes Mellitus	Absent	399	84.0	30	75.0	2.148	0.143
	Present	76	16.0	10	25.0		
Asthma-COPD	Absent	418	88.0	30	75.0	5.509	0.019
	Present	57	12.0	10	25.0		
CAD	Absent	350	73.7	21	52.5	8.220	0.004
	Present	125	26.3	19	47.5		
Psychiatric diseases	Absent	418	88.0	32	80.0	2.141	0.143
	Present	57	12.0	8	20.0		
Malignancy	Absent	458	96.4	38	95.0	0.210	0.647
	Present	17	3.6	2	5.0		
Others (Additional diseases)	Absent	392	82.5	28	70.0	3.848	0.050
	Present	83	17.5	12	30.0		

Notes: χ^2 — Chi-Square test value; COPD — Chronic obstructive pulmonary disease; CAD — Coronary artery disease.

Table 3. Logistic regression outputs

	B	p	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
Hypertension (1)	-0.209	0.605	0.811	0.367	1.793
Asthma-COPD (1)	-0.482	0.243	0.617	0.275	1.387
CAD (1)	-0.248	0.523	0.780	0.365	1.669
Age	-0.076	< 0.001	0.927	0.900	0.955
Constant	7.452	0	1722.662		

Note: C.I. — Confidence interval.

rule out the disease, and emphasized the importance of evaluating chest CT and RT-PCR together [9]. Chen et al. reported that early chest CT findings may have prognostic significance in RT-PCR negative patients [10]. It has also been reported that the less pulmonary consolidation found on chest CT, the higher probability of initial negative RT-PCR results [11]. Besides the chest CT findings in the RT-PCR negative group, the patient's clinical status and blood values were also taken into consideration in our study.

Various comorbid diseases are known to affect the prognosis of COVID-19. It has been reported that 10 to 34% of COVID-19 patients have HT [12]. Meng et al. reported in their meta-analysis that HT, DM, and cardiovascular diseases are important risk factors for the development of severe COVID-19 [13]. However, some studies have reported that HT is not associated with the development and prognosis of COVID-19. Kreutz et al. reported that although HT seems to be associated with more severe disease, higher risk of acute respiratory distress syndrome, and increased mortality, there is no strong evidence showing increased sensitivity of patients with HT [14]. Although it cannot be said clearly that HT affects the prognosis negatively, HT in old ages and different comorbidities with HT can negatively affect the prognosis. Cardiovascular diseases can lead to severe COVID-19, and also COVID-19 can cause heart damage [15].

There are several studies investigating the relation between DM and COVID-19. It has been reported that the rapid normalization of hyperglycemia during COVID-19 may contribute to a better prognosis by reducing the release of inflammatory cytokines and reducing the ACE₂ binding capacity of the virus [16]. It has been reported that the presence of type 2 DM in intubated COVID-19 patients prolongs the healing process [17]. Considering that DM and HT increase body stress, cause vascular damage, and weaken immunity, it is obvious that they may play a role in the prognosis of COVID-19. Li et al. reported that patients with advanced age, hypertension, and high lactate dehydrogenase levels would need detailed observation and early intervention to prevent the potential development of severe COVID-19 [18]. The relationship of COVID-19 with coagulopathy has been demonstrated, and its association with vascular damage may worsen the prognosis of COVID-19. In our study, HT was found to be associated with poor prognosis, but no such relationship was found with DM. The stability of glucose regulation in DM patients included in our study may affect this result.

It can be said that patients with chronic respiratory diseases such as asthma and COPD have a low resistance to all respiratory viruses due to existing lung damage. In a study, including 44 672 confirmed COVID-19 patients, it was reported that chronic respiratory diseases were ranked 3rd in the mortality rate [19]. Based on this, it can be thought that controlling chronic respiratory diseases can reduce mortality and morbidity in COVID-19. In our study, similar to the literature, asthma and COPD were associated with poor prognosis.

It has been reported that the prognosis of COVID-19 is worse in patients with malignancy in some studies examining the relationship between various malignancies and COVID-19 [20, 21]. A total of 2% fatality rate was observed among the COVID-19 cases who had malignancies [22]. In patients with malignancy, the prognosis is expected to be poor because of chemotherapy, radiotherapy, and suppression of the immune system. N.M. Kuderer et al. reported that cancer patients are at high risk of mortality from COVID-19, regardless of whether they have active cancer, are receiving anticancer treatment, or both [20]. However, it should be kept in mind that conditions such as the type of malignancy, being in remission period, and having concurrent malignancies may have different effects on the prognosis. In our study, the prognosis relationship between COVID-19 and malignancies could not be determined because the number of patients with malignancy was low and the subtypes of malignancy were not determined.

There have been many studies on the effects of patients' age on COVID-19 prognosis. It has been reported that while mortality rates due to COVID-19 are extremely low between the ages of 5 and 9, this rate increases linearly over the age of 30, and reaches the highest rate in patients over the age of 65 [23]. The hospitalization time has a positive correlation with advanced age. In addition, the high rate of comorbid diseases in advanced age also contributes to poor prognosis. In our study, the mortality rate was found high in elderly patients, similar to the literature.

In many studies, it has been reported that COVID-19 is more common in men. Y. Zhao et al. reported that ACE2 expression is dominant in Asian men, which may explain the higher incidence of COVID-19 in men [24]. It's suggested that the high rate of smoking in men may explain this dominance. Similar to the literature, it was found that COVID-19 was more common in males, but no significant relationship was found between prognosis and gender in our study.

Mortality rates in RT-PCR negative patients who received COVID-19 treatment were higher than in those who were positive for RT-PCR in our study. Despite mild clinical conditions at the beginning of the disease, less mechanical ventilation, and the need for hospitalization in the intensive care unit in negative RT-PCR patients, it is reported that the mortality and hospitalization length are not different from RT-PCR positive patients [25]. The 30-day death rate of cancer patients with or without COVID-19 is poor, but the majority of deaths occur in RT-PCR-negative patients [26]. It has also been reported that patients with significant inflammatory responses in laboratory tests may have negative RT-PCR initially [27]. In some patients, the presence of the disease in the lower respiratory tract may cause negative RT-PCR, which may be associated with severe COVID-19. This situation may explain the high mortality rate in patients. RT-PCR positivity cannot be detected in some patients despite repeated RT-PCR tests, which may cause delays in treatment. It may be another reason for the high mortality rate in RT-PCR negative patients in our study. Serological tests may be recommended for this group of patients.

The limitations of our study are that the smoking status of the patients was not determined, the patients with more than one comorbidity were not evaluated as a different group and the mutant virus was not detected in groups. In addition, the small number of malignancy patients and the lack of evaluation according to the subtypes of malignancies may be other limitations of our study.

Conclusions

Even if RT-PCR is negative in the diagnosis of COVID-19 disease, RT-PCR should be repeated and a treatment plan should be applied by evaluating the hemogram values, chest CT findings, and the clinical condition of the patient.

Comorbidities of patients should be considered when planning treatment for COVID-19. Prospective studies in which patients with multiple comorbid diseases will be evaluated separately may support our study results.

As the studies on RT-PCR negative COVID-19 patients increase, the reasons for the high mortality rate in these patients may be revealed.

References

- Kim H., Hong H., Yoon S.H. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *Radiology*. 2020. 296(3). 145-55. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>.
- Li Y., Yao L., Li J., Chen L., Song Y., Cai Z. et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020. 92(7). 903-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>.
- Prokop M., vanEverdingen W., vanReesVellinga T., Quarles van Ufford H., Stöger L., Beenen L. et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-Definition and evaluation. *Radiology*. 2020. 296(2). 97-104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.
- Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116(10). 1666-87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
- Long D.R., Gombar S., Hogan C.A., Greninger A.L., O'Reilly Shah V., Bryson-Cahn C. et al. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. *MedRxiv2020:2020.05.03.20089151*. <https://doi.org/doi:10.1101/2020.05.03.20089151>.
- Arevalo-Rodriguez I., Buitrago-Garcia D., Simancas-Racines D., Zambrano-Achig P., Del Campo R., Ciapponi A. et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020. 15(12). e0242958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242958>.
- Khatami F., Saatchi M., Zadeh S.S.T., Aghamir Z.S., Shabestari A.N., Reis L.O. et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci. Rep.* 2020. 10(1). 22402. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80061-2>.
- Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020. 296(2). 115-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
- Fu Z., Tang N., Chen Y., Ma L., Wei Y., Lu Y. et al. CT features of COVID-19 patients with two consecutive negative RT-PCR tests after treatment. *Sci. Rep.* 2020. 10(1). 11548. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68509-x>.
- Chen H.J., Qiu J., Wu B., Huang T., Gao Y., Wang Z.P. et al. Early chest CT features of patients with 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: relationship to diagnosis and prognosis. *Eur. Radiol.* 2020. 30(11). 6178-85. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06978-4>.
- Chen D., Jiang X., Hong Y., Wen Z., Wei S., Peng G. et al. Can Chest CT Features distinguish patients with negative from those with positive initial RT-PCR results for Coronavirus Disease (COVID-19)? *Am. J. Roentgenol.* 2021. 216(1). 66-70. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23012>.
- Tadic M., Cuspidi C., Grassi G., Mancina G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J. Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020. 22(7). 1120-6. <https://doi.org/10.1111/jch.13925>.
- Meng M., Zhao Q., Kumar R., Bai C., Deng Y., Wan B. Impact of cardiovascular and metabolic diseases on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020. 12(22). 23409-234. <https://doi.org/10.18632/aging>.
- Kreutz R., Algharably E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A. et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116(10). 1688-99. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>.
- Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020. 109(5). 531-8. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
- Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 163. 108186. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108186>.
- Buetti N., Trimboli P., Mazzuchelli T., Lo Priore E., Balmelli C., Trkola A. et al. Diabetes mellitus is a risk factor for prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in lower respiratory tract samples of critically ill patients. *Endocrine*. 2020. 70(3). 454-60. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02465-4>.

18. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. 146(1). 110-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
19. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020. 41(2). 145-51.
20. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): A cohort study. *Lancet.* 2020. 395(10241). 1907-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
21. Yang K., Sheng Y., Huang C., Jin Y., Xiong N., Jiang K. et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020. 21(7). 904-13. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7).
22. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 323(11). 1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
23. O'Driscoll M., Ribeiro Dos Santos G., Wang L., Cummings D.A.T., Azman A.S., Paireau J. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature.* 2021. 590(7844). 140-5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>.
24. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv.* 2020.01.26.919985. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
25. Baicry F., Le Borgne P., Fabacher T., Behr M., Lemaitre E.L., Gayol P.A. et al. Patients with initial negative RT-PCR and typical imaging of COVID-19: Clinical implications. *J. Clin. Med.* 2020. 9(9). 3014. <https://doi.org/10.3390/jcm9093014>.
26. Assaad S., Avrillon V., Fournier M.L., Mastroianni B., Rusias B., Swaldz A. et al. High mortality rate in cancer patients with symptoms of COVID-19 with or without detectable SARS-COV-2 on RT-PCR. *Eur. J. Cancer.* 2020. 135. 251-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.028>.
27. Lascarrou J.B., Colin G., Le Thuaut A., Serck N., Ohana M., Sauneuf B. et al. Predictors of negative first SARS-CoV-2 RT-PCR despite final diagnosis of COVID-19 and association with outcome. *Sci. Rep.* 2021. 11(1). 2388. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82192-6>.

Received 02.08.2022

Revised 11.09.2022

Accepted 21.09.2022 ■

Information about authors

Mümtaz Taner Torun, MD, Associate Professor, Otolaryngology Department, Medical School, Bandirma Onyedi Eylül University, Bandirma, Balıkesir, Turkey; e-mail: mumtaztanerorun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5194-4234>

Dilber Yılmaz Durmaz, MD, Associate Professor, Pulmonary Diseases Department, Medical School, Bandirma Onyedi Eylül University, Bandirma, Balıkesir, Turkey; e-mail: dilberdurmaz@bandirma.edu.tr; contact phone: +90 266 738 00 22; +90 533 431 42 76; <https://orcid.org/0000-0003-0073-3506>

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

Information about funding. There was no external funding.

Ethics approval. Institutional review board approval number: 2020-36. (30/10/2020)

Authors' contribution. Mümtaz Taner Torun — review & editing, data curation, visualization, investigation, conceptualization, supervision; Dilber Yılmaz Durmaz — review & editing, data curation, visualization, investigation.

Mümtaz Taner Torun, Dilber Yılmaz Durmaz
Medical School, Bandirma Onyedi Eylül University, Bandirma, Balıkesir, Turkey

Яка причина високої смертності пацієнтів при RT-PCR-негативному COVID-19 на тлі супутніх захворювань?

Резюме. Актуальність. Пандемія COVID-19 вплинула на весь світ, однак досі не досягнуто достатнього прогресу в його діагностиці та лікуванні. Оскільки відсутній ефективний метод лікування COVID-19, рівень смертності надзвичайно високий, незважаючи на різні підходи до терапії. Рівень смертності від COVID-19 у Китаї становить 1,4–4,61 %, в Італії — 11,9 %, в Іспанії — 9,0 %, а у Великобританії — 7,9 %. Дослідження має на меті дослідити показники смертності серед пацієнтів із негативним RT-PCR COVID-19 на тлі супутніх захворювань. **Матеріали та методи.** У ретроспективне перехресне дослідження були включені пацієнти, які проходили лікування COVID-19 у клініці в період із березня 2020 року по березень 2021 року. Проведено аналіз медичної документації. **Результати.** Серед 515 пацієнтів діагностовані супутні захворювання: у 40,4 % — артеріальна гіпертензія (АГ), у 16,7 % — цукровий діабет, у 13 % — захворювання легень, у 28 % — ішемічна хвороба серця (ІХС), у 12,6 % — психічні захворювання, у 3,7 % — онкологічні захворювання та у 18,4 % — інші хвороби. Померли 40 пацієнтів (7,8 %), одужали — 475 (92,2 %). Більшість пацієнтів, які померли, мали негативний результат

ПЛР-тесту (30 пацієнтів — 75 %), і ця різниця була значущою в статистичному аналізі на основі показника негативної полімеразної ланцюгової реакції з оберненою транскрипцією — RT-PCR ($p = 0,006$). Крім того, оцінюючи вплив супутніх захворювань на прогноз, виявили, що наявність АГ ($p = 0,001$), ІХС ($p = 0,004$) й астми та/або хронічного обструктивного захворювання легень ($p = 0,019$) була пов'язана з незадовільним прогнозом. **Висновки.** Установлено, що АГ, ІХС та хвороби легень пов'язані з поганим прогнозом при COVID-19. Крім того, слід підкреслити, що показники смертності в групі пацієнтів із негативним результатом RT-PCR були вищими. Пізніше звернення до клініки та затримка лікування можуть пояснити високі показники смертності в пацієнтів із негативною полімеразною ланцюговою реакцією з оберненою транскрипцією. Оцінка симптомів, дослідження комп'ютерної томографії грудної клітки та гематологічних даних, а також ранній початок лікування можуть знизити смертність у пацієнтів із негативним результатом RT-PCR.

Ключові слова: пандемія COVID-19; смертність; цукровий діабет; супутні захворювання

УДК 66.441-002-008.9-097.3-07-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1204>Шідловський О.В.¹, Шідловський В.О.¹, Шеремет М.І.², Лазарук О.В.²¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Вибір об'єму операції при однобічному вузловому зобі з компресійним синдромом на тлі аутоімунного тиреоїдиту

Резюме. Актуальність. Проблема вибору об'єму операцій на щитоподібній залозі (ЩЗ) з приводу однобічного вузлового зоба з компресійним синдромом гостро стоїть перед хірургами. У таких випадках хірургічне лікування є абсолютно показаним. При цьому можливими варіантами об'єму операції є тиреоїдектомія і гемітиреоїдектомія. Тиреоїдектомія дозволяє ліквідувати вогнище аутоімунної агресії в організмі, але в таких випадках пацієнт приречений пожиттєво вживати препарати тироксину. **Мета роботи:** визначення показань до вибору об'єму операції у хворих на однобічний вузловий зоб з компресійним синдромом на тлі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) і прогнозування віддалених результатів хірургічного лікування. **Матеріали та методи.** Проаналізовані віддалені результати гемітиреоїдектомії у 101 жінки віком від 23 до 72 років, хворої на однобічний вузловий зоб з компресійним синдромом на фоні АІТ (ВЗАІТ). Провели аналіз, за яких об'єму частки залози, варіанта ехоструктури, рівнів у крові ТТГ, вільних тироксину і трийодтироніну, антитіл до ТПО, показників апоптозу і проліферації до операції відзначалися задовільні і незадовільні результати лікування. **Результати.** Задовільний результат відзначався у 75 хворих (перша група), у яких, за даними обстеження, через 3 роки після гемітиреоїдектомії не виявлено порушень функціонального стану ЩЗ, а, за даними УЗД, у паренхімі залишеної частки залози наявні до операції ознаки АІТ не прогресували або ж прогресували без розвитку гіпотиреозу і зміни варіанта ехографічної картини. Другу групу (незадовільний результат) становили 26 хворих, у яких через 3 роки після гемітиреоїдектомії, за даними УЗД, встановлено збільшення об'єму залишеної частки ЩЗ та прогресування аутоімунного процесу з розвитком гіпотиреозу. На задовільний результат гемітиреоїдектомії у лікуванні хворих на ВЗАІТ із компресійним синдромом можна розраховувати у випадках, коли на момент операції об'єм частки становить не більше 12,7 см³, її ехоструктура відповідає гіпоехогенному і гетерогенному та псевдомікровузловому варіантам, ТТГ не вище за 2,85 мМО/л, рівні вільних тироксину і трийодтироніну відповідно не нижче за 16,7 та 5,3 пмоль/л, показник АТ-ТПО не вище за 137 МО/мл. **Висновки.** Одним із можливих варіантів хірургічного лікування хворих на ВЗАІТ з компресійним синдромом може бути гемітиреоїдектомія за умов збереженої гормональної функції залози з помірно вираженими процесами проліферації та апоптозу і структурних змін паренхіми на рівні гіпоехогенного і гетерогенного, псевдомікровузлового ехоструктурних варіантів. Вважаємо протипоказаним застосування гемітиреоїдектомії у випадках псевдовеликовузлового і більших за тяжкість варіантів ехоструктури паренхіми щитоподібної залози незалежно від показників гормонопродуруючої функції, АТ-ТПО, проліферації та апоптозу.

Ключові слова: вузловий зоб; аутоімунний тиреоїдит; хірургічне лікування

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

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

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

For correspondence: Shidlovsky Alexander Viktorovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of General Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Freedom Square, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; contact phone + 38 (067) 370 80 04.

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

Вступ

Проблема вибору об'єму операцій на щитоподібній залозі (ЩЗ) з приводу однобічного вузлового зоба з компресійним синдромом гостро стоїть перед хірургами. У таких випадках хірургічне лікування є абсолютно показаним. При цьому можливими варіантами об'єму операції є тиреоїдектомія і гемітиреоїдектомія. Тиреоїдектомія дозволяє ліквідувати вогнище автоімунної агресії в організмі, але в таких випадках пацієнт приречений пожиттєво вживати препарати тироксину. Гемітиреоїдектомія за умови збереженої гормонопродукуючої функції залишеної частки залози дозволить уберегти хворого від необґрунтованої тиреоїдектомії і пожиттєвої замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів [1].

Спрощений підхід до вибору об'єму операції, який базується переважно на даних УЗД, залишається чи не основною причиною виконання необґрунтованих за об'ємом хірургічних втручань. Діагностика вузлуотворення на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) становить певні труднощі, які зумовлені специфічними морфологічними і структурними змінами в тканині ЩЗ [2].

Морфологічну оцінку вузла до операції можна отримати лише за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). Вважається, що точність цитологічної діагностики з допомогою ТАПБ становить близько 96,0–98,0 %. Проте на тлі АІТ точність морфологічної діагностики вузлових утворень знижується десь на 25,0 % і відповідно збільшується кількість сумнівних результатів [3]. У таких випадках підвищує точність цитологічної діагностики послідовне проведення цитоморфологічного й імуноцитохімічного досліджень на одному й тому ж мазку пункційного матеріалу [4].

Важливою ланкою діагностики є встановлення розладів регуляції клітинного циклу, зокрема проліферації і апоптозу. До їх маркерів відносять мембранні рецептори Fas і Fas-L, білки Bcl-2, ядерний генний супресор фосфопротейн p53 та антиген Ki-67 [5–8]. Як свідчать дані літератури, включення цих маркерів у діагностичний комплекс дозволяє з високою точністю оцінювати та інтерпретувати вираженість і тяжкість автоімунних процесів у тканині ЩЗ. На нашу думку, ці показники можна застосувати для вибору об'єму хірургічного лікування при однобічному вузловому зобі на тлі АІТ з компресійним синдромом — гемітиреоїдектомії чи тиреоїдектомії.

Мета роботи: визначення показань до вибору об'єму операції у хворих на однобічний вузловий зоб з компресійним синдромом на тлі автоімунного тиреоїдиту і прогнозування віддалених результатів хірургічного лікування.

Матеріали та методи

Проаналізовані віддалені результати гемітиреоїдектомії у 101 жінки віком від 23 до 72 років, хворої на однобічний вузловий зоб з компресійним синдромом на тлі АІТ (ВЗАІТ). Тривалість захворювання на АІТ становила від 7 до 22 років. Діагноз встановлювали за даними клінічної симптоматики, результатами ультразвукового, лабораторних, морфологічних та імуногістохімічних досліджень. Клінічно звертали увагу на

місцеві і загальні прояви АІТ. За даними УЗД вивчали структуру і кровопостачання ЩЗ, наявність, структуру, об'єм і локалізацію псевдо- і справжніх вузлових утворень та зміщення органів ший.

За результатами УЗД, згідно з класифікацією Г.Дж. Бескін і співавторів (2018), у дослідження включали хворих лише з першими трьома варіантами ехографічної картини: гіпоехогенним і гетерогенним, псевдомікровузловим та псевдовеликовузловим [9]. З гіпоехогенним і гетерогенним варіантом була 51 хвора, з псевдомікровузловим — 27 і з псевдовеликовузловим — 23.

Визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільних тироксину (vT_4), трийодтироніну (vT_3), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). Досліджували пунктати з вузлового утворення та паренхіми протилежної частки. У пунктатах з вузла визначали його морфологічну характеристику за класифікацією The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, а в пункційному матеріалі з паренхіми залози протилежної частки вивчали активність автоімунного процесу за показниками проліферації і апоптозу. При приготуванні мазків ТАПБ використовували розроблений в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України і запатентований метод відновлення активності антигенних детермінант, який дозволяє поєднати цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження на одному цитологічному препараті і надає можливість об'єктивної характеристики окремих клітинних елементів [4]. Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали методом напівкількісного аналізу, який розроблений О.К. Хмельницьким [10]. Імунореактивні клітини вираховували за формулою: $PPK (Fas, FasL, Bcl-2, p53) = N1/N2 \times 100 \%$, де N1 — число клітин, імунопозитивних до Fas, FasL, Bcl-2, p53 рецепторів, N2 — загальне число ядер клітин на одному квадратному міліметрі. Оцінку ІПА здійснювали за формулою: $ІПА = NKi-67/N \text{ заг.} \times 100 \%$, де NKi-67 — загальна кількість ядер, імунопозитивних до білка Ki-67, N заг. — загальна кількість ядер клітин на одному квадратному міліметрі. Для морфометричних досліджень використовували мікроскоп Bresser Bio Science Bino (Німеччина) з цифровою камерою «Нікон DS-Філь» та персональний комп'ютер з встановленим програмним забезпеченням NIS-Elements F 3.2.

При плануванні можливості виконання гемітиреоїдектомії у хворих на ВЗАІТ з компресійним синдромом брали до уваги результати ультрасонографії (ехоструктура, об'єм залози і частки без вузла), показники гормональної функції ЩЗ і АТ-ТПО, маркерів апоптозу та проліферації, дані цитологічних досліджень.

Усім хворим виконана операція гемітиреоїдектомії за загальноприйнятою методикою. Під час операції проводили гістологічне експрес-дослідження вузлових утворень. Розбіжностей результатів гістологічного експрес-дослідження та дослідження пункційного матеріалу не було.

Віддалені результати хірургічного лікування (гемітиреоїдектомії) оцінювали через три роки після операції за клінічними даними, результатами УЗД (розміри,

ехоструктура і об'єм залишеної частки залози), показниками рівнів гормонів (ТТГ, $вТ_4$, $вТ_3$), АТ-ТПО, активності процесів проліферації та апоптозу. Вивчали, при яких досліджуваних показниках на момент включення пацієнтів у програму дослідження після хірургічного лікування відзначалося прогресування АІТ у залишеній частці залози з розвитком гіпотиреозу, що спричинило незадовільний результат лікування.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам (протокол № 58 від 29 квітня 2020 року).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft® Office Excel та програмою для статистичного обчислення BioStat. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати

За віддаленими результатами хірургічного лікування однобічного вузлового зоба з компресійним синдромом на тлі АІТ виділили дві групи обстежених хворих.

Пацієнти першої групи (задовільний результат) — це 75 хворих, у яких через 3 роки після гемітиреоїдектомії визначався еутиреоз, а, за даними УЗД, у паренхімі залишеної частки залози наявні до операції ознаки

АІТ не прогресували або ж прогресували без розвитку гіпотиреозу і зміни варіанта ехоструктури паренхіми залози.

Другу групу (незадовільний результат) становили 26 хворих, у яких через 3 роки після гемітиреоїдектомії визначався гіпотиреоз, а також, за даними УЗД, встановлено погіршення ехоструктури залишеної частки ЩЗ у межах одного ехоструктурного варіанта або ж з розвитком більш тяжкого варіанта. У трьох випадках прогресування аутоімунного процесу супроводжувалось зміною ехоструктурного варіанта з псевдовеликовузлового на виражено гіпоехогенний (табл. 1). Для компенсації гіпотиреозу хворі отримували замісну терапію препаратами тироксину в дозах від 50 до 150 мкг на добу.

Дані, наведені в табл. 1, свідчать про те, що при гіпоехогенному і гетерогенному варіанті ехоструктурної картини в ЩЗ не було незадовільних результатів лікування. У разі псевдомікровузлового варіанта у 6 (22,2 %) випадках із 27 встановлений незадовільний результат лікування, який проявлявся прогресуванням АІТ і розвитком гіпотиреозу. Подібна клінічна ситуація спостерігалася у 17 (73,9 %) із 23 хворих з псевдовеликовузловим варіантом УЗ-змін у ЩЗ.

Проведені дослідження дозволили встановити, що в групі хворих із задовільним результатом об'єм залишеної частки залози вірогідно не відрізнявся від початкових показників, а її функція визначалась у межах еутиреозу.

Таблиця 1. Віддалені результати лікування залежно від варіантів ехоструктури в залишеній частці щитоподібної залози до операції

Варіанти ехографічної картини до хірургічного лікування	Результати лікування	
	Задовільний	Незадовільний
Гіпоехогенний і гетерогенний (n = 51)	51	0
Псевдомікровузловий (n = 27)	21	6
Псевдовеликовузловий (n = 23)	3	17
Виражено гіпоехогенний	0	3
Усього, n = 101	75	26

Таблиця 2. Порівняльна оцінка об'єму частки, функціонального стану щитоподібної залози та рівня АТ-ТПО залежно від результатів лікування

Досліджувані показники	Значення досліджуваних показників залежно від результатів лікування			
	Задовільний (n = 75)		Незадовільний (n = 26)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
Об'єм неураженої вузлом частки ЩЗ, см ³	9,77 ± 0,27	10,28 ± 0,13 < 0,5 ²	10,82 ± 0,21 < 0,01 ¹	20,86 ± 1,17 < 0,01 ²
ТТГ, мМО/л	2,35 ± 0,19	2,63 ± 0,17 < 0,5 ²	3,27 ± 0,33 < 0,01 ¹	3,92 ± 0,25 < 0,5 ²
$вТ_4$, пмоль/л	19,38 ± 0,37	18,02 ± 0,18 < 0,5 ²	15,24 ± 0,31 < 0,01 ¹	16,52 ± 0,25 < 0,01 ²
$вТ_3$, пмоль/л	5,91 ± 0,31	6,12 ± 0,18 < 0,5 ²	4,51 ± 0,29 < 0,5 ¹	4,46 ± 0,34 < 0,5 ²
АТ-ТПО, МО/мл	73,21 ± 0,19	74,45 ± 0,56 < 0,5 ²	14,44 ± 1,15 < 0,01 ¹	215,68 ± 1,88 < 0,01 ²

Примітки: ¹ — порівняння між групами до лікування; ² — у групах хворих після хірургічного лікування, порівняння з даними до лікування.

Таблиця 3. Порівняльна оцінка показників маркерів проліферації та апоптозу у залишеній частці залози пацієнтів із задовільним і незадовільним результатами лікування

Показник	Задовільний результат (n = 75)		Незадовільний результат (n = 26)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
ІПА Ki-67, %	8,45 ± 0,22	8,85 ± 0,23	10,91 ± 0,24 ²	11,82 ± 0,19 ¹
ІПК FasL, %	41,71 ± 0,19	42,63 ± 0,19	56,17 ± 0,76 ²	64,26 ± 0,98 ¹
ІПК Bcl-2, %	86,71 ± 0,38	88,12 ± 0,27	93,33 ± 0,85 ²	97,41 ± 0,86 ¹
ІПК p53, %	66,63 ± 0,25	65,19 ± 0,29	54,72 ± 0,61 ²	48,14 ± 1,19 ¹
ІПК Fas, %	53,11 ± 0,57	51,83 ± 0,47	41,16 ± 0,54 ²	38,13 ± 0,63 ¹

Примітки: ¹ — вірогідність різниці в групі між показниками до та після операції (< 0,01); ² — вірогідність різниці показників до операції між групами із задовільним і незадовільним результатами лікування (< 0,01).

Таблиця 4. Показники функції залози і АТ-ТПО до хірургічного лікування у хворих з різними варіантами ехографічної картини

Варіанти ехографічної картини	Показники функції залози			АТ-ТПО (МО/мл)
	ТТГ (мМО/л)	вТ ₄ (пмоль/л)	вТ ₃ (пмоль/л)	
Гіпоехогенний і гетерогенний (51)	2,42 ± 0,12	19,07 ± 0,11	6,32 ± 0,13	108,90 ± 5,38
Псевдомікровузловий (27)	2,97 ± 0,39	17,04 ± 0,17 ¹	5,93 ± 0,12 ¹	123,90 ± 8,38 ¹
Псевдовеликовузловий (23)	3,62 ± 0,43 ¹	16,14 ± 0,16 ¹	5,27 ± 0,17 ¹	149,90 ± 12,54 ¹

Примітка: ¹ — зміни вірогідні порівняно з показниками у хворих з гіпоехогенним і гетерогенним варіантом ехоструктури залози (< 0,01).

Таблиця 5. Показники проліферації та апоптозу до хірургічного лікування у хворих з різними варіантами ехоструктурних змін у залозі

Варіанти ехоструктури залози	Показники проліферації та апоптозу				
	ІПА Ki-67	ІПК FasL	ІПК Bcl-2	ІПК p53	ІПК Fas
Гіпоехогенний і гетерогенний (51)	7,91 ± 0,22	40,18 ± 0,16	85,32 ± 0,14	68,71 ± 0,12	53,98 ± 0,14
Псевдомікровузловий (27)	8,42 ± 0,34	42,93 ± 0,43 ¹	86,32 ± 0,37 ¹	65,93 ± 0,48 ¹	48,73 ± 0,63 ¹
Псевдовеликовузловий (23)	9,27 ± 0,41 ¹	43,27 ± 0,48 ¹	89,72 ± 0,51 ¹	63,61 ± 0,55 ¹	45,31 ± 0,52 ¹

Примітка: ¹ — зміни вірогідні порівняно з показниками у хворих з гіпоехогенним і гетерогенним варіантом ехографічної картини (< 0,01).

Таблиця 6. Досліджувані показники для вибору гемітиреоїдектомії і прогнозування задовільного результату лікування ВЗАІТ

Досліджувані показники	Граничні значення показників прогнозування задовільного результату
Об'єм неураженої вузлом частки ЩЗ (см ³)	< 12,7
ТТГ, мМО/л	< 2,85
вТ ₄ , пмоль/л	> 16,7
вТ ₃ , пмоль/л	> 5,3
АТ-ТПО, МО/мл	< 137
ІПА Ki-67, %	< 8,6
ІПК FasL, %	< 43,1
ІПК Bcl-2, %	< 87,2
ІПК p53, %	> 64,6
ІПК Fas, %	> 47,3
Варіант ехоструктури залози	Гіпоехогенний і гетерогенний, псевдомікровузловий

У випадках із незадовільним результатом у 18 із 26 хворих об'єм частки залози збільшився на 15–47 % порівняно з початковими даними. Показники рівня гормонів на необхідній дозі замісної терапії перебували у межах референтних значень. Рівень АТ-ТПО в обох групах хворих був підвищеним. Лише у разі незадовільних результатів він був вірогідно вищим, ніж у групі хворих із задовільним результатом лікування (табл. 2).

Порівняльна оцінка показників маркерів проліферації та апоптозу до операції між групами із задовільним і незадовільним результатами лікування показала пригнічення активності апоптотичних процесів на тлі вираженої активації процесів проліферації. У пацієнтів з незадовільним результатом процес проявлявся вірогідно вищими показниками ІПА Ki-67, ІПК FasL, ІПК Bcl-2 та нижчими — ІПК Fas і ІПК p53. Ці дані дозволяють вважати, що у пацієнтів цієї групи впродовж терміну спостереження після хірургічного лікування прогресували проліферативні процеси в тиреоїдній паренхімі, які спричинили погіршення ехоструктури залози і розвиток гіпотиреозу (табл. 3).

Наступним етапом дослідження було встановлення взаємозв'язку між віддаленими результатами лікуван-

ня, варіантами ехоструктури паренхіми залози, показниками гормональної функції, АТ-ТПО, проліферації та апоптозу (табл. 4, 5).

Обговорення

Отримані результати проведеного порівняльного аналізу досліджуваних показників при задовільних і незадовільних результатах лікування вказують на те, що з погіршенням ехоструктури залози її гормонопродукуюча функція знижується, підвищується рівень АТ-ТПО, зростає активність проліферативних процесів і пригнічується апоптоз.

Результати проведених досліджень дають підстави пропонувати орієнтовні показники об'єму ЩЗ, її функції, АТ-ТПО, активності процесів проліферації і апоптозу, варіантів ехоструктури залози для вибору операції гемітиреоїдектомії і прогнозування задовільних наслідків лікування (табл. 6).

Розглядаючи псевдомікровузловий варіант ехоструктури, слід відзначити, що при цьому варіанті було 6 (22,2 %) хворих з незадовільним результатом лікування у випадках, коли об'єм частки без вузла перевищував 13,5 см³, АТ-ТПО — понад 150 МО/мл, ТТГ визначався на рівні понад 3 мМО/л, активність ІПА Кі-67 та ПРК ВсІ-2 була більшою і становила відповідно 10,5 та 89,1 %, а ПРК р53 — менше ніж 60,2 %.

Отже, при виборі операції гемітиреоїдектомії при цьому варіанті ехоструктурних змін у частці залози потрібно особливу увагу звертати на показники об'єму частки, рівнів ТТГ та АТ-ТПО, активності процесів проліферації та апоптозу. При встановленні невідповідності значенням рекомендованих показників слід виконувати тиреоїдектомію.

Проведені дослідження вказують на те, що застосовані нами показники для вибору об'єму операції дозволяють розмежувати показання до тиреоїдектомії чи гемітиреоїдектомії у хірургічному лікуванні хворих на ВЗАІТ з компресійним синдромом.

Разом з цим вважаємо за доцільне наголосити на тому, що висновки цієї роботи базуються на результатах короткотривалих спостережень і не можуть бути рекомендовані для широкого впровадження в клінічну практику.

Висновки

Одним із можливих варіантів хірургічного лікування хворих на ВЗАІТ з компресійним синдромом може бути гемітиреоїдектомія за умов збереженої гормональної функції залози з помірно вираженими процесами проліферації та апоптозу і структурних змін паренхіми на рівні гіпоехогенного і гетерогенного та псевдомікровузлового ехоструктурних варіантів.

Вважаємо протипоказаним застосування гемітиреоїдектомії у випадках псевдовеликовузлового і більших за тяжкістю варіантів ехоструктури паренхіми щитоподібної залози незалежно від показників гормонопродукуючої функції, АТ-ТПО, проліферації та апоптозу.

Етичне схвалення. Усі процедури проведеного дослідження із залученням пацієнтів відповідали етичним

стандартам керівництв з клінічної практики та вимогам Гельсінської декларації (1964) з поправками. Пацієнти або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди на лікування та проведення всіх необхідних діагностичних процедур.

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Шідловський В.О. — дизайн, методологія, обробка матеріалу, написання та редагування тексту; Шідловський О.В. — обстеження хворих; Шеремет М.І., Лазарук О.В. — обробка матеріалу, написання та редагування тексту.

Список літератури

1. Sheremet M., Shidlovskiy V., Tkachuk N., Shidlovskiy O., Gyrla Y., Bilookyi O. Prognosis of remote results of surgical treatment of nodular endemic goiter with autoimmune thyroiditis. *Acta Medica Leopoliensia*. 2019. 25(1). 8–16. <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.008>.
2. Lima P.C., Moura Neto A., Tambascia M.A., Zantut Wittmann D.E. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases. *ISRN Endocrinol*. 2013. 2013. 673146. doi: 10.1155/2013/673146. PMID: 23762596; PMCID: PMC3677643.
3. Muzza M., Degl'Innocenti D., Colombo C., Perrino M., Ravasi E., Rossi S., Cirello V., Beck-Peccoz P., Borrello M.G., Fugazzola L. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2010. 72(5). 702–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03699.x. PMID: 20447069.
4. Pat. No 23098 A UA МПК6 G01N33/50. The method of preparation of morphological preparations for immunocytochemical research. Bozhok Y.M., Tavokina L.V., Abramenko I.V., Belous N.I.; published 30.06.98, Bull. No. 3 (in Ukrainian).
5. Zhou Y., Jiang H.G., Lu N., Lu B.H., Chen ZH. Expression of ki67 in papillary thyroid microcarcinoma and its clinical significance. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015. 16(4). 1605–8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.4.1605. PMID: 25743839.
6. Choudhury M., Singh S., Agarwal S. Diagnostic utility of Ki67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule — a cytohistological and radionuclide scintigraphic study. *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2011. 54(3). 472–5. doi: 10.4103/0377-4929.85077. PMID: 21934205.
7. Pujani M., Arora B., Pujani M., Singh S.K., Tejwani N. Role of Ki-67 as a proliferative marker in lesions of thyroid. *Indian J. Cancer*. 2010. 47(3). 304–7. doi: 10.4103/0019-509X.64727. PMID: 20587907.
8. Sheremet M.I., Shidlovskyy V.O., Sydoruk L.P. Assessment of proliferation and apoptosis markers in patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. 6(1). 179–188. DOI: 10.5281/zenodo.45327.
9. Langer J.E. Sonography of the Thyroid. *Radiol. Clin. North Am*. 2019. 57(3). 469–483. doi: 10.1016/j.rcl.2019.01.001.
10. Khmelniisky O.K. Cytological and histological diagnosis of thyroid diseases: a guide. SPb.: SOTIS, 2002. 286 p. (in Russian).

Отримано/Received 23.06.2022

Рецензовано/Revised 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2022 ■

Information about authors

Olexandr Shidlovskiy, MD, PhD, Professor of the General Surgery Department, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5049-7404>.

Viktor Shidlovskiy, MD, PhD, Professor of the Department of Surgery 1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after Professor L.Ya. Kovalchuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: shidlovskyvo@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8869-5780>.

Michael Sheremet, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery Department 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: Mihayl71@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3320-2421>.

Oleksandr Lazaruk, MD, PhD, Pathological Anatomy Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: lazaruskov@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-2924-4792>.

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

Authors' contribution. A.V. Shidlovskiy — design, methodology, material processing, writing and editing the text; V.A. Shidlovskiy — examination of patients; M.I. Sheremet, A.V. Lazaruk — material processing, writing and editing the text.

A.V. Shidlovskiy¹, V.A. Shidlovskiy¹, M.I. Sheremet², A.V. Lazaruk²

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Surgical treatment of unilateral nodal goiter with compression syndrome in patients with autoimmune thyroiditis

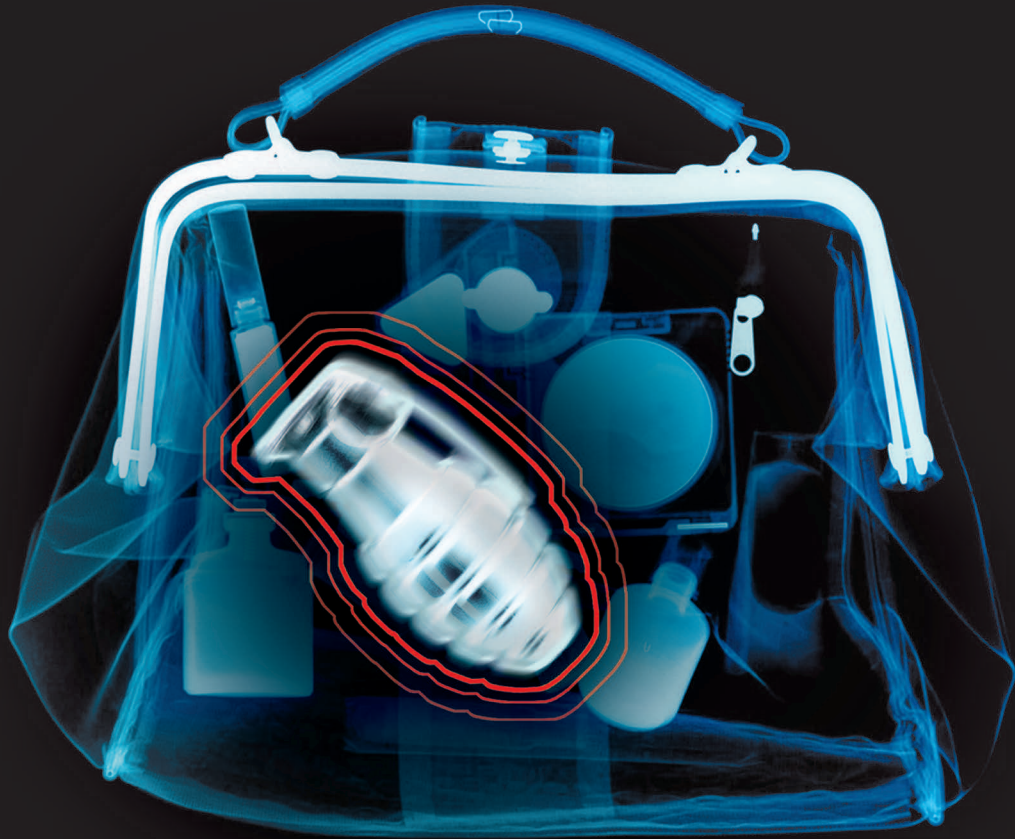
Abstract. Background. The problem of choosing the extent of surgeries on the thyroid gland for unilateral nodular goiter with compression syndrome is of concern for surgeons. In such cases, surgical treatment is absolutely indicated, and the possible variants of the extent of the operation are thyroidectomy and hemithyroidectomy. Thyroidectomy allows eliminating the focus of autoimmune aggression in the body, but in such cases, a patient should use thyroxine drugs for life. The purpose was to determine the indications for the choice of the extent of surgery in patients with unilateral nodular goiter and compression syndrome against the background of autoimmune thyroiditis (AIT) and to predict long-term results of surgical treatment. **Materials and methods.** The long-term outcomes of hemithyroidectomy were analyzed in 101 women aged 23 to 72 years with unilateral nodular goiter on the background of AIT and compression syndrome. We have analyzed the volume of the gland, echostructure variant, blood levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine and triiodothyronine, thyroid peroxidase (TPO) antibodies, apoptosis and proliferation indicators before surgery in which treatment results were satisfactory and unsatisfactory. **Results.** Satisfactory result was revealed in 75 patients (group 1). According to the survey, they had no violations of the thyroid functional state 3 years after hemithyroidectomy, and, according to the ultrasound, in the parenchyma of the remaining lobe of the gland, the signs of AIT present before the surgery did not progress or progressed without hypothyroidism and changed ultra-

sound picture. The second group (unsatisfactory result) consisted of 26 patients who 3 years after hemithyroidectomy had an increase in the volume of the remaining thyroid gland and the progression of autoimmune process with the development of hypothyroidism on ultrasound. A satisfactory result of hemithyroidectomy in patients with unilateral nodular goiter on the background of AIT with compression syndrome can be expected in cases where at the time of surgery, the volume of the lobe is not more than 12.7 cm³, the echostructure is hypoechoic, heterogeneous and pseudomicronodular, TSH is not more than 2.85 mIU/l, levels of free thyroxine and triiodothyronine are not lower than 16.7 and 5.3 pmol/l, respectively, TPO antibodies are not higher than 137 IU/ml. **Conclusions.** One of the possible options for surgical treatment of patients with unilateral nodular goiter on the background of AIT with compression syndrome may be hemithyroidectomy in conditions of preserved hormonal function of the gland with moderate processes of proliferation and apoptosis, structural changes in the parenchyma at the level of hypoechoic and heterogeneous, pseudomicronodular echostructural variants. We consider it contraindicated to use hemithyroidectomy in cases of pseudomacronodular and more severe variants of the echostructure of the thyroid parenchyma, regardless of the indicators of hormone-producing function, TPO antibodies, proliferation and apoptosis.

Keywords: nodular goiter; autoimmune thyroiditis; surgical treatment

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



УДК 616.44-08:614.87

Камінський О.В.

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

Чи достатньо використовувати монотерапію препаратами йоду для лікування захворювань щитоподібної залози?

Резюме. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є дуже поширеними серед мешканців усіх країн, а їх кількість постійно зростає. У цьому винна не тільки генетична схильність, перш за все впливають чинники зовнішнього середовища, особливо йодний дефіцит. Чи можемо застосовувати препарати йоду при лікуванні вузлового зоба? Відповідь дає Американська тиреоїдна асоціація, що у 2016 році опублікувала настанову, у якій у рекомендації № 26 визначила: «Пацієнти з доброякісними, твердими і переважно твердими вузлами повинні споживати адекватну кількість йоду. У разі, якщо передбачається або доведено неадекватне надходження цього мікроелементу, рекомендується застосувати добавки, які містять 150 мкг йоду». Збільшення доз йоду з лікувальною метою до 350 мкг/день при вузловому зобі спрямоване на боротьбу з резистентністю до йоду через стимулювання синтезу натрій-йод-симпортера, підвищує ефективність терапії в довгостроковому періоді, а додавання селену 75–100 мкг/день забезпечує безпечність і дієвість. З метою прискорення процесів апоптозу в клітинах аденоми нам потрібні додаткові лікувальні засоби. До таких засобів можливо віднести препарат стандартизованого екстракту кореня перстачу білого. Його застосування в дозі 600 мг/день протягом тривалого часу (понад 6–12 місяців) є безпечним і ефективним у лікуванні тиреоїдної патології.

Ключові слова: йод; щитоподібна залоза; йодний дефіцит

Вступ

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є дуже поширеними серед мешканців усіх країн, а їхня кількість постійно продовжує зростати. У цьому винна не тільки генетична схильність, але й чинники зовнішнього середовища, особливо йодний дефіцит. Загальна хімізація, забруднення навколишнього простору, наслідки аварії на ЧАЕС, паління тютюну значно впливають на стан і захворювання ЩЗ у населення. Сьогодні відомо, що навіть коронавірусна інфекція COVID-19 сприяла збільшенню захворюваності на автоімунні захворювання ЩЗ, в індійських дослідженнях відмічають статистично вірогідне їх зростання на 25–30 %.

За останні 100 років більшість країн світу поборолі йодний дефіцит завдяки національним програмам боротьби з ним. На жаль, Україна не стала боротися із

цією проблемою, що обумовлює значну поширеність йододефіцитних станів в усіх верствах нашого населення. Нестача йоду не тільки призводить до тиреоїдної патології (вузловий і дифузний зоб, гіпотиреоз і гіпертиреоз), але й впливає і на розумові здібності, тобто на рівень інтелекту, навіть в умовах легкого дефіциту, кількість випадків безпліддя і викиднів, зростання вартості лікування наслідків нестачі йоду, взагалі знижує якість і тривалість життя.

Нещодавні дослідження жінок, які не могли завагітніти, показали, що за наявності ідіопатичного безпліддя [1], яке визначається як відсутність зачаття в пари після одного року регулярного незахищеного сексу за відсутності ідентифікованої причини безпліддя у будь-якого з партнерів, жінки з концентраціями йоду в діапазоні від помірного до тяжкого дефіциту мають значно більший час до вагітності (12 місяців або довше)

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

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

Для кореспонденції: Камінський Олександр Валентинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна, e-mail: endocriner@gmail.com

For correspondence: Oleksiy V. Kaminskyi, Doctor of Medical Sciences, State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Illienka st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com

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

та зниження загальної репродуктивної здатності [2]. Додавання йоду таким пацієнтам сприяло вагітності в 60 % жінок упродовж найближчих 6–12 місяців.

Адекватне забезпечення йодом протягом років є заporукою надмірного накопичення ЩЗ радіоактивного йоду під час техногенних радіаційних аварій або при застосуванні атомної зброї, при яких викиди завжди, без винятків, містять велику кількість ізотопів йоду. Застосування аварійних блокуючих доз йоду (125–130 мг, що в 1000 разів більше за профілактичні дози) може мати значні ризики для певних категорій осіб, особливо за наявності патології нирок або ЩЗ, серця (аритмії), у алергіків, а також не має проводитися в осіб віком від 40 років. Тому єдиним безпечним шляхом зниження ризиків надмірного накопичення йоду під час радіаційних інцидентів є довгострокове щоденне вживання фізіологічних доз йоду, що ліквідує ефект «голодної» ЩЗ, здатної накопичувати надмірні дози ізотопів. Нормалізація щоденного поглинання йоду призводить до збереження здоров'я тиреоїдної, нервової, статевої та інших систем.

Боротьба з нестачею йоду не є дорогою або складною, але вона повинна проводитися постійно і щодня, тому що йод не може надовго накопичуватись, швидко виводиться, він екскретується майже весь за 3 дні. Саме за цієї причини ВООЗ та інші наукові організації, такі як Американська тиреоїдна асоціація (АТА), не рекомендують використовувати визначення йоду в сечі як індивідуальний маркер йодного дефіциту, який є суто науковим показником для епідеміологічних (групових) досліджень, коли дослідники ставлять за мету визначити вміст йоду в сотнях-тисячах зразків одночасно. Для індивідуальної діагностики йодної нестачі рекомендують використовувати визначення тиреоглобуліну в крові, норма — нижче за 10 нг/мл, що є метою для ефективного поповнення. Маючи підвищений рівень тиреоглобуліну, про що свідчить наявність легкого (10–19 нг/мл), помірного (20–39 нг/мл) або важкого (понад 40 нг/мл) йодного дефіциту, необхідно тривалий час (роками) приймати йодовмісні пігулки в рекомендованих ВООЗ дозах (150 мкг/день дорослим, табл. 1) з метою поступового зниження концентрації тиреоглобуліну до нормальних значень, а потім підтримувати її нормальний рівень і періодично проводити контроль (раз на 6–12 місяців).

В Україні до регіонів з тяжким дефіцитом йоду і максимальними ризиками розвитку йододефіцитних захворювань традиційно відносять Волинську, Закарпатську, Івано-Франківську, Львівську, Рівненську, Тернопільську й Чернівецьку області. На інших територіях України, включно з Київською, Харківською, Полтавською, Одеською, Дніпровською областю, повсюдно існує легкий або помірний (середній) йодний дефіцит, але це не виключає наявності індивідуальних випадків важкого дефіциту. За оцінками ВООЗ, кожний українець вживає близько 90 мкг йоду щоденно протягом року замість 150 мкг, які є рекомендованими. Слід враховувати, що навіть легкий йодний дефіцит призводить до низки тяжких наслідків, у тому числі до вузлового зоба, а таких регіонів значно більше, ніж територій з тяжким дефіцитом.

Профілактика йодного дефіциту однакова для всіх країн і може бути масовою (йодизація продуктів харчування йодованою сіллю, включно з молоком і м'ясом через корми для худоби), груповою (у групах ризику діти, підлітки, вагітні й жінки, які годують груддю, вони всі повинні вживати дозовані препарати йоду) або індивідуальною (за бажанням пацієнта, включно з харчовими домішками, у тому числі рослинного походження). Однак у регіонах, де є йодний дефіцит, до яких належить саме Україна, профілактичне вживання йоду має бути запроваджено за критеріями ВООЗ серед 90 % домогосподарств, що повинне призвести в подальшому до подолання його дефіциту. Тобто кожний розсудливий українець, який хоче зберегти здоров'я, щодня має вживати йодовмісні харчові продукти. Лише 33 % українців щоденно використовують йодовану сіль і близько 10–15 % — йодовмісні пігулки, у тому числі рослинного походження, протягом всього року.

У травні 2021 року Iodine Global Network опубліковані нові зведені дані [5] епідеміологічних досліджень щодо забезпечення йодом населення різних країн світу за йодурією (табл. 2). Найгіршою забезпеченість виявилася в Україні, Німеччині й Естонії.

Термін «йододефіцитні розлади» (ЙДР) охоплює широкий спектр проблем від субклінічного гіпотиреозу до ендемічного кретинізму, зниження фертильності й порушення розвитку плода, зокрема зниження ко-

Таблиця 1. Рекомендації щодо необхідних фізіологічних доз йоду для потреб здорового організму

Категорія населення	Організація, що рекомендує/вікова група	Вживання йоду, мкг/добу
Дорослі	Американська тиреоїдна асоціація	150
	Європейська тиреоїдна асоціація	150
	ВООЗ* (> 12 років)	150
Вагітні	ВООЗ*	250
Жінки, які годують груддю	ВООЗ*	250
Діти	ВООЗ* 0–59 місяців	90
	ВООЗ* 6–12 років	120

Примітка: * — ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІДД, 2007 [3, 4].

Таблиця 2. Середньодобова кількість йоду, що отримує населення різних країн

Країна	Вікова група	Медіана йодурії, мкг/л
Україна	Діти	50
	Підлітки	60
	Дорослі	90
Австралія		175
Австрія		111
Білорусь		191
Велика Британія		166
Данія		145
Естонія		65
Італія		118
Канада		189
Китай		200
Молдова		136
Німеччина		89
Польща		112
Республіка Корея		449
США		190
Чехія		163
Франція		136
Японія		265

Примітка: * — *Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on school-age children (SAC)*. Доступ: https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf.

ефіцієнту інтелекту (IQ), ексцеси, пов'язані з абортми, мертвонародженнями й уродженими аномаліями (табл. 3).

Навіть легкий або помірний (середній) йододефіцит може погіршити когнітивну (пізнавальну) функцію в будь-якому віці, що продовжує впливати на

велику популяцію українців і, як показують окремі дослідження, обумовлює зниження бальної оцінки IQ і порушення шкільного й студентського навчання, а також багато інших розладів здоров'я. Йододефіцит залишається основною глобальною загрозою здоров'ю і розвитку, оскільки він є найпоширенішою причиною психічних розладів, яким можна запобігти в усьому світі [6]. Особливо вразливі до нього вагітні жінки й маленькі діти.

Будь-яку патологію ми можемо подолати або контролювати лише за рахунок усунення причини, що призвела до неї. З йодним дефіцитом усе простіше: нестача йоду ліквідується завдяки відновленню надходження йоду до організму. Для цього використовується вже не тільки йодована сіль, але й дозовані препарати йоду в дозах, рекомендованих ВООЗ: 150 мкг на день (можливо використовувати 200 мкг/день), а в США, де поборили йодний дефіцит, дозволено широко використовувати домішки рослинного походження, що містять 350 мкг. Оптимізація споживання йоду населенням є важливою складовою профілактичної медичної допомоги для зниження поширеності захворювань ЩЗ. Йод не можна накопичити, його більша частина виводиться з організму за 3 доби. Це потребує щоденного поповнення. Запровадження йодування солі в щоденному харчуванні є безпечним, може доповнюватися застосуванням дозованих препаратів йоду (пігулок) і похідними рослинного походження, однак, за визначенням АТА, морські водорості не є надійними джерелами йоду. Наводимо безпечні дози сумарного добового вживання протягом року за рекомендаціями ВООЗ, Європи, деяких країн (табл. 4).

Йодний дефіцит змінює співвідношення активних лівообертальних форм тироксину й трийодтироніну на біологічно неактивні правообертальні, що є основою розвитку як субклінічного гіпотиреозу, так і пухлинних захворювань ЩЗ (вузлового зоба, фолікулярного раку). Нестача селену й вітаміну-гормону D викликає дисфункцію імунної системи й сприяє активації генетично детермінованої аутоімунної патології, наприклад аутоімунного тиреоїдиту або тиреотоксикозу, час-

Таблиця 3. Йододефіцитні розлади

Період життя	Потенційні порушення	
Плід	— Мимовільні аборти; — мертвонародження; — підвищена перинатальна смертність;	— аномалії розвитку; — ендемічний кретинізм; — шизофренія (реалізована в дорослому віці; +75 %)
Новонароджені	— Гіпотиреоз (явний або субклінічний); — неонатальний зоб; — косоокість;	— глухота; — вади серця; — вади розвитку нервової системи
Діти та підлітки	— Ендемічний зоб; — вузловий зоб; — гіпотиреоз (субклінічний); — порушення фізичного і статевого розвитку; — низькорослість;	— підвищення загальної захворюваності; — порушення розумового розвитку; — зниження пізнавальної функції (когнітивний дисонанс)
Дорослі	— Зоб; — вузловий зоб; — гіпотиреоз (субклінічний); — гіпертиреоз;	— токсична аденома ЩЗ; — зниження інтелекту; — зниження репродуктивної функції

Таблиця 4. Безпечні дози сумарного добового вживання йоду протягом року

	Країна	Добова сумарна щоденна доза йоду, мкг
Населення	Європа	До 500
	ВООЗ	До 1000
	США	До 1000
	Для вагітних жінок (США)	До 500
	Японія	До 1500
	Австралія	До 2000

Примітка: * — ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІДД, 2007 [3, 4].

тота яких завжди вища в дефіцитних регіонах. Знаючи ці закономірності, можна впливати на профілактику цих захворювань і на саму патологію, яка вже розвинулась у пацієнтів, для блокування її прогресування.

Питання ось у чому: що робити тим пацієнтам, у яких вже є клінічні ознаки йододефіцитних порушень (табл. 3)? Наприклад, за наявності вузлового зоба або тиреотоксикозу (гіпертиреозу). Чи можемо застосувати препарати йоду при лікуванні вузлового зоба? Відповідь дає АТА, що у 2016 році опублікувала свою настанову, у якій у рекомендації № 26 визначила [7]: «Пацієнти з доброякісними, твердими або переважно твердими вузлами повинні споживати адекватну кількість йоду. У разі, якщо передбачається або доведено неадекватне надходження цього мікроелементу, рекомендується застосувати добавки, які містять 150 мкг йоду». Ця рекомендація чітко показує, що вузловий (або багатовузловий) зоб пов'язаний з нестачею йоду, навіть у США, де йододефіцит ефективно поборений, а авторитетна американська організація, до складу якої входять багато відомих експертів, радить застосувати для лікування й контролю захворювання саме препарати йоду. Дійсно, сьогодні накопичені наукові свідчення про значну користь застосування йоду для профілактики й терапії вузлового зоба [8]. Прийом добавок йоду в контексті вузлового зоба давно є досить популярним підходом у таких європейських країнах, як Німеччина, Італія, Швейцарія, та низці інших, тобто там, де спостерігається найгірша ситуація з йодним дефіцитом.

Наявні дані свідчать про те, що дефіцит йоду є фактором ризику раку ЩЗ, зокрема папілярної форми [9], особливо фолікулярного раку ЩЗ і, можливо, анапластичного раку. У недавньому огляді зроблено висновок, що [9]: а) існують узгоджені дані, що свідчать про збільшення частоти раку ЩЗ (переважно фолікулярного) із дефіцитом йоду; б) існує вірогідний механізм (хронічна стимуляція ТТГ, спричинена дефіцитом йоду); в) є узгоджені дані до і після досліджень йодної профілактики, що показують зменшення фолікулярного раку ЩЗ та анапластичного раку; г) існує непрямої зв'язок між змінами споживання йоду і смертністю від раку ЩЗ за десятиліття з 2000 по 2010 рр.; г) дослідження при розтині прихованого раку ЩЗ демонструють більш високі показники мікрокарцином при меншому споживанні йоду; д) дослідження «випадок — контроль» свідчать про нижчий ризик розвитку раку ЩЗ

при більш високому загальному споживанні йоду [9]. Схоже, що прогноз раку ЩЗ значно покращується після прийому йоду через зсув у бік диференційованих його форм, які діагностуються на більш ранніх стадіях [9]. Загалом виявляється, що корекція йодного дефіциту зменшує ризики й захворюваність на рак ЩЗ. Отже, переваги корекції йододефіциту значно перевищують ризики [9].

Останнім часом з'явилася нова ідея про те, що в різних людей є дозові відмінності потреби в йоді, тобто необхідно запроваджувати індивідуальні підходи до дозування йоду. Такою мірою виміру може виступати саме тиреоглобулін — найбільш поширений білок ЩЗ, рівень якого зростає за наявності йодного дефіциту. Одним особам необхідні менші дози йоду, іншим — великі для досягнення клінічних цілей. Дійсно, у практиці ми бачимо, що призначення стандартної рекомендованої ВООЗ профілактичної дози йоду 150 мкг/день, яка застосовується у хворих на вузловий зоб, спроможна стримати ріст і прогресування тиреоїдних пухлин у значній кількості пацієнтів, у той час як в інших випадках у пацієнтів з високими концентраціями тиреоглобуліну в крові понад 100 нг/мл може спостерігатися подальше зростання розмірів вузлів і концентрацій цього білка. Але в таких випадках можливо розглядати застосування більших лікувальних доз неорганічного йоду — до 350 мкг/добу, дозволених в США, аналогічних американським органічним харчовим рослинним домішкам, що створені на основі морських водоростей. Це майже завжди дозволяє досягти бажаного клінічного ефекту стабілізації вузлів із поступовим (відстроченим) зниженням рівнів тиреоглобуліну. Ми часто успішно використовуємо комбінації препаратів, що містять йод і селен (пігулки 150/75 мкг + 200/30 мкг), рослинні біофлавоноїди у сумарній добовій дозі 150–200–350 мкг йоду, таким чином отримуємо необхідну безпечну дозу, що дозволяється стандартами США для довготривалого застосування.

Отже, збільшення сумарної лікувальної дози препаратів йоду до 350 мкг посилює ефективність лікування йододефіцитних станів, зокрема, надійніше контролює перебіг вузлового (багатовузлового) зоба, особливо тих утворень, що мають великий розмір, і прискорює нормалізацію концентрацій тиреоглобуліну в крові таких пацієнтів. Це є безпечним, потребує звичайного контролю УЗД, лабораторних показників і тиреоглобуліну — не частіше за кожні 4–6 місяців. Збільшення

лікувальних доз йоду до 350 мкг/день при вузловому зобі спрямоване на боротьбу з резистентністю до йоду через стимулювання синтезу натрій-йод-симпортера, підвищує ефективність терапії в довгостроковому періоді, а додавання селену 75–100 мкг/день забезпечує безпечність і дієвість такої комбінації.

Наразі на вітчизняному фармацевтичному ринку присутні різні форми випуску й дозування препаратів йоду, серед яких найбільш доцільною можна вважати готову комбінацію йоду й селену, яка може бути рекомендована дорослим (ЙоСен, 1 таблетка якого містить 150 мкг йоду, 75 мкг селену), вагітним (ЙоСен для вагітних і матерів, які годують груддю; в 1 таблетці — 200 мкг йоду, 30 мкг селену), а також дітям (ЙоСен для дітей віком від 3 до 11 років; в 1 таблетці — 90 мкг йоду, 25 мкг селену).

У клінічній практиці часто спостерігається ситуація, коли великий розмір вузлів у ЩЗ або їхніх конгломератів поєднується з надвисокими рівнями тиреоглобуліну, що свідчить про надтяжкий дефіцит йоду і вказує на необхідність застосування більших лікувальних доз, ніж ті, що є профілактичними, рекомендованими ВООЗ, АТА, ЄТА та іншими настановами. У тиреоїдних вузлах великого розміру завжди виникає рефрактерність клітин до дії йоду, тобто нечутливість (резистентність), що нагадує їх автономізацію. У частини пацієнтів відбувається погане засвоєння йоду, є більша потреба в ньому з різних причин. Цьому можна запобігти шляхом призначення більших доз йоду (до 350 мкг/день) на тлі безпечної добової дози за визначенням ВООЗ — до 1000 мкг/добу, яка споживається людиною впродовж усього року від усіх джерел щодня.

Автономія ЩЗ визначається як ТТГ-незалежна функція і проліферація тиреоїдних фолікулів, яка виникає за рахунок генетичних мутацій тиреоїдних рецепторів до ТТГ і не пов'язана з йодним дефіцитом. Проте встановлено, що надлишок йоду пригнічує зріст клітин, індукує апоптоз і впливає на морфологію тиреоцитів, а тим самим руйнує аденому (вузол) [10]. Гіпотетично вплив йоду також може пригнічувати проліферацію автономних тиреоцитів, тим самим сповільнюючи

автономний ріст, і запобігає в подальшому гіпертиреозу [10]. Нормалізація споживання йоду налагоджує діяльність ЩЗ, що в довгостроковій перспективі зменшує ризики рефрактерності (резистентності) вузлів до дії йоду в тиреоїдній тканині й молочних залозах через стимуляцію синтезу натрій-йод-симпортера.

Що ми отримуємо завдяки додаванню стандартизованого екстракту кореня перстачу білого?

При всіх успіхах, які можемо мати в профілактиці й лікуванні захворювань ЩЗ, ми часто використовуємо нібито всі наявні лікувальні заходи, але не досягаємо бажаної мети в терапії вузлового зоба або порушень функціонального стану ЩЗ. З одного боку, це пов'язано з обмеженням лікарського арсеналу дієвих засобів. Однак народна медицина традиційно використовувала рослинні засоби в ті часи, коли не було очищених препаратів, що мали багатогранні тиреоїдні ефекти. До таких засобів належать перш за все корені перстачу білого (*Potentilla alba*), які містять не лише мікроелементи, але й велику кількість біологічно активних компонентів — біофлавоноїдів, поліфенолів (до 33 % від власного складу), альбінін та інші речовини, встановлено присутність сапонінів, флавоноїдів (рутин, кверцетин, лютеолін, апігенін, кофеїнова, хлорогенова й ферулова кислоти), танінів (до 20,5 % від власного складу), більшість з яких мають значні антиоксидантні властивості, що сприяють зниженню рівнів пероксид-радикалів, гідроксильних радикалів і деградації фосфоліпідів, а також демонструють антимутагенні, протизапальні та імуномодуючі властивості [11–14] (рис. 1).

Наприклад, катехін перстачу білого дозозалежно гальмує зростання й патологічну трансформацію клітин карциноми ЩЗ (уже в дозах 10–60 ммоль/л) за рахунок регулювання сигнальних шляхів AKT і ERK1/2, а також знижує активність металопротеїнази-9 [16]. При цьому катехін ініціює апоптоз абнормально трансформованих тиреоїдних клітин за рахунок регулювання шляхів виживання EGFR/ERK, цикліну B1/CDK1 і підвищення рівнів каспази-3 [17].

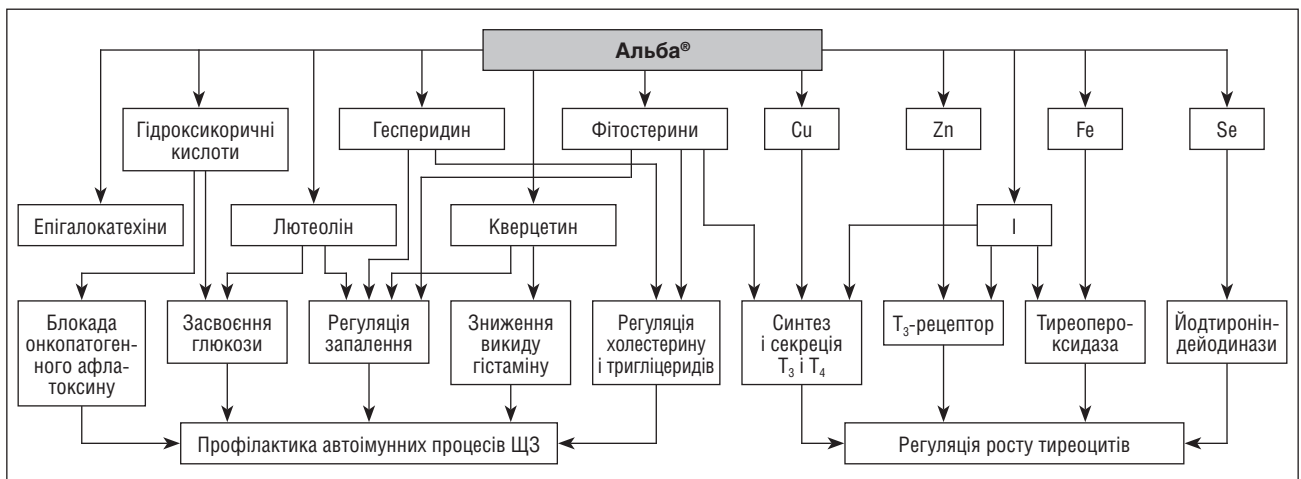


Рисунок 1. Вплив молекулярних компонентів стандартизованих екстрактів перстачу білого на функціонування щитоподібної залози (Громова О.А. та співавт., 2012)

Таблиця 5. Вміст мікроелементів в екстракті кореня перстачу білого, що входять до складу препарату Альба®, за даними Незалежного центру лабораторних досліджень [22]

Мікроелемент	Фактичне значення, мг/кг сировини	Вимоги до методу дослідження
Селен (Se VI)	0,50	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Цинк (Zn II)	8,2	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Хром (Cr VI)	0,44	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Залізо (Fe II + III)	17,0	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Кобальт (Co II)	0,52	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Йод загальний (I ⁻ , IO ₃ ⁻ , йод-органічні сполуки)	254	ГОСТ 28458-90

Фітостерини перстачу є природними гіпохолестеринемічними агентами, вони сприяють значному зменшенню холестерину низької щільності й тригліцеридів у плазмі крові.

Отже, досліджені медичні ефекти екстракту перстачу білого мають загальнозміцнюючу, адаптогенну, кровоспинну, протизапальну, бактерицидну, протипухлинну, мембраностабілізуючу, тиреопротективну дію. Також рослина активно накопичує у фізіологічних дозах йод, цинк, селен, магній, калій, кальцій, фосфор, залізо, марганець, які є молекулярними синергістами йоду (табл. 5) [18, 22].

Одна капсула препарату Альба® може містити 76 мкг йоду, а дві капсули здатні покривати середню добову потребу дорослого організму в йоді (150 мкг/добу).

Що ми отримуємо завдяки додаванню стандартизованого екстракту кореня перстачу білого до стандартної схеми лікування тиреоїдної патології? Біологічно активні компоненти, які містяться в перстачі (сапоніни, флавоноїди), пригнічують проліферативні процеси в тиреоїдній тканині, що пояснює ефективність їх застосування за наявності гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ та інших тканинах. Додавання стандартизованого екстракту кореня перстачу білого до основної довготривалої терапії призводить до посилення ефективності лікування й швидшого досягнення бажаних результатів, що доведено в Національному дослідженні препарату Альба® (біля півтори тисячі пацієнтів), декількох клінічних дослідженнях у відомих наукових центрах України і експериментальних роботах [18–21]. В усіх дослідженнях отримані майже однакові результати: зменшення об'єму ЩЗ і розмірів вузлів, покращення функціонального стану ЩЗ при гіпотиреозі й гіпертиреозі, скорочення термінів лікування до досягнення мети. Ефективність застосування стандартизованого екстракту кореня перстачу білого при порушеннях стану ЩЗ, за даними експериментальних робіт, переважно пояснюється стабілізуючим впливом компонентів на мембрани тиреоцитів.

Отже, у лікарів є можливість застосування рослинних препаратів, що містять не лише йод та інші мікроелементи, але й біологічно активні складові, завдяки яким забезпечується лікувальний ефект. Для прискорення процесів апоптозу в клітинах аденоми нам потрібні додаткові лікувальні засоби. До таких засобів можливо віднести препарат стандартизованого екстракту кореня перстачу білого Альба®. Його засто-

сування в дозі 600 мг/день протягом тривалого часу (понад 6–12 місяців) є безпечним і ефективним у лікуванні тиреоїдної патології. Його можна використовувати одночасно з іншими лікувальними заходами (прийомом препаратів йоду, гормонів, тиреостатиків), досягаючи максимального терапевтичного тиреоїдного ефекту. Така комбінація є найбільш дієвою.

Дуже ефективною комбінацією є застосування стандартизованого екстракту кореня перстачу білого з препаратами йоду, що містять 150–200 мкг/день, і селену — 30–75 мкг/день. Як вже вище пояснювалося, є пацієнти, які мають потреби в більших дозах йоду, крім того, діє принцип «доза — ефект» (збільшення дози препарату призводить до зростання ефективності). Якщо діяти в рамках добової сумарної безпечної дози 500–1000 мкг, ефективність лікування йододфіцитних розладів покращується й прискорюється. Щоденне лікувальне використання препаратів йоду зі стандартизованим екстрактом кореня перстачу білого на тлі профілактичного застосування рекомендованої кількості йодованої солі є ефективним лікувальним і безпечним заходом, не дозволяє перевищити сумарну дозу 500–1000 мкг/добу впродовж року.

АТА у своїх рекомендаціях чітко каже, що водорості не є надійними джерелами йоду, тому їх не рекомендують застосовувати в лікуванні та груповій профілактиці, але ми можемо їх використовувати як варіант в індивідуальній профілактиці. Японці та корейці за рахунок широкого застосування водоростей і морепродуктів мають надлишок йоду в загальній популяції населення, бо немає можливості контролювати кількість йоду в харчових продуктах, вони не є дозованими. Це є значним недоліком рослин.

В Україні є рослинний препарат кореню перстачу білого Альба®, який містить екстракт із стандартизованою кількістю біологічно активних речовин (кверцетин, низка біофлавоноїдів/поліфенолів, йод та інші), тропних до клітин ЩЗ. Завдяки такому складу цей лікарський засіб дозволяє отримати бажані клінічні ефекти в лікуванні спектра тиреоїдних захворювань, таких як вузловий (багатовузловий) і дифузний зоб, гіпертиреоз і гіпотиреоз, а також може бути застосований у їх профілактиці.

В Україні протягом останнього десятиліття було проведено декілька клінічних та експериментальних досліджень з вивчення тиреоїдних лікувальних ефектів стандартизованого екстракту кореня перстачу білого в

дозі 300 мг у капсулі — 600 мг на день. Щодо препарату Альба® в Україні накопичено значну доказову базу. Препарат був апробований у низці незалежних клінічних досліджень у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» [18], Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України [19, 20], ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» [21]. Отримані результати показали, що клінічне застосування рослинного препарату Альба® в тривалому режимі (3–6 місяців) є безпечним, дозволяє в більшій частині хворих з тиреоїдною патологією (дифузним нетоксичним зобом, гіпертиреозом, гіпотиреозом, аутоімунним тиреоїдитом) нормалізувати функціональний стан ЩЗ. Додатково зазначено скорочення термінів досягнення цільових рівнів ТТГ приблизно на 20 %, а також загалом тривалості лікування гіпертиреозів у всіх групах дослідження.

Ці дані незалежних дослідників було підтверджено також у Національному багаточентровому клінічному дослідженні на незвично великій для України вибірці хворих — 1107 осіб [14]. Застосування фітопрепарату Альба® сприяло покращенню функціонального стану ЩЗ, що виявилось у вірогідному зниженні рівня ТТГ до середньопопуляційного в пацієнтів з хронічним аутоімунним тиреоїдитом, дифузним нетоксичним зобом і вузловим зобом на тлі зменшення загального обсягу ЩЗ.

Отже, найкращий бажаний клінічний ефект в лікуванні вузлового (багатовузлового) зоба та інших тиреоїдних захворювань може бути отриманий при застосуванні комбінації йоду (150–200 мкг/щоденно), селену (30–100 мкг/щоденно) в поєднанні зі стандартизованим препаратом кореня перстачу білого (600 мг/добу, який містить екстракт із визначеною кількістю біологічно активних речовин).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Mathews D.M., Johnson N.P., Sim R.G., O'Sullivan S., Peart J.M., Hofman P.L. Iodine and fertility: do we know enough? *Human Reproduction*. 2021. Vol. 36. Issue 2. P. 265-274.
2. Mills J.L., Buck Louis G.M., Kannan K., Weck J., Wan Y., Maisog J. et al. Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study. *Human Reproduction*. 2018. 33. 426-433.
3. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001. 230 p.
4. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva: WHO, 2007. 108 p.
5. Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on school-age children (SAC). https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf.
6. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008. 372. 1251-62.
7. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan. 26(1). 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
8. Hegedüs L., Bonnema S.J., Bencedbæk F.N. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews*. 2003. Vol. 24. Issue 1. P. 102-132.
9. Eastman C.J., Zimmermann M.B. The Iodine Deficiency Disorders. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556>.
10. Müller K. et al. Effect of iodine on early stage thyroid autoimmunity. *Genomics*. 2011. Vol. 97. Issue 2. P. 94-100.
11. Dorman H.J., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Hiltunen R. Antioxidant and pro-oxidant evaluation of a *Potentilla alba* L. rhizome extract. *Chem. Biodivers*. 2011 Jul. 8(7). 1344-56.
12. Peppercorn M.A., Goldman P. Caffeic acid metabolism by gnotobiotic rats and their intestinal bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1972. 69(6). 1413-1415.
13. Schutz K., Muks E., Carle R., Schieber A. Quantitative determination of phenolic compounds in artichoke-based dietary supplements and pharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem*. 2006. 54(23). 8812-8817.
14. Shimoi K., Okada H., Furugori M., Goda T., Takase S., Suzuki M. et al. Intestinal absorption of luteolin and luteolin 7-O-beta-D-glucoside in rats and humans. *FEBS Lett*. 1998. 438(3). 220-224.
15. Семенова Е.Ф., Преснякова Е.В. Химический состав лапчатки белой и применение ее с лечебной целью. *Химия и компьютерное моделирование. Бултеровские сообщения*. 2001. № 5. С. 32-34.
16. De Amicis F., Perri A., Vizza D., Russo A., Panno M.L., Bonofiglio D., Giordano C., Mauro L., Aquila S., Tramontano D., Andò S. Epigallocatechin gallate inhibits growth and epithelial-to-mesenchymal transition in human thyroid carcinoma cell lines. *J. Cell. Physiol*. 2013 Oct. 228(10). 2054-62.
17. Lim Y.C., Cha Y.Y. Epigallocatechin-3-gallate induces growth inhibition and apoptosis of human anaplastic thyroid carcinoma cells through suppression of EGFR/ERK pathway and cyclin B1/CDK1 complex. *J. Surg. Oncol*. 2011 Dec. 104(7). 776-80.
18. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы. *Лечебное дело*. 2012. № 3-4. С. 99-104.
19. Паньків В.І. Використання фітотерапії в комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. № 2. С. 114-117.
20. Паньків В.І., Гурьянов В.Г., Петровская Л.П. Динамика размеров щитовидной железы у больных диффузным и узловым зобом, аутоиммунным тиреоидитом на фоне монотерапии препаратом Альба® в различных регионах Украины. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13. № 8. С. 526-535.
21. Киселева И.А., Теплая Е.В., Каминский А.В. Применение растительного препарата «Альба» в лечении больных с патологией щитовидной железы. *Лікарська справа*. 2012. № 8. С. 116-119.
22. Лоскутов С.В., Кравцов О.М. Протокол випробувань зразків продукції екстракт перстачу білого від 28 липня 2011 р. Незалежний центр лабораторних досліджень «Еталон», м. Хмельницький, 2011 р.

Отримано/Received 15.08.2022

Рецензовано/Revised 27.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2022 ■

Information about author

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

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

O.V. Kaminskyi

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

Is it enough to use monotherapy with iodine preparations for the treatment of thyroid diseases?

Abstract. Thyroid diseases are very common among the inhabitants of all countries, and their number is constantly increasing. This is caused not only by genetic predisposition, but primarily by the influence of environmental factors, especially iodine deficiency. Can we use iodine preparations in the treatment of nodular goiter? This is the answer given by the American Thyroid Association, which in 2016 published its guideline in which, in Recommendation 26, it was stated: "Individual patients with benign, solid, or mostly solid nodules should have adequate iodine intake. If inadequate dietary intake is found or suspected, a daily supplement (containing 150 µg iodine) is recommended". Increasing doses of iodine

up to 350 µg/day for therapeutic purposes in nodular goiter is aimed at the control of iodine resistance through stimulation of sodium iodide symporter synthesis, increases the effectiveness of therapy in the long-term period, and the addition of selenium 75–100 µg/day ensures safety and efficacy. In order to accelerate the processes of apoptosis in adenoma cells, we need additional therapeutic agents. Such means include the preparation of a standardized *Potentilla alba* root extract. Its use at a dose of 600 mg/day for a long time (more than 6–12 months) is safe and effective in the treatment of thyroid pathology.

Keywords: iodine; thyroid gland; iodine deficiency

УДК 616.379-008.64:616.71:616.74-007.23

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1205>

Ковальчук А.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Патофізіологічні основи саркопенії — хронічного ускладнення цукрового діабету

Резюме. Огляд присвячений проблемі саркопенії — м'язової слабкості та втрати маси, якості та сили скелетних м'язів, що часто супроводжує захворювання на цукровий діабет 2-го типу, особливо в осіб похилого віку. Останнім часом саркопенію розглядають як одне з ускладнень цукрового діабету, яке асоціюється зі збільшенням частоти серцево-судинних ускладнень, необхідності госпіталізації та смертності пацієнтів. Молекулярні механізми атрофії м'язів при саркопенії пов'язані з порушенням анаболічно-катаболічної рівноваги в м'язах та їх енергетичного забезпечення, жировою інфільтрацією та зрушеннями протеостазу (зниженням синтезу м'язових білків та посиленням їх деградації), мітохондріальною дисфункцією. У патогенезі як саркопенії, так і дисметаболических ускладнень при цукровому діабеті ключову роль відіграють інсулінорезистентність, оксидативний стрес, накопичення абдомінального та ектопічного жиру, локальне запалення, тобто відзначається двонаправлений зв'язок між цими патологічними станами, які взаємно підсилюють негативні наслідки один одного. За даними клінічних спостережень, ризик саркопенії в пацієнтів з цукровим діабетом у 3–4 рази вищий, ніж в осіб без діабету, при цьому наявність саркопенії підвищує ризик зниження працездатності, інвалідизації, смертності, погіршення контролю цукрового діабету. Ці дані вказують на доцільність проведення скринінгу щодо ознак саркопенії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, особливо старшої вікової групи, з використанням динамічних тестів, а також моніторингу стану кісткової тканини, щоб запобігти ризику падінь і переломів. Цукрознижувальна терапія для таких пацієнтів повинна включати засоби, що сприяють збереженню м'язової та кісткової тканини (мають анаболічну дію), не збільшують ризик гіпоглікемії та шлунково-кишкових розладів. Згідно з даними літератури, до найбільш безпечних засобів належать бігуанід метформін, інгібітори дипептидилпептидази та інсулін. Не рекомендовані похідні сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, агоністи ГПП-1, інгібітори SGLT-2, які можуть чинити небажані для ослаблених літніх людей ефекти. Своєчасна діагностика саркопенії є важливою для запобігання погіршенню м'язової функції (шляхом реабілітації опорно-рухового апарату за допомогою адаптивних фізичних вправ та модифікації дієти) та підвищення якості життя хворих на цукровий діабет 2-го типу. У свою чергу, удосконалення профілактики та лікування цукрового діабету на ранніх стадіях також може допомогти запобігти розвитку саркопенії та її ускладнень.

Ключові слова: саркопенія; цукровий діабет; інсулінорезистентність; цукрознижувальна терапія; огляд

Саркопенія — це синдром виснаження м'язів, що характеризується прогресуючою та генералізованою дегенеративною втратою маси, якості та сили скелетних м'язів, що відбувається під час нормального старіння [1]. Пацієнти із саркопенією в основному страждають від втрати м'язової сили та стикаються з розладами рухливості, що знижує якість та тривалість

їхнього життя. Враховуючи постійне збільшення тривалості життя та зростання частки населення похилого віку, прогнозують ріст поширеності саркопенії в найближчі десятиліття [2]. Пацієнти з саркопенією мають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), оскільки скелетні м'язи займають близько 50 % маси тіла і відіграють

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

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

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

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

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

ключову роль не тільки у руховій активності, але й у підтримці метаболічного статусу організму [3]. У зв'язку з цим останнім часом саркопенія привернула увагу як нове ускладнення у хворих на ЦД2, що негативно впливає на загальний стан пацієнтів, асоціюючись з частішою госпіталізацією, серцево-судинними подіями та смертністю [4–7].

Своєчасна діагностика саркопенії може дозволити запобігти погіршенню м'язової функції. У той же час удосконалення профілактики та лікування ЦД2 на ранніх стадіях може загальмувати розвиток саркопенії та її наслідків. Ретельне дослідження та аналіз молекулярних причин саркопенії стане основою для розробки ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій лікування [8, 9].

Саркопенія як геріатричний синдром

Термін «саркопенія» (від грец. *sarx* — плоть + *penia* — втрата) запропонував Ірвін Розенберг в 1989 році для опису вікового зменшення м'язової маси [10]. Відтоді саркопенію визначали як втрату маси та сили скелетних м'язів, що відбувається з віком.

Саркопенію можна вважати геріатричним синдромом, оскільки даний стан поширений серед людей похилого віку, чому сприяє багато факторів: власне процес старіння, вплив несприятливих факторів попереднього життя, наявні захворювання та певні лікарські препарати, неоптимальна дієта, малорухливий спосіб життя. Починаючи з 40 років спостерігається прогресуюча і генералізована фізіологічна втрата м'язової маси, яка становить 8 % за десятиліття до 70 років і 15–25 % за десятиліття після цього віку. Повідомлялося, що до 70 років відбувається втрата сили ніг на 10–15 % кожні десять років, після цього вона становить 25–40 % кожні десять років. Втрата м'язової маси та сили є причиною зниження рухливості та збільшення частоти падінь і переломів, функціональної недієздатності та залежності. Через це саркопенія суттєво впливає на якість життя літнього населення [11–14].

У 2010 р. Європейська робоча група з питань саркопенії у людей похилого віку (European Working Group on Sarcopenia in Older People — EWGSOP) розробила практичне клінічне визначення та узгоджені діагностичні критерії для вікової саркопенії [15]. За наступне десятиліття дослідники та клініцисти досягли значних успіхів у розумінні функції м'язів та їх ролі в підтримці здоров'я та при хворобах з публікацією додаткових критеріїв визначення саркопенії [3, 13]. Так само Азійська робоча група з саркопенії (AWGS) розробила власний консенсус, єдина різниця полягала в граничних значеннях з урахуванням антропометричних характеристик азійського населення [16].

Саркопенія протягом тривалого часу асоціювалася зі старінням і літніми людьми, але тепер визнано, що розвиток саркопенії починається в більш ранньому віці, а прояву фенотипу саркопенії сприяють багато причин, окрім старіння. Саркопенія (м'язова недостатність) офіційно визнана м'язовою хворобою з кодом діагнозу ICD-10-MC, у встановленні якого визначальну роль має низька м'язова сила, яка перевершує

значення низької м'язової маси як основного фактора. Оновлені рекомендації EWGSOP-2 2018 р. спрямовані на підвищення обізнаності медичних працівників про саркопенію та її ризик, завдяки чому лікарі матимуть змогу проводити раннє виявлення та лікування цього стану, щоб запобігти або відстрочити несприятливі наслідки для здоров'я, які стають важким тягарем для пацієнтів і систем охорони здоров'я [15].

Поширеність саркопенії серед людей похилого віку, які мешкають у громаді, за даними опублікованих метааналізів, перебуває в межах від 9,9 до 40,4 % залежно від використовуваних критеріїв саркопенії [1]. У той час як попередній критерій ґрунтувався лише на оцінці м'язової маси, останні визначення включають етнічні відмінності, а також м'язову силу та функцію, які більш сильно пов'язані з такими результатами, як смертність [11]. В обсерваційному проспективному дослідженні за участю госпіталізованих літніх пацієнтів (середній вік 79,6 року) оцінювали поширеність саркопенії та її зв'язок з віддаленою смертністю. Із 363 пацієнтів 49 % померли впродовж 3,4–4,1 року спостереження. Регресійний аналіз показав, що ймовірна саркопенія (поширеність 53,7 %) і виражена саркопенія (поширеність 20,8 %) були суттєво пов'язані з віддаленою смертністю. Низька сила рук, індекс маси скелетних м'язів і апендикулярна безжирова маса асоціювалися з вищим ризиком смертності (найнижчий тертиль проти найвищого тертиля: HR 2,660, 95% ДІ 1,40–5,05; HR 1,95, 95% ДІ 1,06–3,58; HR 1,99, 95% ДІ 1,12–3,53) у пацієнтів чоловічої статі; не виявлено статистично значущих зв'язків відносної м'язової маси зі смертністю [17].

Залежно від причини саркопенію можна класифікувати на первинну або вторинну саркопенію. При первинній саркопенії старіння вважається єдиною причиною, тому її також називають віковою саркопенією. У той же час вторинна саркопенія є результатом комплексного виникнення одного або кількох інших модифікуючих станів, таких як відсутність фізичної активності (пов'язана з фізичною активністю саркопенія), прогресуюча органна недостатність (пов'язана із захворюванням саркопенія) або недостатнє споживання енергії та/або дотримання дієти (саркопенія, пов'язана з харчуванням) [15].

Діагностика саркопенії базується на трьох основних діагностичних критеріях, запропонованих EWGSOP в 2010 р.: м'язовій масі, м'язовій силі та фізичній працездатності [9].

Низька м'язова маса (Low muscle mass — LMM) визначається індексом SMM (skeletal muscle mass) менше ніж 8,90 кг/м². Зниження маси скелетних м'язів підвищує ризик слабкості та разом із надлишковою жировою масою є фактором ризику кардіометаболічних захворювань [18].

Низька м'язова сила (low muscle strength — LMS) визначається за силою зчеплення рук менше 30 кг у чоловіків і 20 кг у жінок. М'язова сила залежить від декількох факторів, окрім втрати м'язової маси, при цьому останній чинник має обмежену цінність у запобіганні пов'язаному зі старінням зниженню м'язової сили [19].

Низька фізична працездатність (low physical performance — LPP) визначається за швидкістю ходи менше за 0,8 м/с. Підтвердження діагнозу саркопенії вимагає наявності LMM та LMS або LPP.

EWGSOP класифікувала саркопенію на три категорії: передсаркопенія, саркопенія та тяжка саркопенія, на основі наявності LMM та наявності або відсутності функціональних порушень (LMS та LPP). У 2018 році EWGSOP-2 визначила LMS як основний параметр для діагностики саркопенії. У переглянутих рекомендаціях було визнано, що м'язова сила є найбільш надійним показником функції м'язів та більш ефективна для прогнозування небажаних ефектів, ніж м'язова маса. Такі показники, як кількість та якість м'язів, що описуються мікро- та макроскопічними аспектами архітектури та складу м'язів, зараз застосовуються в основному в наукових дослідженнях через технологічні обмеження та відсутність референтних стандартів [20].

Саркопенія вважається тяжкою, коли наявні зниження м'язової сили (LMS), кількості або якості м'язів і фізичної працездатності (LPP). У клінічній практиці визначення додаткових показників є виправданим, якщо у пацієнта є симптоми або ознаки саркопенії (тобто падіння, відчуття слабкості, повільна ходьба та труднощі з підйомом зі стільця, втрата ваги чи виснаження м'язів). У таких випадках для підтвердження діагнозу EWGSOP-2 рекомендує використовувати опитувальник SARC-F (із п'яти пунктів: сила, допомога при ходьбі, підйом зі стільця, підйом сходами і падіння) [21] або скринінг за Ishii (на основі змінних, включаючи вік, силу хвату та окружність литок) [22]. Силу скелетних м'язів вимірювали за силою хвату та за допомогою тесту на стійку на стільці (сидіти — стояти п'ять разів з 30-секундними інтервалами) для ніг. Кількість або масу м'язів можна оцінити за допомогою різних методів (рентгенівська абсорбціометрія з подвійною енергією, метод біоелектричного імпедансу) [23]. Фізична працездатність як багатовимірна функція, яка враховує функцію як м'язів, так і центральних і периферичних нервів, може бути виміряна по-різному, зокрема тестом швидкості ходьби на 4 м (гранична швидкість $\leq 0,8$ м/с) або на 400 метрів (20 кіл по 20 м), тестом на час виконання роботи (час відключення ≤ 20 секунд) [24].

Для оцінки тяжкості саркопенії в клінічних умовах EWGSOP рекомендує 4 кроки за допомогою алгоритму F-A-C-S. Кроки цього алгоритму: «знайти» (випадки), «оцінити» (ступінь ураження), «підтвердити» (кількість або якість м'язів) і «серйозність» (перевірити шляхом оцінки продуктивності м'язів), які слід виконувати послідовно [15]. Робоча група Міжнародної конференції з дослідження саркопенії та слабкості (ICSFR) рекомендує подібний підхід для діагностики саркопенії як основної для відповідного лікування. Нещодавно EWGSOP ввела нову категоризацію захворювання відповідно до тривалості саркопенії. Гостра саркопенія, зумовлена гострим захворюванням або травмою, вважається такою, якщо триває не більше шести місяців. Хронічна саркопенія, здебільшого пов'язана з хронічними та прогресуючими захворюваннями, триває довше шести

місяців. Ця класифікація, що залежить від часу, передбачає регулярний скринінг осіб із групи ризику щодо ознак і статусу саркопенії, щоб розпочати терапевтичні контраходи якомога раніше [15].

Молекулярні механізми саркопенії. Як причина саркопенії були описані кілька молекулярних механізмів, які стосуються різних рівнів фізіології м'язів. Ці механізми охоплюють такі аспекти, як функція гормонів (наприклад, IGF-1 та інсуліну), склад м'язових волокон і нервово-м'язова цілісність, потенціал міосателітних клітин до диференціювання та проліферації, шляхи запалення, а також внутрішньоклітинні механізми в процесах протеостазу та функції мітохондрій. У людини з саркопенією можуть бути задіяні декілька механізмів, і їх відносний внесок може змінюватися з часом (рис. 1).

Патофізіологічною ознакою діабетичної атрофії м'язів є зниження синтезу м'язових білків і посилення їх деградації. Розпад м'язового білка в основному опосередковується через сигнальні шляхи IL6/STAT, TNF&IL6/NFκB, міостатин/Smad2/3 і FOXO1/3, тоді як інгібування синтезу білка опосередковується пригніченням шляхів IGF1-PI3K-Akt-mTOR і SC-Gαi2 [25].

Старіння порушує гомеостаз скелетних м'язів, що призводить до дисбалансу між анаболічними та катаболічними процесами при синтезі білка. Клітинні зміни саркопенічного м'яза характеризуються зменшенням розміру та кількості м'язових волокон II типу разом із внутрішньом'язовою та міжм'язовою інфільтрацією жиру. Крім того, спостерігається зменшення кількості сателітних клітин, основна функція яких — заміна і відновлення пошкоджених м'язових волокон. У саркопенічних скелетних м'язах функція сателітних клітин може бути знижена через зміни рівнів системних факторів, які регулюють їх активність і диференціювання, таких як фактори м'язових стовбурових клітин, трансформуючий фактор росту бета (TGF-β) і міогенін

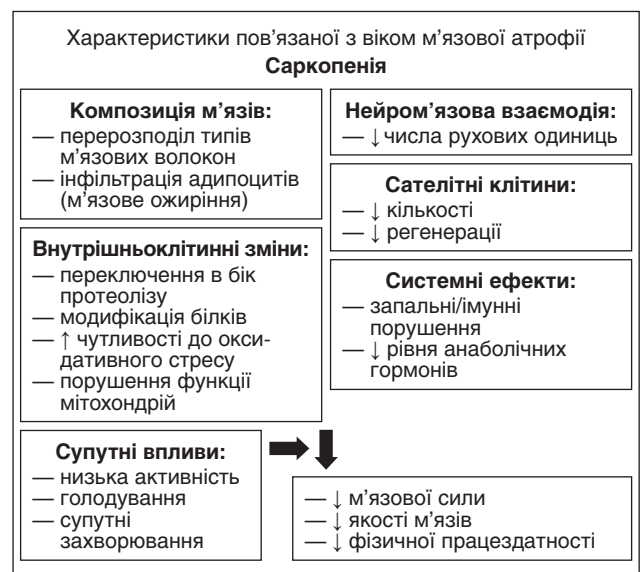


Рисунок 1. Патофізіологічні механізми розвитку саркопенії (адаптовано з [1])

(фактор транскрипції, який індукуює міогенез у різних типах клітин) [25–27]. TGF- β , міостатин і кісткові морфогенетичні білки є найбільш детально охарактеризованими лігандами з точки зору впливу на скелетні м'язи. Важливу роль у регуляції метаболізму м'язів можуть відігравати остеокіни й фактори, секретовані м'язами, через автокринні, паракринні та ендокринні механізми [8]. Відомо, що денервація окремих м'язових волокон також спричиняє значне зменшення волокон типу II, які згодом замінюються волокнами типу I та жировою тканиною. Інші чинники, які сприяють втраті м'язів, включають дисфункцію нервово-м'язового з'єднання, зменшення кількості рухових одиниць, запалення, резистентність до інсуліну, мітохондріальну дисфункцію та окиснювальний стрес [28].

Саркопенія як ускладнення цукрового діабету

Цукровий діабет 2-го типу характеризується резистентністю до інсуліну, запаленням, прогресуючим накопиченням кінцевих продуктів глікування та підвищеним окисним стресом, що може призвести до мікро- та макросудинних ускладнень. Ці характеристики можуть негативно вплинути на різні аспекти здоров'я м'язів, включаючи м'язову масу, силу, якість і функцію, через порушення білкового метаболізму, судинну та мітохондріальну дисфункцію та загибель клітин. У результаті у хворих на ЦД2 часто виникають ускладнення з боку опорно-рухового апарату. Зі свого боку, низька м'язова маса та функція при саркопенії можуть призвести до погіршення утилізації глюкози та зниження швидкості метаболізму, а також до посилення локалізованого запалення внаслідок між- та внутрішньом'язового накопичення жирової тканини, що може підвищити ризик розвитку ЦД2 у літніх людей із саркопенією [5, 29].

У літературі підкреслюється двонаправлений зв'язок між ЦД2 та саркопенією; саркопенія, що супроводжується втратою маси та функції скелетних м'язів, може бути як причиною, так і наслідком ЦД2 [30]. Саркопенія та центральне ожиріння (наявне при метаболічному синдромі, для якого також характерна

резистентність до інсуліну) часто є комбінованими станами у людей похилого віку. Разом старіння та ожиріння пов'язані з прогресуючим погіршенням якості м'язів. Крім того, що ожиріння є важливим фактором ризику слабкості, воно також підвищує рівень запальних маркерів, які пригнічують синтез м'язових білків [7, 31].

Частота саркопенії при ЦД2. Клінічні спостереження свідчать, що ризик саркопенії у пацієнтів з ЦД2 у 3–4 рази вищий, ніж у пацієнтів без діабету, і це пов'язано з поганим прогнозом. За даними метааналізу 2022 р., сумарна поширеність саркопенії у пацієнтів з ЦД становила 18 % (95% ДІ 16–20); саркопенія частіше спостерігалася у чоловіків, ніж у жінок, а також була більш поширеною в Азії, ніж у Південній Америці та Океанії. Ймовірними факторами ризику були вік, площа вісцерального жиру (OR = 1,03), діабетична нефропатія (OR = 2,54), тривалість ЦД2 (OR = 1,06) і високочутливий С-реактивний білок (hs-CRP) (OR = 1,33) [32].

В іншому систематичному огляді та метааналізі, який включив результати шести досліджень, опублікованих починаючи з лютого 2021 р., наведено дані обмеження пацієнтів азійського походження, віком ≥ 60 років (жінки 53,4 %), з яких діабетична та недіабетична популяція становила 1537 та 5485 відповідно. Для діагностики саркопенії використовувалися критерії Азійської робочої групи з саркопенії. Поширеність саркопенії становила 15,9 % у хворих на ЦД2 і 10,8 % в осіб без діабету (ризик саркопенії становив: OR = 1,518, 95% ДІ = 1,110–2,076, Z-значення = 2,611, $p = 0,009$) (рис. 2). Результати підтверджують, що серед геріатричної популяції азійських громад поширеність саркопенії була значно вищою у хворих на ЦД, ніж у людей без діабету [11].

Вплив саркопенії на смертність та інвалідизацію літніх хворих на ЦД2. Низка клінічних спостережень та метааналізів різних років свідчить про підвищений ризик смертності, погіршення контролю ЦД2 і зниження працездатності за наявності симптомів саркопенії. Так, у метааналізі 2013 р., до якого було включено 26 досліджень, встановлено, що ЦД2 підвищував ризик пору-

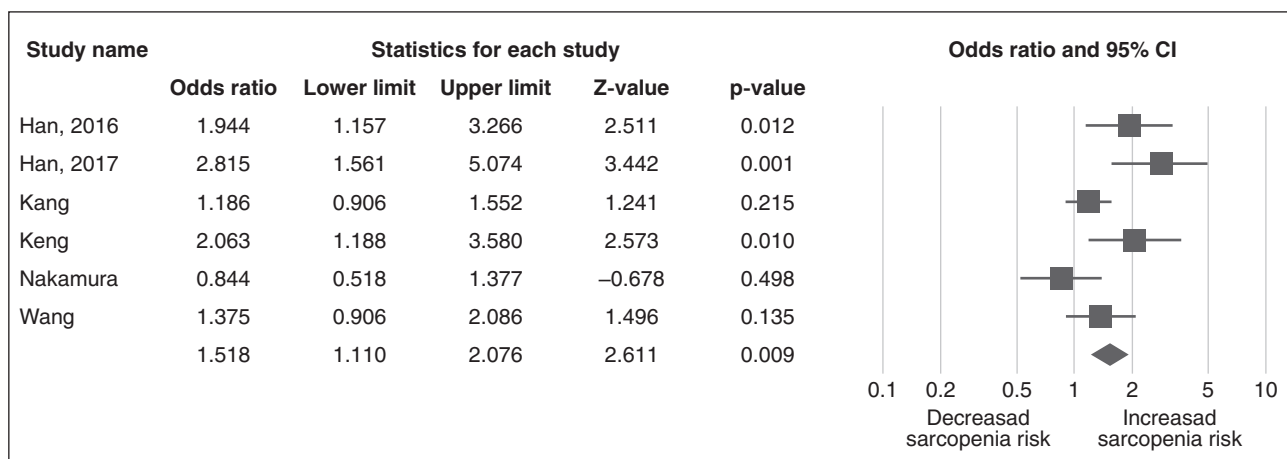


Рисунок 2. Результати метааналізу різниці в ризику саркопенії між популяцією хворих на ЦД2 і популяцією без діабету [11]

шення рухливості (15 досліджень), інвалідності через порушення повсякденної діяльності (10 досліджень) та інвалідності через порушення інструментальної повсякденної діяльності (16 досліджень) [33].

Проспективне дослідження, яке включало 610 пацієнтів, з них 306 (51 %) мали ЦД2, 46,3 % були класифіковані як саркопенічні, виявило підвищений рівень смертності серед осіб з ЦД2. Співіснування ЦД2 та саркопенії було незалежно пов'язано зі смертністю після виписки з лікарні [34].

До іншого проспективного когортного дослідження було включено 396 осіб із середнім віком 71,3 (6,3) року і тривалістю ЦД2 16,3 року, із них 14,6 % мали саркопенію. Протягом середнього строку спостереження 40,5 місяця частота випадків смерті становила 5,1/1000 людино-років у хворих без саркопенії та 41,3/1000 людино-років в осіб із саркопенією. Відповідно до регресійного аналізу Кокса саркопенія була незалежно пов'язана зі смертністю від усіх причин [6].

У проспективному дослідженні за участю 100 хворих на ЦД2 старшого віку (≥ 60 років) із тривалістю ЦД ≥ 10 років було показано, що низька сила рук та резистентність до інсуліну (НОМА-IR) були незалежними факторами ризику погіршення глікемічного контролю протягом чотирьох років спостереження серед літніх пацієнтів із тривалим ЦД2 [35]. Основні механізми, запропоновані для пояснення більшої схильності діабетиків до втрати м'язової маси, пов'язані з патогенезом саркопенії, що включає зниження синтезу або чутливості до анаболічних гормонів, секрецію цитокінів, хронічний запальний стан та індуковану хронічною гіперглікемією мітохондріальну дисфункцію [36].

Саркопенія та кісткова система

Пацієнти з саркопенією мають вищу частоту падінь і переломів. Було виявлено взаємозв'язок між пресаркопенією, переломами в анамнезі та низькою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ). Це свідчить про те, що композиція тіла та функція м'язів можуть відігравати синергетичну роль у механізмі падінь і переломів у пацієнтів з ЦД. Пряма залежність між саркопенією та зміною ІМТ є обтяжуючим фактором щодо морбідності ЦД2. Низька сила м'язів і низька спроможність у тестах фізичної працездатності є факторами ризику падінь, а ризик переломів більший у пацієнтів із погіршеною якістю кісток [30]. Поширеність саркопенії серед дорослих з ЦД2 та її асоціації з діабетичними характеристиками й ускладненнями, а також зі змінами МЩКТ оцінювали у дослідженні в паралельних групах, до якого включені 83 пацієнти з ЦД2 (дослідна група, ДГ) та 83 особи без діабету (контрольна група, КГ). Саркопенію діагностовано у 16,2 % пацієнтів у ДГ та у 2,4 % — КГ. Частота пресаркопенії (зниження безжирової маси) не відрізнялася між групами, але м'язова слабкість була наявна у 25 хворих на ЦД і лише у п'яти контрольних осіб. У ДГ був вищий ІМТ, ОТ, переломи в анамнезі, у 3–5 разів нижче споживання кальцію, фруктів і овочів ($p < 0,005$). ДГ порівняно з КГ продемонструвала біль-

ше супутніх відхилень, зокрема дисліпідемія спостерігалася у 94 % пацієнтів із ДГ, а також вищу частоту аномальної МЩКТ: остеопенія виявлена у 53 % та остеопороз — у 19 %. Виявлено асоціацію між зміненою МЩКТ і гіршим глікемічним контролем (за рівнем HbA1c). Вищий індекс маси тіла та остеопороз збільшували ймовірність саркопенії [7].

Цукрознижувальні препарати і саркопенія

Деякі протидіабетичні препарати можуть відігравати вагомий роль у фізіології м'язів. До антидіабетичних препаратів, рекомендованих для ослаблених пацієнтів, належать бігуаніди, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), інсулін [37].

Бігуанід **метформін** — засіб першої лінії в терапії ЦД2. Зростаюча кількість доказів, отриманих у клінічних випробуваннях, свідчить, що метформін може ефективно знизити ризик багатьох захворювань і станів, пов'язаних з віком, включаючи кардіометаболічні розлади, нейродегенерацію, рак, хронічне запалення та слабкість, з низьким ризиком побічних ефектів. Завдяки здатності метформіну індукувати автофагію шляхом активації АМРК (5' AMP-activated protein kinase) він розглядається як потенційний засіб, що індукує гормезис (стимулюючи дію стресорів у помірних дозах), проявляючи властивості, що сприяють здоров'ю та довголіттю. Що стосується саркопенії, різні дослідження показують, що метформін позитивно впливає як на м'язову масу, так і на м'язову силу. Наприклад, виявлено, що пацієнти з нещодавно діагностованим ЦД2, які отримували метформін у дозі 2000 мг на день, мали значне збільшення індексу скелетної маси, а лікування метформіном було пов'язано з меншим ризиком слабкості [38, 39].

Інгібітори дипептидилпептидази-4 є протидіабетичними препаратами, які мають мало побічних ефектів і мінімальний ризик гіпоглікемії, можуть використовуватись на різних стадіях хронічної ниркової недостатності. Вони не змінюють масу тіла, не мають значних лікарських взаємодій, не викликають порушень травлення, що є важливим для літніх пацієнтів. Інгібітори ДПП-4 можуть збільшувати м'язову масу, що може бути пов'язано зі здатністю посилювати дію глюкагоноподібного пептиду-1 через інгібування активності ДПП-4 [38].

Інсулін стимулює синтез м'язового білка у молодих людей, проте не справляє такої дії на осіб похилого віку. Показано, що довгострокова інсулінотерапія не здатна запобігти атрофії скелетних м'язів, ймовірно, через поступове зростання інсулінорезистентності під час старіння [40]. Тим не менш у багатоцентровому дослідженні за участі 588 японських пацієнтів із цукровим діабетом упродовж однорічного спостереження за проявами саркопенії та клінічними показниками продемонстровано, що зниження значення HbA1c на ≥ 1 % було незалежним визначальним фактором зміни індексу м'язової маси та швидкості ходьби. При цьому використання інсуліну було самостійним фактором щодо змін м'язової маси [41].

Щодо антидіабетичних препаратів, не рекомендованих для ослаблених пацієнтів, такими вважають похідні сульфонілсечовини (створюють небезпеку гіпоглікемії, сприяють м'язовій атрофії), тiazолідиндіони (мають несприятливе співвідношення користь/ризик, збільшуючи частоту серцево-судинних подій, попри корисну дію на енергетику м'язів), агоністи ГПП-1 (викликають зменшення маси тіла та зниження апетиту), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (знижують масу тіла, мають гіповолемічний ефект) через вищенаведені небажані для літніх людей ефекти [37, 42].

Висновки

Цукровий діабет 2-го типу, саркопенія та слабкість взаємопов'язані та часто співіснують. Їх наявність є маркером поганого прогнозу у літніх пацієнтів, особливо тих, хто страждає на ЦД2. Для хворих на ЦД2 похилого віку важливо обмежити інтенсивність цукрознижувальної терапії, для них рекомендовані скринінг і раннє виявлення саркопенії та/або слабкості. Більша поширеність саркопенії у хворих на ЦД2 свідчить про важливість оцінки м'язової функції за допомогою динамічних тестів. Також важливо приділяти увагу виявленню традиційних факторів ризику переломів і оцінці МЩКТ у цих пацієнтів. Рання діагностика обох захворювань надасть можливість за допомогою профілактичних заходів підвищити силу та запобігти падінням і переломам, що вплине на якість життя та рівень ускладнень у хворих на діабет.

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

Список літератури

1. Wiedmer P., Jung T., Castro J., Pomatto L., Sun P., Davies K., et al. Sarcopenia — Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews*. 2021. 65 (1). 101200. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101200>
2. Tong Q., Wang X., Sheng Y., Chen S., Lai B., Lv R., Yu J. Metabolic syndrome and its association with components of sarcopenia in older community-dwelling Chinese. *J. Biomed. Res.* 2022. 36(2). 120-126. doi: 10.7555/JBR.36.20210143.
3. Argilés J.M., Campos N., Lopez-Pedrosa J.M., Rueda R., Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016. 17(9). 789-96. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.019.
4. Hamasaki H., Kawashima Y., Katsuyama H., Sako A., Goto A., Yanai H. Association of handgrip strength with hospitalization, cardiovascular events, and mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2017. 7. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07438-8>.
5. Liccini A., Malmstrom T. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016. 17. 846-851. doi: 10.1016/j.jamda.2016.07.007.
6. Takahashi F., Hashimoto Y., Kaji A., Sakai R., Okamura T., Kitagawa N., et al. Sarcopenia is associated with a risk of mortality in people with type 2 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. 12. 783363. doi: 10.3389/fendo.2021.783363.
7. Trierweiler H., Kisielewicz G., Hoffmann Jonasson T., Peterle R., Moreira C., Borba V. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018. 10(25). 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0326-5>.
8. Billot M., Calvani R., Urtamo A., Sánchez-Sánchez J., Ciccolari-Micaldi C., Chang M., et al. Preserving mobility in older adults with physical frailty and sarcopenia: opportunities, challenges, and recommendations for physical activity interventions. *Clin. Interv. Aging*. 2020. 15. 1675-1690. doi: 10.2147/cia.S253535.
9. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010. 39. 412-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
10. Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989. 50 (5). 1231-1233.
11. Chung S.M., Moon J.S., Chang M.C. Prevalence of sarcopenia and its association with diabetes: a meta-analysis of community-dwelling asian population. *Front. Med.* 2021. 8. 681232. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.681232>.
12. Filippin L.I., de Oliveira T., da Silva M., Miraglia F., da Silva F.S. Sarcopenia: a predictor of mortality and the need for early diagnosis and intervention. *Ageing Clin. Exp. Res.* 2015. 27. 249-54. <https://doi.org/10.1007/s40520-014-0281-4>.
13. Morley J.E., Malmstrom T.K., Rodriguez-Mañas L., Sinclair A.J. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014. 15 (12). 853-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.001>.
14. Park J.-W., Kim H.-S., Lee Y.-K., Yoo J.-I., Choi Y., et al. Sarcopenia: an unsolved problem after hip fracture. *J. Bone Miner. Metab.* 2022 Jul. 40(4). 688-695. doi: 10.1007/s00774-022-01334-6.
15. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019. 48(1). 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
16. Chen L.K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.W., Chou M.Y., Iijima K., et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020. 21(3). 300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
17. Scheerman K., Meskers C., Verlaan S., Maier A. Sarcopenia, low handgrip strength, and low absolute muscle mass predict long-term mortality in older hospitalized patients: an observational inception cohort study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021. 22 (4). 816-820.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2020.12.016.
18. Lee M.M., Jebb S.A., Oke J., Piernas C. Reference values for skeletal muscle mass and fat mass measured by bioelectrical impedance in 390 565 UK adults. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020. 11(2). 487-496. doi: 10.1002/jcsm.12523.
19. Costanzo L., De Vincentis A., Di Iorio A., Bandinelli S., Ferrucci L., Antonelli Incalzi R., Pedone C. Impact of low muscle mass and low muscle strength according to EWGSOP2 and EWGSOP1 in community-dwelling older people. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. 75(7). 1324-1330. doi: 10.1093/gerona/glaa063.
20. Buckinx F., Landi F., Cesari M., Fielding R.A., Visser M., Engelke K. et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018. 9 (2). 269-278. doi: 10.1002/jcsm.12268.

21. Bahat G., Yilmaz O., Kılıç C., Oren M.M., Karan M.A. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J. Nutr. Health Aging*. 2018. 22 (8). 898-903. doi: 10.1007/s12603-018-1067-8.
22. Ishii S., Tanaka T., Shibasaki K., Ouchi Y., Kikutani T., Higashiguchi T., et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014. 14 (Suppl. 1). 93-101. doi: 10.1111/ggi.12197.
23. Sbrignadello S., Göbl C., Tura A. Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Body Composition in Sarcopenia and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2022. 14 (9). 1864. doi: 10.3390/nu14091864.
24. Cho M.R., Lee S., Song S.K. A Review of sarcopenia pathophysiology, diagnosis, treatment and future direction. *J. Korean Med. Sci.* 2022. 37 (18). e146. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e146.
25. Giha H., Alamin O., Sater M. Diabetic sarcopenia: metabolic and molecular appraisal *Acta Diabetol.* 2022. 59 (8). 989-1000. doi: 10.1007/s00592-022-01883-2.
26. Sakuma K., Aoi W., Yamaguchi A. The intriguing regulators of muscle mass in sarcopenia and muscular dystrophy. *Front Aging Neurosci.* 2014. 6. 230. doi: 10.3389/fnagi.2014.00230.
27. Verdijk L.B., Snijders T., Drost M., Delhaas T., Kadi F., van Loon L.J. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age (Dordr)*. 2014. 36 (2). 545-547. doi: 10.1007/s11357-013-9583-2.
28. Rodrigues F., Domingos C., Monteiro D., Morouço P. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. 19(2). 874. doi: 10.3390/ijerph19020874.
29. Mesinovic J., Zengin A., De Courten B., Ebeling P., Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. 12. 1057-1072. doi: 10.2147/DMSO.S186600.
30. Scott D., Seibel M., Cumming R., Naganathan V., Blyth F., Le Couteur D.G., Handelsman D.J., Waite L.M., Hirani V. Sarcopenic obesity and its temporal associations with changes in bone mineral density, incident falls, and fractures in older men: the concord health and ageing in men project. *J. Bone Miner. Res.* 2017. 32. 575-83. https://doi.org/10.1002/jbmr.3016.
31. An K.O., Kim J. Association of sarcopenia and obesity with multimorbidity in Korean adults: a Nationwide Cross-Sectional Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016. 17. 960. e1-960.e7. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.07.005.
32. Feng L., Gao Q., Hu K., Wu M., Wang Z., Chen F., et al. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2022. 107(Issue 5). 1470-1483. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab884.
33. Wong E., Backholer K., Gearon E., Harding J., Freak-Poli R., Stevenson C., Peeters A. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. 1(2). 106-14. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70046-9.
34. Beretta M., Filho F., Freiberg R., Feldman J., Nery C., Rodrigues T. Sarcopenia and Type 2 diabetes mellitus as predictors of 2-year mortality after hospital discharge in a cohort of hospitalized older adults. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 159. 107969. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107969.
35. Koo B.K., Moon S., Moon M.K. Muscle strength, an independent determinant of glycemic control in older adults with long-standing type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2021. 21(1). 684. doi: 10.1186/s12877-021-02629-5.
36. Landi F., Onder G., Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013. 14 (8). 540-1. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.004.
37. Sanz-Cánovas J., López-Sampalo A., Cobos-Palacios L., Ricci M., Hernández-Negrin H., Mancebo-Sevilla J. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. 19. 8677. https://doi.org/10.3390/ijerph19148677.
38. Massimino E., Izzo A., Riccardi G., Della Pepa G. The Impact of Glucose-Lowering Drugs on Sarcopenia in Type 2 Diabetes: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Cells*. 2021. 10(8). 1958. doi: 10.3390/cells10081958.
39. Piskovatska V., Stefanyshyn N., Storey K.B., Vaiserman A.M., Lushchak O. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology*. 2019. 20(1). 33-48. doi: 10.1007/s10522-018-9773-5.
40. Fanzani A., Conraads V.M., Penna F., Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012. 3(3). 163-79. doi: 10.1007/s13539-012-0074-6.
41. Sugimoto K., Ikegami H., Takata Y., Katsuya T., Fukuda M., Akasaka H., Tabara Y., et al. Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021. 22(4). 834-838.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.11.003.
42. Goncharova O. Sarcopenia in type 2 diabetes mellitus (review and own observations). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 13(2). 186-194. https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.2.2017.100611.

Отримано/Received 03.06.2022

Рецензовано/Revised 11.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2022 ■

Information about authors

Alla V. Kovalchuk, MD, PhD, leading researcher of the department of age endocrinology and clinical pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: alla.kovalchuk@ua; https://orcid.org/0000-0001-6591-1460

Olesia V. Zynych, Dr. habil., Head of the department of age endocrinology and clinical pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: o.v.zynych@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0516-0148;

Nataliia N. Kushnarova, MD, PhD, senior researcher of the department of age endocrinology and clinical pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: nataliakush@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5390-6784;

Olha V. Prybyla, MD, junior researcher of the department of age endocrinology and clinical pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2212-1172;

Kateryna O. Shyshkan-Shyshova, MD, junior researcher of the department of age endocrinology and clinical pharmacology, SI "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: katerina7337916@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0939-5902.

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

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

Pathophysiological basis of sarcopenia — a chronic complication of diabetes

Abstract. The review considers the problem of sarcopenia, a muscle weakness and loss of mass, quality and strength of skeletal muscles, which often accompanies type 2 diabetes, especially in the elderly. Recently, sarcopenia has been considered as one of the complications of diabetes, which is associated with an increase in the frequency of cardiovascular complications, the need for hospitalization, and patient mortality. The molecular mechanisms of muscle atrophy in sarcopenia are associated with a violation of the anabolic-catabolic balance in muscles and their energy supply, fatty infiltration and shifts in proteostasis (decreasing the synthesis of muscle proteins and increasing their degradation), mitochondrial dysfunction. Insulin resistance, oxidative stress, accumulation of abdominal and ectopic fat, local inflammation play a key role in the pathogenesis of both sarcopenia and dysmetabolic diabetic complications, i.e., there is a bidirectional relationship between these pathological conditions, which mutually reinforce each other's negative consequences. According to clinical observations, the risk of sarcopenia in patients with diabetes is 3–4 times higher than in people without diabetes, while the presence of sarcopenia increases the risk of reduced work capacity, disability, mortality, and worsening of diabetes control. These

data indicate the feasibility of screening for signs of sarcopenia in patients with type 2 diabetes, especially in the older age group, using dynamic tests, as well as bone monitoring, to prevent the risk of falls and fractures. Antidiabetic therapy for such patients should include drugs that help preserve muscle and bone tissue (have an anabolic effect), do not increase the risk of hypoglycemia and gastrointestinal disorders. According to the literature, the safest preparations include the biguanide metformin, dipeptidyl peptidase inhibitors, and insulin. Sulfonylurea derivatives, thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are not recommended, as they can cause undesirable effects in weakened elderly people. Timely diagnosis of sarcopenia is important to prevent the deterioration of muscle function (through the rehabilitation of the musculoskeletal system using adaptive physical exercises and diet modification) and to improve the quality of life of patients with type 2 diabetes. In turn, improving the prevention and treatment of diabetes in the early stages can also help prevent the development of sarcopenia and its complications.

Keywords: sarcopenia; diabetes; insulin resistance; hypoglycemic therapy; review

Jitender Sorout, Sudhanshu Kacker, Neha Saboo
Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, India

Metabolic syndrome and possible treatments (consecutive therapies): a literature review

Abstract. *Metabolic syndrome (MS) is defined by a cluster of risk factors including insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and obesity. Metabolic syndrome is also defined as having at least three metabolic risk factors — increased blood pressure, high blood sugar level, excess body fat, and abnormal cholesterol levels — and greatly increases the chance of future cardiovascular problems. The last 50 years have seen a dramatic increase in metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes, with the number of individuals diagnosed with type 2 diabetes worldwide expected to surpass 360 million by 2030. Early diagnosis is important in order to employ effectively lifestyle and risk factor modification. Pharmaceutical therapy in MS is aimed at treating the individual components of MS such as antihypertensives, statins, and metformin. Some natural compounds, Yoga and dietary elements. Therefore in this article various therapies (possible treatments) were reviewed. The world is in emergent need for searching of treatments for metabolic syndrome. The MS is a constellation of common metabolic disorders that is associated with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Insulin resistance and dyslipidemia play central roles in the pathophysiology of this syndrome. In this modern world, metabolic syndrome is reaching epidemic proportions. With only a handful of people following the healthy diet and lifestyle, majority still fall in the bracket of those with compromised diet and lifestyle, burdening the health services. Socio economic changes and eventually globalization has led to transformation in the society. This has led to alterations in the dietary habits eventually resulting in nutrition transition. Pharmacological treatment is only based on only diagnosis and symptoms. Recently approved anti-obesity drugs can be prescribed to reduce body weight, particularly abdominal visceral fat. A first line intervention targeting MS involves dietary and lifestyle modification with regular physical activity over a period of time. However, improvement in MS parameters can only be maintained when these modifications can be sustained. Therefore, dietary and lifestyle modification in continuum is required to overcome MS holistically. The main and foremost treatment for metabolic syndrome is to eliminate the causative risk factors of it.*

Keywords: *diabetes; non communicable diseases; treatment and metabolic syndrome*

Introduction

Disease patterns around the globe are undergoing rapid structural changes over the last three decades, with a sudden increase in the burden of Non-Communicable Diseases (NCDs) and a decreasing trend of communicable diseases [1]. The Global Burden of Disease study, brings to light this phenomenon of epidemiological transition in India, with a 62.7 % of the total mortality in 2016 contributed by the NCDs. Key elements contributing to the development of these NCDs have been identified and are studied together under the heading of Metabolic Syndrome (MS) [2].

The last 50 years have seen a dramatic increase in metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM), with the number of individuals diagnosed with

T2DM worldwide expected to surpass 360 million by 2030 [3]. This prevalence is rising given the epidemic of obesity, which is fueled, in part, by physical inactivity and unhealthy eating patterns [4]. A recent study from the United States reported the prevalence of MS to be around 22.9 % [5]. A study conducted in the eleven large urban cities of India during 2006–2010 reported the prevalence of MS as high as 35 % [6]. P.M. Khatri et al. concluded the prevalence of an MS diagnosis was alarmingly high among the population of women in higher socioeconomic class of Bikaner (Rajasthan) [6].

MS is defined by a cluster of risk factors including insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and obesity [7]. MS is also defined as having at least three metabolic risk factors — increased blood pressure, high blood sugar level, ex-

cess body fat, and abnormal cholesterol levels — and greatly increases the chance of future cardiovascular problems [8]. The symptom cluster that defines the MS has been shown to contribute to the pathogenesis and progression of T2DM and its related disorders, cardiovascular disease (CVD), and other chronic conditions [9–11]. Increased sympathetic activity and reduced parasympathetic tone have been implicated in the pathogenesis of the MS and its related complications. In addition, there is mounting evidence that chronic psychological stress and negative mood states are strongly associated, in a bidirectional manner, with insulin resistance, glucose intolerance, central obesity, dyslipidemia, hypertension, and other components of the MS [12, 13]. This prevalence is rising given the epidemic of obesity, which is fueled, in part, by physical inactivity and unhealthy eating patterns [14]. Given the dramatically increasing prevalence, associated premature mortality, disability, complications, and social and economic costs, management of the metabolic syndrome is of importance to public health. Here, we review the epidemiology and summarize existing therapies for MS.

Methodology. Relevant studies were identified and extracted by irrespective of time and a comprehensive search in database search engines namely Pub Med, Scopus, Science Direct and Google Scholar. Irrelevant studies were excluded in this review article. Terms were typed and searched as “metabolic syndrome, treatments, dyslipidemia and Yoga” in titles, abstracts and keywords.

Epidemiology. Worldwide prevalence of MetS ranges from < 10 % to as much as 84 %, depending on the region, urban or rural environment, composition (sex, age, race, and ethnicity) of the population studied, and the definition of the syndrome used (table 1) [15]. A.J. Cameron et al. have concluded that the differences in genetic background, diet, levels of physical activity, smoking, family history of diabetes, and education all influence the prevalence of the MS and its components [16]. Y.W. Park et al. noticed that there is an increase in the prevalence of MS from 20 years old through the sixth and seventh decade of life for males and females, respectively [17]. L. Palaniappan et al. concluded that each 11 cm increase in waist circumference is associated with an adjusted 80 % increased risk of developing the syndrome within 5 years [18]. The prevalence of MS among adult population in India was 30 %. State wise analysis of MS showed that the maximum prevalence of MS was reported in Madhya Pradesh (50 %) followed by New Delhi (43 %), Odisha (43 %) and Telangana (42 %). Least pooled prevalence of MS was found in Jammu & Kashmir (15 %) followed by Haryana (18 %) and Punjab (21 %) [19].

Table 1. Diagnosis of Metabolic Syndrome by ATP III Criteria [20]

Increased abdominal waist circumference	> 40 inches in men
	> 35 inches in women
Hypertriglyceridemia	≥ 150 mg/dl
Low HDL	> 40 mg/dl in men
	> 50 mg/dl in women
Hypertension	≥ 130/85 mmHg
Fasting glucose	≥ 100 mg/dl

Possible treatments of Metabolic Syndrome

Lifestyle modification

Increasing physical activity helps with weight reduction. It additionally has beneficial effects on metabolic risk factor. Beyond weight ability to control and decrease of aggregate calories, the eating regimen diet should be low in soaked fats, Trans fats, cholesterol, sodium, and straightforward sugars. Compelling weight reduction requires a mix of caloric confinement, physical movement, and inspiration; successful long lasting support of weight reduction basically requires a harmony between caloric admission and physical action.

Exercise. Reduced daily physical activity in healthy young adults is associated with negative metabolic consequences such as decreased insulin sensitivity and increased abdominal fat [21]. Therefore increased physical activity is likely to be the evolutionary favored pathway to prevent the development of insulin resistance during metabolic derangements. Chronic subclinical inflammation associated with the MS could be one reason for the continued physical inactivity and the induction of a vicious cycle. J. Gustat et al. showed a strong association between obesity and physical inactivity [22]. There is an inverse relationship between physical activity, body mass index (BMI), hip-waist ratio, and waist circumference [23–25].

So maintaining an active lifestyle can prevent the development of the MS. Maintaining lean body mass is essential for better glucose transport and fat metabolism. Reduction in fat mass is helpful in increasing adiponectin levels and improving cytokine profiles; changes in adipokines and cytokines are associated with the MS. Controlling the release and activity of at least two cytokines, TNF- α and interleukine-6 (IL-6), could contribute to the natural protective effects of physical activity. IL-6 is the first cytokine to be released into the circulation during exercise, and its levels increase in an exponential fashion in response to exercise [26]. IL-6 acts as both a proinflammatory and anti-inflammatory cytokine. When secreted by T cells and macrophages, IL-6 stimulates the immune response and boosts inflammatory reactions, while muscle-produced IL-6 exerts anti-inflammatory effects through its inhibitory effects on TNF- α , IL-1 β , and activation of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and IL-10. Exercise also confers protection against TNF-induced insulin resistance [27, 28]. At least two distinct pathways are involved in glucose transport; one is stimulated by insulin or insulin mimetics and the other is activated by contraction or hypoxia [29, 30]. Phosphatidylinositol 3 kinase is involved in insulin activated (but not contraction-activated) pathway, while 5'AMP-activated protein kinase participates in contraction-activated reactions [31, 32].

Yoga

Yoga is rooted in Indian philosophy and has been a part of traditional Indian spiritual practice for millennia [33]. Yoga traditionally is a complex intervention that comprises not only physical activity, but also advice for breathing exercises, meditation and advice for a healthy and ethical lifestyle. While the ultimate goal of traditional yoga has been described as uniting mind, body and spirit, it has become a popular means of promoting physical and mental well-being [34]. Yoga, in Sanskrit means is ‘Yuj’ meaning to unite the mind,

body, and spirit. Yoga an ancient science has its roots in the Indus valley civilization dating back to 5000 BC. Ashtanga Yoga the eight limb Yoga is from the ancient text Patanjali Yoga Sutras, which is widely regarded as the authoritative text on Yoga. Yoga helps in maintaining the body physically fit. To reduce the risk of the MS physical fitness is necessary. Several methods are there in yoga. Some of them are Asanas, Pranayamas, Kriyas. The Asanas which prevent the diabetes are Suryanamashkaras, Arthamatsyendrasana, Paschimmoorthana, Hamsa, Mayura, Jatariparivarthana asana. Pranayamas include Suryabhedana, Chandra Bhedana, Seethli, Seetkari, Brahmari, Bastrika, Nadisodhana. It brings balance to the physical, mental, emotional, and spiritual dimensions of the individual. Yoga is a holistic lifestyle that includes all components of healthy lifestyle. Yoga is based on five basic principles: proper relaxation, proper exercise, proper breathing, proper diet, positive thinking and meditation [35]. Glucose toxicity, caused by chronic hyperglycemia, is a potential precursor for T2DM. Some studies concluded that yoga only significantly lowered FPG in evening sessions in diabetic groups, and that it was ineffective for the non-diabetic males and morning session groups of both the genders [36, 37]. Yoga exercise for 16 weeks in obese postmenopausal women has been shown to improve serum lipids, adiponectin levels and MS risk factors. It is also reported that a three-month yogabased lifestyle program for patients with T2DM can reduce the co-morbidity of dyslipidemia [38, 39]. A recent literature also suggests that one-year yoga practice is beneficial in reducing central obesity by modulating ghrelin in the plasma [40].

Yoga practice has been shown to reduce the concentration of adipose cells in the visceral region, thus attenuating or minimizing excess free fatty acid (FFA) released from adipose cells [40, 41]. This can improve muscle cell, leucocyte and adipocyte-mediated glucose-uptake by affecting the receptor composition of their plasma membrane, thereby reducing circulating glucose levels and increasing insulin sensitivity [42]. This can also minimize the loss of the pancreatic cells' ability to produce sufficient insulin by reducing prolonged FFA concentration and its resultant lipotoxicity [43]. In line with this, reduced FFA secretion from visceral adipocytes, reduced access of FFA to the liver through splanchnic circulation and improved gluconeogenesis and glycogenesis have been reported in diabetes patients in response to yoga [42, 43]. The reduced number of abdominal fat cells indicates shrinkage of an inflammatory cell infiltration site, which may result in turning down the release of proinflammatory mediators such as tumor necrosis factor- α and interleukin-6 [44]. This, along with increased adiponectin production from the metabolically healthy adipocytes, may alleviate the proinflammatory mediators, lower oxidative stress and reduce the chance of insulin resistance [45]. On the other hand, yoga may also improve growth hormone levels and improve sex steroid hormone levels, which help to normalize LDL and HDL levels by diminishing excessive hepatic TG accumulation [46, 47]. Rejuvenation/regeneration of cells of pancreas due to abdominal stretching during yoga exercise, which may increase utilization and metabolism of glucose in peripheral tissues, liver, and adipose tissues through enzymatic process [48]. More active practices followed by relaxing ones lead to deeper relaxation than relaxing practices alone, documented by research from Swami

Vivekananda yoga research foundation near Bangalore city and possibility of neuroplasticity bringing about changes in the pituitary-pancreatic axis [49]. Muscular relaxation, development and improved blood supply to muscles might enhance insulin receptor expression on muscles causing increased glucose uptake by muscles and thus reducing blood sugar [50]. The improvement in the lipid levels after yoga could be due to increased hepatic lipase and lipoprotein lipase at cellular level, which affects the metabolism of lipoprotein and thus increase uptake of triglycerides by adipose tissues [51]. Pranayama practices, stretches the lung tissue producing inhibitory signals from action of slowly adapting receptors and hyperpolarising currents. These inhibitory signals coming from cardiorespiratory region involving vagi are believed to synchronize neural elements in the brain leading to changes in the autonomic nervous system; and a resultant condition characterized by reduced metabolism and parasympathetic dominance [52]. Yoga and pranayamas seems to influence through modifying activity of ascending reticular activating system and thereby also interact with autonomic centers in the brainstem thus affecting cardiorespiratory and metabolic parameters [53].

Dietary modification. Unhealthy dietary patterns and sedentary lifestyles have led to a notable increase in the prevalence of overweight and obesity worldwide. Non-communicable chronic diseases (NCDs) related to unhealthy dietary patterns and weight gain have expanded in parallel, being the major cause of morbidity and mortality both in developed and underdeveloped countries [54]. N. Steckhan et al. analyzed the positive effects of different dietary approaches on MS inflammatory markers [55]. J. Godos et al. also conducted a meta-analysis to demonstrate the preventive role of the promotion of healthy dietary patterns to reduce the prevalence of MS [56]. Recent evidence supports the implementation of healthy food-based dietary interventions instead of calorie or isolated nutrient restriction diets [54]. Therefore, poor diet is an important component of the syndrome that needs to be targeted for its reduction and treatment. The efficacy of Mediterranean diet (MeD) on MS has been observed through many studies [57, 58]. The Mediterranean Dietary pattern typically emphasizes fruits, cooked vegetables and legumes, grains (whole, not refined) and, in moderation, wine, nuts, fish and dairy products, particularly yogurt and cheese. It is a food pattern that has the potential of improving health and quality of life in people who adhere to it appropriately characterizing a way of life and culture [59]. Various dietary interventions have shown significant weight loss, improvement in the MS components, improvement in body composition and cardio-metabolic fitness [57, 60]. Two diets viz. diet relatively rich in carbohydrate (65 % of energy as carbohydrate, 13 % as protein, and 22 % as fat: 17 % as unsaturated fat) or a diet that was low in carbohydrate and high in protein and in monounsaturated fat (48 % of energy as carbohydrate, 19 % as protein, and 33 % as fat: 24 % as unsaturated fat), differing in their composition were tested on 100 obese patients with MS. At the end of 5 months, though the syndrome components decreased in both diet groups, a greater significant decrease in hypertension ($p < 0.05$) prevalence and hypertriglycerolemia ($p < 0.001$) were seen with the low carbohydrate (CHO) diet group [61]. Thus diet and lifestyle interventions are regarded as the first line of defense for combating the metabolic disorders.

Pharmacological treatments. The targeted treatment for the syndrome underlines the fact that the foremost goal is to reduce the atherosclerotic risk. This involves directing attention at the major risk factors so that the treatment is offered to the patients' relative to their risk. The first line of intervention is however, the lifestyle therapies whether the risk is long or short term. To achieve maximum benefit, weight reduction through diet modification and increased physical activity results in risk reduction concurrently. Drug/pharmacological therapy isn't syndrome specific but risk factor specified [62]. First-line recommendations for reducing Cardiovascular Heart Disease (CHD) risks include smoking cessation, reducing LDL-C levels, blood pressure, and glucose levels to recommended goals. LDL-lowering standard drugs are also recommended. These include statins and ezetimibe. Other newly identified drugs that reduce the level of progression of metabolic syndrome related disorders include thiazolidinediones, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors. Statins are a class of drugs that in their active hydrolysed form are specific inhibitors of HMG-CoA reductase, the enzyme responsible for catalyzing the conversion of HMG-CoA to mevalonate, an early rate limiting step in the cholesterol biosynthesis pathway. Inhibition of HMG-CoA reductase with statins has been shown to reduce the plasma levels of cholesterol and apoB-containing lipoproteins in hypercholesterolemic models [63]. Statins have been shown to influence the secretion of both LDL and VLDL in patients with hyperlipidemia. More recently, statins were also found to be effective in reducing plasma TG levels, inhibiting intracellular cholesterol biosynthesis and upregulating LDL receptor expression [64, 65]. Ezetimibe was the first agent to selectively inhibit of biliary and dietary sterol absorption, without interfering with absorption of liposoluble nutrients. It acts by blocking the transmembrane protein discovered in 2004, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) from intestinal cells, with subsequent decrease of the cholesterol delivered to the liver, upregulation of LDL receptor expression and increase of cholesterol clearance. Experimental studies have involved NPC1L1 protein and a positive effect of ezetimibe in other physiopathological components of metabolic syndrome, as well [66]. Nicotinic acid is a classical broad-spectrum hypolipemiant, known to decrease LDL cholesterol and triglycerides and as the most effective in raising HDL-C level. Nicotinic acids have pleiotropic effects related to inhibition of lipolysis in the adipocytes and reduced triglycerides and CRP synthesis [67]. Reduction in blood pressure using antihypertensive medications has been shown to reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular events and mortality. There is a recommendation to start using one out of five antihypertensive medications as first-line treatment: thiazides diuretic, calcium channel blocker (CCB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), or angiotensin receptor blocker (ARB) or a beta-blocker (BB) depending on the individual patients risk profile [68]. Considering experimental and clinical studies that have demonstrated the involvement of the rennin-angiotensin-aldosterone system in complex interactions between endothelial dysfunction, insulin resistance, and development of atherosclerosis, inhibitors of this system (RAAI), either ACEI or ARB, could have added metabolic benefits [68, 69]. Currently, seven

types of antidiabetic medications; i.e., metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, insulins, glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium/glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, are available for treating T2DM, with metformin being first-line of treatment [70]. SGLT-2 inhibitors and GLP-1RAs improving the glycemic control and demonstrating potential CVD benefits, several other criteria of the metabolic syndrome including body weight/waist circumference, dyslipidemia and blood pressure also improved when treating with these drugs [71].

Conclusions

The metabolic syndrome is a constellation of common metabolic disorders that is associated with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Insulin resistance and dyslipidemia play central roles in the pathophysiology of this syndrome. Patients diagnosed with metabolic syndrome often exhibit raised TG and LDL cholesterol, reduced HDL cholesterol and raised blood pressure and fasting plasma glucose. In this modern world, metabolic syndrome is reaching epidemic proportions. The consequences of globalization and industrialization are the emergence of lifestyle related NCDs contributed by unhealthy dietary patterns, lack of physical activity and smoking as well as alcohol abuse. With only a handful of people following the healthy diet and lifestyle, majority still fall in the bracket of those with compromised diet and lifestyle, burdening the health services. Socio economic changes and eventually globalization has led to transformation in the society. This has led to alterations in the dietary habits eventually resulting in nutrition transition. Pharmacological treatment is only based on only diagnosis and symptoms. Recently approved anti-obesity drugs can be prescribed to reduce body weight, particularly abdominal visceral fat. Other medications such as TZDs, metformin, lipid-lowering medications, RAS blockers, and cilostazol exert many metabolic effects including anti-inflammation. A first line intervention targeting MS involves dietary and lifestyle modification with regular physical activity over a period of time. However, improvement in MS parameters can only be maintained when these modifications can be sustained. Therefore, dietary and lifestyle modification in continuum is required to overcome MS holistically. The main and foremost treatment for metabolic syndrome is to eliminate the causative risk factors of it.

References

1. Mohan P., Mohan S.B., Dutta M. Communicable or non-communicable diseases? Building strong primary health care systems to address double burden of disease in India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019. 8(2). 326-329. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_67_19. PMID: 30984632; PMCID: PMC6436242.
2. GBD 2019 Ageing Collaborators. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *BMJ.* 2022. 376. e068208. doi: 10.1136/bmj-2021-068208. PMID: 35273014; PMCID: PMC9316948.
3. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. *Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health.* 2020.

- 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
4. Standl E., Khunti K., Hansen T.B., Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. 26(2_suppl.). 7-14. doi: 10.1177/2047487319881021. PMID: 31766915.
5. Miller J.M., Kaylor M.B., Johannsson M., Bay C., Churilla J.R. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014. 12(10). 527-32. doi: 10.1089/met.2014.0055.
6. Khatri P.M., Modi V. Prevalence of metabolic syndrome in higher socioeconomic class of Bikaner, Rajasthan, India. *IJSR.* 2018. 7(7). 48-50. DOI: 10.36106/ijrs.
7. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int. J. Sports Med.* 2021. 42(3). 199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898.
8. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(2). 786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.
9. Regufe V.M.G., Pinto C.M.C.B., Perez P.M.V.H.C. Metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a review of current evidence. *Porto Biomed. J.* 2020. 5(6). e101. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000101. PMID: 33299950; PMCID: PMC7721212.
10. Shin J.A., Lee J.H., Lim S.Y., Ha H.S., Kwon H.S., Park Y.M., Lee W.C. et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J. Diabetes Investig.* 2013. 4(4). 334-43. doi: 10.1111/jdi.12075.
11. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl. Res.* 2017. 183. 57-70. doi: 10.1016/j.trsl.2017.01.001.
12. Kuo W.C., Bratzke L.C., Oakley L.D., Kuo F., Wang H., Brown R.L. The association between psychological stress and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2019. 20(11). 1651-1664. doi: 10.1111/obr.12915.
13. Bergmann N., Gynzelberg F., Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr. Connect.* 2014. 3(2). 55-80. doi: 10.1530/EC-14-0031.
14. Fabiani R., Naldini G., Chiavarini M. Dietary Patterns and Metabolic Syndrome in Adult Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019. 11(9). 2056. doi: 10.3390/nu11092056. PMID: 31480732; PMCID: PMC6770202.
15. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Salpea K.D., Mikhailidis D.P. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am. J. Med. Sci.* 2007. 333(6). 362-71. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318065c3a1. PMID: 17570989.
16. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2004. 33(2). 351-75, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.005. PMID: 15158523.
17. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R., Heymsfield S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* 2003. 163(4). 427-36. doi: 10.1001/archinte.163.4.427. PMID: 12588201; PMCID: PMC3146257.
18. Palaniappan L., Carnethon M.R., Wang Y., Hanley A.J., Fortmann S.P., Haffner S.M., Wagenknecht L.; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2004. 27(3). 788-93. doi: 10.2337/diacare.27.3.788. PMID: 14988303.
19. Krishnamoorthy Y., Rajaa S., Murali S., Rehman T., Sahoo J., Kar S.S. Prevalence of metabolic syndrome among adult population in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020. 15(10). e0240971. doi: 10.1371/journal.pone.0240971. PMID: 33075086; PMCID: PMC7571716.
20. Beilby J. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Clin. Biochem. Rev.* 2004. 25(3). 195-8. PMCID: PMC1880831.
21. Paley C.A., Johnson M.I. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* 2018. 10. 7. doi: 10.1186/s13102-018-0097-1. PMID: 29755739; PMCID: PMC5935926.
22. Gustat J., Srinivasan S.R., Elkasabany A., Berenson G.S. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J. Clin. Epidemiol.* 2002. 55(10). 997-1006. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00427-4. PMID: 12464376.
23. Cárdenas Fuentes G., Bawaked R.A., Martínez González M.Á., Corella D., Subirana Cachinero I., Salas-Salvadó J., Estruch R. et al. Association of physical activity with body mass index, waist circumference and incidence of obesity in older adults. *Eur. J. Public. Health.* 2018. 28(5). 944-950. doi: 10.1093/eurpub/cky030. PMID: 29554269.
24. Föhr T., Pietilä J., Helander E., Myllymäki T., Lindholm H., Rusko H., Kujala U.M. Physical activity, body mass index and heart rate variability-based stress and recovery in 16 275 Finnish employees: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2016. 16. 701. doi: 10.1186/s12889-016-3391-4. PMID: 27484470; PMCID: PMC4971625.
25. Ofori E.K., Angmortherh S.K. Relationship between physical activity, body mass index (BMI) and lipid profile of students in Ghana. *Pan Afr. Med. J.* 2019. 33. 30. doi: 10.11604/pamj.2019.33.30.17889. PMID: 31384345; PMCID: PMC6658156.
26. Wallace M.K., Shivappa N., Wirth M.D., Hébert J.R., Huston-Gordesky L., Alvarado F., Mouzon S.H., Catalano P.M. Longitudinal Assessment of Relationships Between Health Behaviors and IL-6 in Overweight and Obese Pregnancy. *Biol. Res. Nurs.* 2021. 23(3). 481-487. doi: 10.1177/1099800420985615.
27. Rehman K., Akash M.S.H., Liaqat A., Kamal S., Qadir M.I., Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2017. 27(3). 229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712. PMID: 29199608.
28. Harder-Lauridsen N.M., Krogh-Madsen R., Holst J.J., Plomgaard P., Leick L., Pedersen B.K., Fischer C.P. Effect of IL-6 on the insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014. 306(7). 769-78. doi: 10.1152/ajpendo.00571.2013.
29. Nieto-Vazquez I., Fernández-Veledo S., Krämer D.K., Vila-Bedmar R., Garcia-Guerra L., Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch. Physiol. Biochem.* 2008. 114(3). 183-94. doi: 10.1080/13813450802181047.
30. Yang X., Ongusaha P.P., Miles P.D., Havstad J.C., Zhang F., So W.V., Kudlow J.E. et al. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature.* 2008. 451(7181). 964-9. doi: 10.1038/nature06668. PMID: 18288188.
31. Zhou B., Zhang Y., Li S., Wu L., Fejes-Toth G., Naray-Fejes-Toth A., Soukas A.A. Serum- and glucocorticoid-induced ki-

- nase drives hepatic insulin resistance by directly inhibiting AMP-activated protein kinase. *Cell. Rep.* 2021. 37(1). 109785. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109785. PMID: 34610303; PMCID: PMC8576737.
32. Ruderman N.B., Carling D., Prentki M., Cacicedo J.M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2013. 123(7). 2764-72. doi: 10.1172/JCI67227.
33. Dutta A., Aruchunan M., Mukherjee A., Metri K.G., Ghosh K., Basu-Ray I. A Comprehensive Review of Yoga Research in 2020. *J. Integr. Complement. Med.* 2022. 28(2). 114-123. doi: 10.1089/jicm.2021.0420.
34. Cramer H., Lauche R., Anheyer D., Pilkington K., de Manincor M., Dobos G., Ward L. Yoga for anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Depress Anxiety.* 2018. 35(9). 830-843. doi: 10.1002/da.22762.
35. Yadav R., Yadav R.K., Pandey R.M., Kochar K.P. Effect of a Short-Term Yoga-Based Lifestyle Intervention on Health-Related Quality of Life in Overweight and Obese Subjects. *J. Altern. Complement. Med.* 2016. 22(6). 443-9. doi: 10.1089/acm.2015.0268.
36. Siu P.M., Yu A.P., Benzie I.F. et al. Effects of 1-year yoga on cardiovascular risk factors in middle-aged and older adults with metabolic syndrome: a randomized trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015. 7. 40. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0034-3>.
37. Lee J.A., Kim J.W., Kim D.Y. Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women. *Menopause.* 2012. 19(3). 296-301. doi: 10.1097/gme.0b013e31822d59a2.
38. Nagarathna R., Tyagi R., Kaur G., Vendan V., Acharya I.N., Anand A., Singh A., Nagendra H.R. Efficacy of a Validated Yoga Protocol on Dyslipidemia in Diabetes Patients: NMB-2017 India Trial. *Medicines (Basel).* 2019. 6(4). 100. doi: 10.3390/medicines6040100. PMID: 31614579; PMCID: PMC6963794.
39. Yu A.P., Uguw F.N., Tam B.T., Lee P.H., Lai C.W., Wong C.S.C., Lam W.W., Sheridan S., Siu P.M. One Year of Yoga Training Alters Ghrelin Axis in Centrally Obese Adults With Metabolic Syndrome. *Front Physiol.* 2018. 9. 1321. doi: 10.3389/fphys.2018.01321. PMID: 30294284; PMCID: PMC6158302.
40. Tikhe A.S., Pailoor S., Metri K., Ganpat T.S., Ramarao N.H. Yoga: Managing overweight in mid-life T2DM. *J. Midlife Health.* 2015. 6(2). 81-4. doi: 10.4103/0976-7800.158959. PMID: 26167059; PMCID: PMC4481745.
41. Raveendran A.V., Deshpandae A., Joshi S.R. Therapeutic Role of Yoga in Type 2 Diabetes. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2018. 33(3). 307-317. doi: 10.3803/EnM.2018.33.3.307.
42. Shantakumari N., Sequeira S., El deeb R. Effects of a yoga intervention on lipid profiles of diabetes patients with dyslipidemia. *Indian. Heart J.* 2013. 65(2). 127-31. doi: 10.1016/j.ihj.2013.02.010.
43. Vijayaraghava A., Doreswamy V., Narasipur O.S., Kunnavil R., Srinivasamurthy N. Effect of Yoga Practice on Levels of Inflammatory Markers After Moderate and Strenuous Exercise. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. 9(6). CC08-12. doi: 10.7860/JCDR/2015/12851.6021.
44. Kiecolt-Glaser J.K., Christian L.M., Andridge R., Hwang B.S., Malarkey W.B., Belury M.A., Emery C.F., Glaser R. Adiponectin, leptin, and yoga practice. *Physiol. Behav.* 2012. 107(5). 809-13. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.01.016.
45. Janochova K., Haluzik M., Buzga M. Visceral fat and insulin resistance — what we know? *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019. 163(1). 19-27. doi: 10.5507/bp.2018.062.
46. Afonso R.F., Kozasa E.H., Rodrigues D., Leite J.R., Tufik S., Hachul H. Yoga increased serum estrogen levels in postmenopausal women—a case report. *Menopause.* 2016. 23(5). 584-6. doi: 10.1097/GME.0000000000000593. PMID: 26926324.
47. Lemay V., Hoolahan J., Buchanan A. Impact of a Yoga and Meditation Intervention on Students' Stress and Anxiety Levels. *Am. J. Pharm. Educ.* 2019. 83(5). 7001. doi: 10.5688/ajpe7001. PMID: 31333265; PMCID: PMC6630857.
48. McCall T. *The Scientific Basis of Yoga Therapy.* [Accessed December 07, 2021]. At http://www.yogajournal.com/for_teachers/2016.
49. Chandratreya S. *Diabetes & Yoga.* [Accessed December 7, 2021] at http://www.yogapoint.com/therapy/diabetes_yoga.htm.
50. Cramer H., Lauche R., Haller H., Dobos G., Michalsen A. A systematic review of yoga for heart disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. 22(3). 284-95. doi: 10.1177/2047487314523132.
51. Jayawardena R., Ranasinghe P., Ranawaka H., Gamage N., Dissanayake D., Misra A. Exploring the Therapeutic Benefits of Pranayama (Yogic Breathing): A Systematic Review. *Int. J. Yoga.* 2020. 13(2). 99-110. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_37_19.
52. Jevning R., Wallace R.K., Beidebach M. The physiology of meditation: a review. A wakeful hypometabolic integrated response. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1992. 16(3). 415-24. doi: 10.1016/s0149-7634(05)80210-6. PMID: 1528528.
53. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016. 133(2). 187-225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585. PMID: 26746178; PMCID: PMC4814348.
54. Al-Hadlaq S.M., Balto H.A., Hassan W.M., Marraiki N.A., El-Ansary A.K. Biomarkers of non-communicable chronic disease: an update on contemporary methods. *Peer J.* 2022. 10. e12977. doi: 10.7717/peerj.12977. PMID: 35233297; PMCID: PMC8882335.
55. Steckhan N., Hohmann C.D., Kessler C., Dobos G., Michalsen A., Cramer H. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016. 32. 338-348. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.010>
56. Godos J., Zappalà G., Bernardini S., Giambini I., Bes-Rastrollo M., Martínez-González M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017. 68(2). 138-148. doi: 10.1080/09637486.2016.1221900.
57. Landaeta-Díaz L., Fernández J.M., Da Silva-Grigoletto M., Rosado-Alvarez D., Gómez-Garduño A., Gómez-Delgado F., López-Miranda J., Pérez-Jiménez F., Fuentes-Jiménez F. Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013. 20(4). 555-64. doi: 10.1177/2047487312445000.
58. Bahr L.S., Franz K., Mähler A. Assessing the (anti)-inflammatory potential of diets. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2021. 24(5). 402-410. doi: 10.1097/MCO.0000000000000772. PMID: 34155152.
59. Franquesa M., Pujol-Busquets G., García-Fernández E., Rico L., Shamirian-Pulido L., Aguilar-Martínez A., Medina F.X. et al. Mediterranean Diet and Cardiometabolic Health: A Systematic Review through Evidence-Based Answers to Key Clinical Questions. *Nutrients.* 2019. 11(3). 655. doi: 10.3390/nu11030655. PMID: 30889891; PMCID: PMC6471908.
60. Shenoy S.F., Poston W.S., Reeves R.S., Kazaks A.G., Holt R.R., Keen C.L., Chen H.J. et al. Weight loss in individuals with metabolic syndrome given DASH diet counseling when provided a low sodium vegetable juice: a randomized controlled trial. *Nutr. J.* 2010. 9. 8. doi: 10.1186/1475-2891-9-8. PMID: 20178625; PMCID: PMC2841082.

61. Muzio F., Mondazzi L., Harris W.S., Sommariva D., Branchi A. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. 86(4). 946-51. doi: 10.1093/ajcn/86.4.946. PMID: 17921369.
62. Rask Larsen J., Dima L., Correll C.U., Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018. 11(4). 397-410. doi: 10.1080/17512433.2018.1429910.
63. Stemmer K., Müller T.D., DiMarchi R.D., Pfluger P.T., Tschöp M.H. CNS-targeting pharmacological interventions for the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2019. 129(10). 4058-4071. doi: 10.1172/JCI129195. PMID: 31380808; PMCID: PMC6763237.
64. Tabrizi R., Tamtaji O.R., Mirhosseini N., Lankarani K.B., Akbari M., Dadgostar E., Borhani-Haghighi A., Peymani P., Ahmadizar F., Asemi Z. The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2019. 141. 85-103. doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.010.
65. Kim N.H., Han K.H., Choi J., Lee J., Kim S.G. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2019. 366. 15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755.
66. Ohbu-Murayama K., Adachi H., Hirai Y., Enomoto M., Fukami A., Obuchi A., Yoshimura A. et al. Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome. *J. Diabetes Investig.* 2015. 6(3). 325-33. doi: 10.1111/jdi.12298.
67. Adiels M., Chapman M.J., Robillard P., Krempf M., Laville M., Borén J.; Niacin Study Group. Niacin action in the atherogenic mixed dyslipidemia of metabolic syndrome: Insights from metabolic biomarker profiling and network analysis. *J. Clin. Lipidol.* 2018. 12(3). 810-821.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.083.
68. Vega G.L., Wang J., Grundy S.M. Utility of metabolic syndrome as a risk enhancing factor in decision of statin use. *J. Clin. Lipidol.* 2021. 15(2). 255-265. doi: 10.1016/j.jacl.2021.01.012.
69. Sugizaki T., Watanabe M., Horai Y., Kaneko-Iwasaki N., Arita E., Miyazaki T., Morimoto K., Honda A., Irie J., Itoh H. The Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) inhibitor ezetimibe improves metabolic disease via decreased liver X receptor (LXR) activity in liver of obese male mice. *Endocrinology.* 2014. 155(8). 2810-9. doi: 10.1210/en.2013-2143.
70. Nauck M.A., Wefers J., Meier J.J. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. 9(8). 525-544. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00113-3.
71. Borse S.P., Chhipa A.S., Sharma V., Singh D.P., Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med. Princ. Pract.* 2021. 30(2). 109-121. doi: 10.1159/000511002.

Received 05.07.2022

Revised 23.08.2022

Accepted 14.09.2022 ■

Information about authors

Jitender Sorout, PhD Scholar, Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, India; e-mail: jitendersorout123@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1510-0982>
 Sudhanshu Kacker, Senior Professor, Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, India
 Neha Saboo, Associate Professor, Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, India

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.

Jitender Sorout, Sudhanshu Kacker, Neha Saboo
 Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, India

Метаболічний синдром і підходи до його лікування (послідовна терапія): огляд літератури

Резюме. Метаболічний синдром (МС) визначається кластером факторів ризику, включаючи резистентність до інсуліну, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію та ожиріння. Метаболічний синдром також визначається як наявність щонайменше трьох метаболічних факторів ризику — підвищеного артеріального тиску, підвищеного рівня цукру в крові, надлишку жиру в організмі та аномального рівня холестерину — і значно підвищує ймовірність майбутніх серцево-судинних проблем. За останні 50 років спостерігалось різке зростання метаболічних розладів, включаючи ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, причому очікується, що до 2030 року кількість людей, у яких діагностовано ЦД 2-го типу, у всьому світі перевищить 360 мільйонів. Рання діагностика важлива для ефективного використання способу життя та модифікації фактора ризику. Медикаментозна терапія МС спрямована на лікування окремих компонентів МС, зокрема використання антигіпертензивних засобів, статинів та метформіну, деяких природних сполук, методів йоги та дотримання способу життя. Тому в цій оглядовій статті розглянуті різні методи лікування. Світ гостро потребує пошуку методів лікування метаболічного синдрому. Інсулінорезистентність і дисліпідемія відіграють центральну роль у патофізіології цього

синдрому. У сучасному світі метаболічний синдром набуває масштабів епідемії. З огляду на те, що лише невелика кількість людей дотримується здорового харчування та способу життя, більшість все ще потрапляє в групу тих, хто не дотримується належного способу життя. Соціально-економічні зміни та, зрештою, глобалізація призвели до трансформації суспільства. Це призвело до змін у харчових звичках, що зрештою призвело до зміни режиму харчування. Медикаментозна лікування ґрунтується лише на корекції певних симптомів. Нещодавно схвалені препарати проти ожиріння можна призначати для зменшення маси тіла, зокрема абдомінального, вісцерального жиру. Втручання першої лінії, націлене на МС, передбачає зміну дієти та способу життя з регулярною фізичною активністю протягом певного періоду часу. Однак покращення параметрів МС можна спостерігати лише в тих випадках, коли ці модифікації підтримуються впродовж тривалого часу. Тому для цілісного подолання МС необхідна безперервна зміна дієти та способу життя. Основним лікуванням метаболічного синдрому є усунення причинних факторів ризику його розвитку.

Ключові слова: цукровий діабет; хронічні неінфекційні захворювання; лікування; метаболічний синдром

УДК 615.331:616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1207>

Милославський Д.К., Коваль С.М.

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

Перспективи використання пробіотиків як модуляторів кишкової мікробіоти при ожирінні (огляд літератури)

Резюме. В огляді закордонних джерел літератури з наукометричної бази Pubmed розглядається питання щодо перспектив використання та ефективності пробіотиків як модуляторів кишкової мікробіоти при ожирінні. Авторами наводяться дані щодо патогенетичної ролі кишкової мікробіоти та її похідних, перш за все коротколанцюгових жирних кислот при метаболічно асоційованих захворюваннях, таких як ожиріння. Наводиться історична довідка, класифікація цієї групи біологічно активних препаратів, перелік керівництв з їх застосування, провідні механізми дії пробіотиків, насамперед за умов ожиріння, їх сприятливий вплив на антропометричні показники, параметри ліпідно-вуглеводного гомеостазу, провідні біомаркери, які асоціюються із захворюванням. Наводяться дані щодо перспектив призначення пробіотиків особам з морбідним ожирінням після бариатричної хірургії, акцентується увага на харчових продуктах з пробіотичними властивостями, розглядається питання щодо подальших досліджень та безпеки використання препаратів пробіотичної серії з урахуванням низки вимог до ефективного їх призначення. Пробіотичні препарати можуть мати сприятливий ефект як комплементарна терапія для боротьби з ожирінням при тривалому використанні у високих дозах. У низці експериментальних та клінічних досліджень повідомлялось про зниження маси тіла, рівнів глюкози, ліпідів та інших біомаркерів при прийомі пробіотиків. Короткочасне (≤ 12 тижнів) вживання пробіотиків сприяло зменшенню індексу маси тіла і процентного вмісту жиру в організмі, але вираженість зазначених ефектів була невеликою. Модулювання стану кишкової мікробіоти з використанням мультистрейнових поліштамних пробіотиків може стати цінним інструментом на додаток до традиційних ліпідознижуючих та анорексигенних засобів. В умовах зростаючого інтересу до методів мікробіологічної терапії, активного застосування препаратів цієї групи, насиченості ринку пробіотиків особливого значення набуває питання безпеки пробіотичних штамів.

Ключові слова: ожиріння; кишкова мікробіота; пробіотики; антропометричні показники; ліпідно-вуглеводний гомеостаз; біомаркери; огляд

Серед провідних хронічних неінфекційних захворювань населення світу абдомінальне ожиріння (Ож) стає головним пріоритетом охорони здоров'я більшості розвинених країн у зв'язку зі значною поширеністю та несприятливими наслідками. На сучасному етапі Ож асоційоване з дисфункцією жирової тканини (ЖТ) і гастроінтестинальних пептидів (ГПП), хронічним малоінтенсивним запаленням (ХМЗ), гіперактивацією симпатичної нервової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, перебігає на тлі вже існуючої інсулінорезистентності (ІР), ранніх порушень ліпідного і вуглеводного обміну. Існують різні стратегії щодо корекції

Ож, включаючи обмеження калорій, інтервальне голодування, використання пробіотиків (ПРОБ), пребіотиків (ПРЕБ), ферментованих продуктів, бариатричної хірургії, трансплантації фекальної мікробіоти та їх поєднання [1, 2].

Кишкова мікробіота та ожиріння

Мікробіота (МБ) кишечника є центром останніх наукових досліджень, оскільки вона може відігравати ключову роль у розвитку та прогресуванні Ож [3]. Останніми роками стало можливим втілення нових терапевтичних стратегій щодо корекції МБ, у тому числі

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

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

Для кореспонденції: Милославський Дмитро Кирилович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертонії, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 2а, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: dmioslavsky@gmail.com

For correspondence: Dmitry Miloslavsky, PhD Senior Research Fellow at the Department of hypertension, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", L. Malaya ave., 2a, Kharkiv, 61039, Ukraine; e-mail: dmioslavsky@gmail.com

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

з використанням біологічно активних препаратів — пробіотиків та пребіотиків, за допомогою яких можна здійснювати регуляцію апетиту, зменшувати масу тіла (МТ) і ІР, покращувати метаболічний профіль пацієнтів взагалі [4]. Останніми роками встановлено, що в огрядних людей певні механізми розвитку метаболічних розладів регулюються через вісь «Мб — кишечник — мозок» [5, 6]. Цей сигнальний шлях за допомогою гормонів і метаболітів впливає на прийняття їжі, харчову поведінку, апетит. Асоційовані з Ож зміни в складі і функціональній активності Мб спостерігаються і при дисбіозі, зниженні проникності кишкового бар'єра (феномен «дірявого кишечника»), асоціюються з ХМЗ та імунною дисфункцією [7].

Значну роль у функціонуванні осі «Мб — кишечник — мозок» відіграють **нейротрансмітери**, що продукуються симбіотичними мікробами, похідні амінокислоти триптофану, які безпосередньо впливають на регуляцію апетиту. Відомо, що деякі види бактерій можуть продукувати сполуки — попередники нейрогормонів **серотоніну і дофаміну**, які беруть участь у складних шляхах регуляції апетиту [8]. На думку вчених, через периферичну регуляцію серотоніну Мб може впливати не тільки на апетит *per se*, але й на стан серцево-судинної системи, ліпідний метаболізм, гомеостаз глюкози та інсуліну. Деякі види молочнокислих бактерій (LAB) — тип *Firmicutes*, ряд *Lactobacillales*, біфідобактерій *Bifidobacteriales* і пропіоновокислих бактерій *Propionibacteriaceae* можуть синтезувати серотонін, тим самим брати участь у регуляції апетиту. Експериментальні дослідження показали, що порівняно з гнотобіотичними (безмікробними) мишами у тварин, які отримували протягом 14 днів *Bifidobacterium infantis*, плазматичні рівні серотоніну були майже втричі вищі. Цей факт підтверджує гіпотезу, що концентрація серотоніну в крові великою мірою залежить від активності кишкової Мб. Сприятливий вплив на метаболізм серотоніну в експерименті на мишах має і мікроорганізм з протекторними щодо Ож властивостями *Akkermansia muciniphila* [9]. *A. muciniphila* також є багатообіцяючим кандидатом на створення пробіотика наступного покоління для запобігання запальним і метаболічним розладам, включаючи Ож.

Такі метаболіти корисних бактерій Мб, як **коротколанцюгові жирні кислоти** (КЛЖК), також впливають на баланс гормонів, відповідальних за апетит. Зокрема, пропіонат збільшує синтез гормону насичення лептину, перешкоджає надмірному споживанню їжі; бутират відновлює чутливість до інсуліну (Інс) і регулює стан кишкового бар'єра; ацетат слугує енергетичним субстратом для клітин різних органів, включаючи мозок [10]. КЛЖК сприяють вивільненню ГПП — глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) і пептиду YY (PYY), що призводить до гальмування апетиту, зменшення ХМЗ і окиснювального стресу, зниження секреції глюкагону, покращення чутливості до Інс за допомогою транспортера GLUT4.

У дослідженнях встановлена асоціація між інтенсивністю ХМЗ і специфічними мікробними метаболітами, такими як ліпополісахариди (ЛПС), які є компонентом клітинної стінки патогенних грамнегативних бактерій.

Потрапляючи в кров у підвищених кількостях, ЛПС призводять до викиду цитокінів, ХМЗ і метаболічної ендотоксемії [11]. У той же час компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій, до складу яких входить більшість «сприятливих» бактерій (*Lactobacillales*, *Bifidobacteriales*, *Propionibacteriaceae*), знижують рівень ХМЗ, що індукується ЛПС та передбачає можливість терапевтичного введення штамів грампозитивних бактерій для поліпшення метаболічного здоров'я. Підсумовуючи наведені патофізіологічні фактори, відзначимо, що Ож характеризується збідненням мікробного пейзажу кишечника, активацією ГПП та імунної системи, дисбалансом в утворенні нейротрансмітерів та КЛЖК [12].

Історична довідка та термінологія

Пріоритет у формуванні класичних уявлень про роль Мб, характер взаємин між нею і макроорганізмом належить І.І. Мечникову (1908 р.). За визначенням ВООЗ, пробіотики — це живі непатогенні та нетоксичні для людини мікроорганізми, які при застосуванні у відповідній кількості є корисними для здоров'я людини, здатні відновлювати нормальну Мб організму, згубно діяти на патогенні та умовно-патогенні бактерії. Пробіотики — фармацевтичні препарати, спеціальні функціональні харчові продукти або біологічно активні добавки, основою яких є живі клітини мікрофлори, надають позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні, імунні реакції організму людини шляхом оптимізації та стабілізації функцій її нормальної Мб. За останні 20 років почалось інтенсивне вивчення ПРоБ, досягнуто значний прогрес у розробці ефективних препаратів цієї серії [13, 14].

Термін «probiotic» був вперше використаний в 1965 році американськими ветеринарами D.M. Lilly, R.H. Stillwell для опису речовин, що виділяються одним організмом і стимулюють діяльність іншого. Корекцію дисбіотичних порушень за допомогою еубіотиків (*eubios* — *eu bios*, відновлюючі рівновагу) використовували на початку 70-х років ХХ ст. Спочатку були одно-, двоштамові препарати, які містили ліофілізовану біомасу клітин *E. coli*, *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*. Пошуки кращого ПРоБ завершилися створенням мультикомпонентних препаратів — симбіотиків (від *symbios* — *sym bios* співіснування), які містять декілька мікробних штамів в одному препараті. Саногенетичну дію при метаболічних захворюваннях справляють і ПрЕБ. До симбіотиків дуже близькі синбіотики (від *syn bios* — *syn bios*, взаємне посилення ефекту дії), які поєднують в одному препараті ПРоБ і ПрЕБ, стимулюють ріст і метаболічну активність нормальної Мб [15, 16]. Останнім часом з'явилися постбіотики, парабіотики, метабіотики [17], мультистрейнові пробіотичні препарати, що підкреслює різноманіття їх ефектів. Останніми роками асортимент ПРоБ помітно розширився, зараз відомо понад 60 препаратів. Існує і так званий ПРоБ-парадокс, який полягає в тому, що як живі, так і мертві клітини в ПРоБ-продуктах можуть генерувати корисні біологічні ефекти. Так, живі ПРоБ-клітини впливають на Мб шлунково-кишкового тракту й імунну відповідь, у той час як компоненти мертвих клітин справляють важливу протизапальну дію. *Escherichia*, деякі ентеро-

коки (*Enterococcus faecium SF68*) і ПРоБ-дріжджі *Saccharomyces boulardii* перспективні щодо їх лікарського застосування при метаболічних порушеннях.

Відома певна кількість керівництв щодо використання ПРоБ у медичній практиці, існує і організація, яка займається питаннями ПРоБ та ПреБ, — International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [18]. Дані щодо термінології, історії ПРоБ від невизнання до захоплення ними наводяться в публікаціях першого десятиріччя XXI сторіччя [19].

Пробіотики: класифікація та механізми їх дії

Серед позитивних ефектів ПРоБ при метаболічно асоційованих захворюваннях відзначають: антиканцерогенну та імуномодулюючу дію; інактивацію медіаторів алергії; покращення мікроциркуляції; продукування органічних кислот; синтез вітамінів групи В, коригування рівнів глюкози і ліпідів у крові. Сьогодні ПРоБ застосовуються у спортсменів, для зниження ризику серцево-судинних захворювань, у тому числі при COVID-19. Є попереднє підтвердження превентивної ролі ПРоБ щодо профілактики ішемічної хвороби серця, їх гіпохолестеринемічного ефекту, зниження артеріального тиску (АТ), МТ, геропротекторної дії, гальмування автоімунних процесів [20, 21].

Сприятливі ефекти пробіотиків при ожирінні. Остаточних висновків щодо реального впливу ПРоБ за умов Ож поки що зробити неможливо, однак немає жодних сумнівів, що вони є новим шляхом у лікуванні цієї пандемії людства. На сьогодні є достатньо клінічних та експериментальних досліджень, які підтверджують протекторний ефект ПРоБ щодо Ож. ПРоБ можуть боротися з Ож різноманітними способами, сприяючи вивільненню гормонів, що знижують апетит, насамперед згадуваних вище GLP-1 і PYY, які допомагають спалювати калорії, підвищувати рівень ангіопетиноподібного білка 4 (ANGPTL4), що призводить до зменшення накопичення вісцерального жиру [22]. Покращуючи здоров'я слизової оболонки кишечника, ПРоБ можуть зменшити ХМЗ, яке притаманне Ож.

Проаналізовані нами дослідження щодо впливу ПРоБ на хворих з Ож мали різноманітний характер. Одні з них констатували вплив різних ПРоБ-груп у лікуванні пацієнтів за даними проспективних досліджень або публікацій в наукометричних базах, інші оцінювали зміни низки антропометричних показників після їх вживання, треті визначали вплив ПРоБ на біомаркери, ліпідно-вуглеводний гомеостаз, ІР, включаючи і експериментальні роботи на тваринах.

Аналізуючи *першу групу публікацій*, відзначимо, що E. Lau [23] та співавт. дослідили застосування ПРоБ та динаміку характеристик Ож за результатами реєстру NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), 1999–2014 рр. Автори включили дані 38 802 дорослих, із яких 13,1 % повідомили про прийом ПРоБ. Сприятлива модуляція Мб після вживання ПРоБ була прямо пов'язана зі змінами МТ та її індексу (ІМТ), а прояви Ож були нижчими в ПРоБ-групі ($p < 0,001$). Так, ІМТ був значно нижчим в ПРоБ-групі, так само як си-

столічний та діастолічний АТ і рівень тригліцеридів (ТГ), а ліпопротеїни високої щільності були вірогідно вищими в ПРоБ-групі ($p < 0,05$). Огляд Х.М. Томе-Кастро [24] надає докази успішних результатів у схудненні за допомогою ПРоБ. 23 клінічних випробування, опубліковані у PubMed у 2000–2019 рр., відповідали критеріям включення. Лікувальна роль ПРоБ проявлялась у зниженні МТ та ІМТ, у сприятливих змінах вісцеральної жирової зони, окружності талії (ОТ) та стегон у 14 випробуваннях (60,87 %); 14 досліджень (60,87 %) виявили зміни у провідних КЛЖК та біомаркерах пацієнтів.

Метою J. Alard та співавт. [25] було виявлення ПРоБ — кандидатів для лікування Ож за допомогою комбінації підходів *in vitro* та *in vivo*. Автори оцінювали здатність 23 мікробних штамів *in vitro* обмежувати накопичення ліпідів в адипоцитах та посилювати секрецію GLP-1. Використовуючи мишачу модель Ож, спричиненого висококалорійною дієтою, після скринінгу *in vitro* були вибрані штами, поодинокі або у вигляді сумішей, для дослідження *in vivo*. Отримані дані, що штам *Bifidobacterium longum PI 10*, який вводить окремо, та суміш *B. animalis subsp. lactis LA 804* та *Lactobacillus gasseri LA806* гальмували збільшення МТ та зменшили пов'язану з Ож метаболічну дисфункцію та ХМЗ. Захисні ефекти ПРоБ були пов'язані також зі змінами експресії гену лептину та лептинового рецептора у гіпоталамусі, а також з модуляцією складу Мб кишечника та профілю жовчних кислот.

У *другій групі наукових досліджень* слід відзначити декілька статей. Більшість дослідників констатує, що ПРоБ були запропоновані як багатообіцяюча нова терапевтична стратегія для лікування/запобігання Ож. Згідно з даними дослідження, опублікованими в журналі «Obesity Reviews», короткострокове використання ПРоБ асоціюється зі зменшенням МТ, ІМТ і жирової маси (ЖМ) в осіб з надмірною масою тіла (НМТ) або Ож [26]. Оцінці підлягали 15 досліджень за участю 957 пацієнтів, тривалість інтервенції знаходилась в діапазоні від 3 до 12 тижнів. Дослідники виявили, що порівняно з плацебо введення ПРоБ призводило до зниження МТ (зважена середня різниця $-0,60$ кг [95% довірчий інтервал (ДІ) $-1,19$... $-0,01$ кг]), зниження ІМТ ($-0,27$ кг/м² [95% ДІ $-0,45$... $-0,08$ кг/м²]) і відсотка вісцерального жиру ($-0,60$ % [95% ДІ $-1,20$... $-0,01$ %]). При цьому, хоча вираженість цих ефектів виявилася невеликою, зазначався сприятливий вплив ПРоБ на ЖМ обстежених ($-0,42$ кг [95% ДІ $-1,08$... $0,23$]).

Третя група публікацій щодо ПРоБ має різноспрямовані результати. Останні дослідження стверджують, що ПРоБ насамперед гальмують низку факторів, пов'язаних з порушеннями вуглеводного обміну та маркерами Ож. Дослідники [27] констатують, що використання специфічних штамів ПРоБ може впливати на вторинні метаболічні наслідки Ож, такі як ІР, навіть без суттєвого впливу на втрату МТ.

Дослідження J. Nabil Abuqwidar [28] з використанням технології додавання протекторного мікроорганізму *Akkermansia muciniphila* виявилось ефективним для профілактики та лікування Ож. *A. muciniphila* модулював МТ, регулюючи метаболізм та енергетичний обмін,

покрощуючи чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози. Крім того, дослідження показали, що цей мікроорганізм гальмує ХМЗ та ІР.

В огляді Т. Ferreira da Silva [29] описаний вплив ПРоБ та синбіотиків на антропометричний профіль, біохімічну регуляцію, клінічні та імунологічні маркери, Мб хазяїв з Ож. Автор підкреслює, що введення поживних речовин з ПРоБ або синбіотичними властивостями може модулювати експресію генів, позитивно впливати на стан ЖТ. Результати метааналізу S. Shirvani-Rad [30] показали помірний вплив ПРоБ на МТ у дорослих із НМТ/Ож (від $-0,526 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ $-0,810 \dots -0,247$) до $-0,25 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ $-0,33 \dots -0,17$)) і на ІМТ (з $-1,46 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ $-2,44 \dots -0,48$) до $-1,08 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ $-2,05 \dots -0,11$)).

Е. J. Song та співавт. [31] у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні також аналізують вплив ПРоБ на антропометричні маркери, що наводилися вище як пов'язані з Ож, враховуючи енетротип пацієнта. Зниження маркерів, пов'язаних з Ож, було більшим та ефективність ПРоБ-лікування була вищою в пацієнтів з енетротипом, багатим на *Prevotella*, ніж багатим на *Bacteroides*. M. N. Çelik та ін. встановили, що ПРоБ покращують рівні чемерину в огрядних шурів [32]. Добавки ПРоБ знижували прибавку МТ, надавали позитивний вплив на рівні глюкози в плазмі натще, Інс, ІР, ТГ, маркерів ХМЗ, лептину і чемерину в огрядних шурів.

А. А. Hibberd та співавт. [33] в рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) у дорослих з НМТ дійшли висновку, що ПРоБ або синбіотик змінює характеристики Мб у кишечнику. 134 учасники більшого клінічного дослідження були рандомізовані (1 : 1 : 1 : 1) в чотири групи: 1) плацебо, 12 г/день мікрокристалічної целюлози; 2) Litesse® Ultra™ (LU) полідекстроза, 12 г/день; 3) *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* 420™ (B420); 4) LU + B420 протягом шести місяців втручання. Дослідники констатували, що кількість *Lactobacillus* і *Akkermansia* була вищою в групі, що отримувала B420, у кінці втручання, а LU + B420 збільшували *Akkermansia*, *Christensenellaceae* і *Methanobrevibacter*, у той час як присутність *Paraprevotella* була зменшена. *Christensenellaceae* послідовно збільшувався в групах лікування. R. Ferrarese та співавт. [34] в огляді торкалися того, що ПРоБ і синбіотики можна використовувати для більш ефективного схуднення в епоху вивчення мікробіому. Дієтичні добавки з синбіотиками, приготованими з використанням штамів *Lactobacillus gasseri*, продемонстрували зниження МТ і протизапальну активність, посилюючи ефекти контролю МТ через синергічну дію на продукцію КЛЖК і «реконфігування» Мб.

Л. Crovesy та співавт. [35] в огляді рандомізованих контрольованих клінічних випробувань аналізували вплив ПРоБ на основі *Lactobacillus* на МТ і жирові відкладення у суб'єктів з НМТ. Із 1567 статей лише 14 були включені в цей систематичний огляд. З них у 9 спостерігалось зниження МТ і/або маси ЖТ в організмі, три не виявили ефекту, а два показали збільшення МТ. Позитивні ефекти щодо Ож залежали від штаму, *L. plantarum* і *L. rhamnosus* були ефективні в поєднан-

ні з гіпокалорійною дієтою, ефективність збільшувалась за умов застосування декількох видів *Lactobacillus*. М. С. Mekkes та співавт. в огляді [36] торкнулись питання розробки ПРоБ-лікування Ож. Аналіз відповідних статей показав, що *L. gasseri* SBT 2055, *L. rhamnosus* ATCC 53103 і комбінація *L. rhamnosus* ATCC 53102 і *Bifidobacterium lactis* Bb12 можуть знижувати МТ і гальмувати її збільшення в подальшому.

Е. Varendolts в огляді випадкових контрольованих випробувань [37] дослідив Мб, призначення ПРоБ і синбіотиків у регулюванні Ож. Результати РКД щодо ПРоБ показали їх нейтральний вплив на МТ, зниження рівня глюкози натще і постпрандіальної глюкози, поліпшення чутливості до Інс і покращення ліпідного профілю. РКД для ПРоБ продемонстрували вірогідний, але незначний вплив на МТ (< 3%) і метаболічні параметри. Метою огляду Y. A. Kim [38] було вивчення впливу ПРоБ і синбіотиків на рівні ІР у клінічних випробуваннях на людях, обговорення потенційних механізмів, завдяки яким ПРоБ покращують метаболізм глюкози. Здатність впливати на метаболічну функцію Мб виявлена в інших ПРоБ-штамів і їх комплексів. Так, дослідження, у яких взяли участь хворі на Ож з жировою хворобою печінки, показали, що застосування комплексного ПРоБ з *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* сприяє помітному зниженню резистентності до Інс. Після 24-тижневого курсу ПРоБ-лікування жінок, які страждають на Ож, відзначалися зниження МТ, нормалізація концентрації циркулюючого лептину, а також збільшення в складі Мб штамів метаболічно сприятливих бактерій.

Заданими [39], ПРоБ-компонент синбіотика, що був використаний у дослідженні, містив *L. acidophilus*, *B. lactis*, *B. longum* та *B. bifidum*. Результати не продемонстрували статистично значущих відмінностей у складі тіла між групами плацебо та синбіотика наприкінці 3-місячного дослідження серед 20 людей на дієті з низьким умістом вуглеводів, високим умістом білків і зниженою енергетичною цінністю. Синбіотик збільшив кількість *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, підвищував багатство Мб кишечника. Регресійний аналіз, проведений для кореляції після додавання ПРоБ-добавок з параметрами складу тіла та біомаркерами Ож, виявив зв'язок між зниженням рівня глюкози в крові і збільшенням чисельності *Lactobacillus*, особливо в групі синбіотиків. При цьому зниження МТ, ІМТ, ОТ та жирової МТ в організмі було пов'язано зі зменшенням кількості *Bifidobacterium*.

Цікаві результати отримані N. Kobyliak та співавт. [40], які в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю 48 дорослих пацієнтів, які страждають на коморбідні з Ож захворювання, показали позитивний вплив на біомаркери Ож мультистрейнового пробіотика. Після 8-тижневого прийому цього ПРоБ-комплексу спостерігалось зниження маси тіла і ОТ, значне зменшення маркерів ХМЗ (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-1 β , -6, -8, інтерферон γ). В експериментальному дослідженні [41] спостерігали значні зміни 55 метаболітів при Ож, включаючи фосфатидилхолін, сфінгомелін, серотонін, простагландин В2, лейкотрієн В4. Порушення 14 біомаркерів Ож можна було регулювати за допомогою ПРоБ *Lactobacillus plantarum* FRT4.

Значний інтерес викликають роботи щодо призначення ПРоБ після бариатричних втручань при морбідному Ож (*baros* — вага та *jatrickie* — лікувати). Метааналіз Yu. Zhang [42] мав на меті оцінити вплив ПРоБ на МТ, ІМТ, відсоток надмірної ваги (% EWL), ОТ та С-реактивний білок (CRP) у дорослих з Ож після бариатричної хірургії. Було проаналізовано чотири РКД, у тому числі їх 172 учасники. Існувала статистично значуща різниця у зменшенні МТ, ІМТ, ОТ через 12 місяців після бариатричної хірургії на тлі ПРоБ; ПРоБ були малоефективними щодо зменшення % EWL та CRP як протягом 3 місяців, так і через 12 місяців після операції.

А дослідження R.V. Jones [43], навпаки, встановило збільшення МТ у 19 охворілих підлітків, які отримували 3 пакети на день ПРоБ VSL #3[®] протягом 16 тижнів. Було відзначено збільшення загального Ож (+1,7 ± 0,6 % проти -1,3 ± 0,5 %, $p < 0,01$) та Ож тулуба (+3,3 ± 0,8 % проти -1,8 ± 0,8 %, $p < 0,01$) без значного впливу на фіброз печінки, інсулін/глюкозу, Мб або ГП. Спроби подальшого набору були припинені достроково, а розмір вибірки не відповідав запланованому для цього тесту. L.Q.T. Sabral та співавт. [44] аналізували 24 дослідження (1587 учасників), що були включені до систематичного огляду. Біомаркерами, пов'язаними з Ож та апетитом, які оцінювали, були: лептин, Інс, адипонектин, резистин, несфатин-1, адропін, оментин-1, GLP-1, GLP-2 і глюкагон. Порівняно з контрольною групою після прийому ПРоБ-добавок 4 дослідження за участю 272 осіб повідомили про статистично значуще зниження Інс натше. З іншого боку, дослідження за участю 56 осіб повідомило про статистично значуще збільшення адропіну та оментину-1.

За даними A. López-Moreno [45], клінічні випробування, які включали дані щодо позитивної модуляційної здатності Мб, показали, що високі дози звичайних одиничних і багатовидових ПРоБ *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* покращують ключові антропометричні параметри, пов'язані з Ож.

Продукти з пробіотичними властивостями при ожирінні. Низка ферментованих харчових продуктів служить джерелом ПРоБ-штамів [46]. Численні мікроорганізми (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *Bifidobacteria* і деякі штами *L. casei* або *L. acidophilus-group*) використовуються в ПРоБ-їжі, зокрема в кисломолочних продуктах. Мариновані і ферментовані продукти, овочі і зброжені соєві боби натто, що впливають на сигнальні шляхи регуляції апетиту при Ож [47], можуть слугувати додатковим дієтичним джерелом ПРоБ. Усі ці продукти довели свою можливу користь щодо захворюваності і смертності від Ож у проспективних когортних дослідженнях.

Підсумовуючи наведене, відзначимо, що в процесі багаторічних досліджень стало зрозумілим, що ефекти, які спостерігаються при призначенні ПРоБ за умов Ож, залежать від роду та комбінації конкретних мікроорганізмів. Продуктування коротколанцюгових жирних кислот і гальмування хронічного малоінтенсивного запалення були визначені як основні механізми дії, завдяки якій ПРоБ впливають на обмін речовин і масу тіла в осіб з ожирінням. Ефективність цих біологічно активних сполук, вважають дослідники, залежить від виду або

штаму мікроорганізму та тривалості його призначення. Зокрема, деякі ПРоБ, що містять метаболічно сприятливі бактерії, можуть прямо діяти на секрецію гастроінтестинальних пептидів, відповідальних за регуляцію апетиту (GLP-1, PYY, лептин і грелін), за допомогою гіпоталамічних нейроендокринних шляхів прискорювати відчуття насичення. Експериментально було показано, що специфічні штами *Bifidobacteriaceae* можуть покращувати структуру мікробіоти кишечника та його імунні функції. Крім того, ПРоБ мають низку сприятливих метаболічних ефектів і призводять до зменшення гіпертрофії адипоцитів, покращення антропометричних параметрів, зниження сироваткового холестерину, ТГ і глюкози, відновлення чутливості до інсуліну. Важливим моментом щодо цього є адекватний вибір ПРоБ-агентів або їх комбінацій, стандартизація їх дози (10^8 - 10^{10} КУО), тривалості призначення (понад 3 місяці), ретельне знання їх корисних та негативних ефектів.

Пробіотичні препарати можуть мати сприятливий ефект як комплементарна терапія для боротьби з ожирінням при тривалому використанні у високих дозах. У низці експериментальних та клінічних досліджень повідомлялось про зниження маси тіла, рівнів глюкози, ліпідів та інших біомаркерів при прийомі пробіотиків. Короткочасне (≤ 12 тижнів) вживання пробіотиків сприяло зменшенню індексу маси тіла і процентного вмісту жиру в організмі, але вираженість зазначених ефектів була невеликою. Модулювання стану кишкової мікробіоти з використанням мультистрейнових поліштамних пробіотиків може стати цінним інструментом на додаток до традиційних ліпідознижуючих та анорексигенних засобів. В умовах зростаючого інтересу до методів мікробіологічної терапії, активного застосування препаратів цієї групи, насиченості ринку пробіотиків особливого значення набуває питання безпеки пробіотичних штамів.

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

Внесок авторів. Милославський Д.К. — систематизація літературних джерел та написання огляду; Коваль С.М. — загальне керівництво роботою, формування вступу та висновків.

Список літератури

1. Noncommunicable diseases and their risk factors. STEPwise Approach to NCD Risk Factor Surveillance (STEPS). URL: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en/>
2. Koval S.M., Snihurska I.O., Vysotska O., Strashnenko H.M., Wójcik W., Dassibekov K. Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. In book: *Information Technology in Medical Diagnostics II*, Wójcik, Pavlov&Kalimoldayev (Eds). London: Taylor&Francis Group; 2019. 275-288. doi: 10.1201/9780429057618-32.
3. Ejtahed H.S., Tabatabaei-Malazy O., Soroush A.R., Hasani-Ranjbar S., Siadat S.D., Raes J., Larjani B. Worldwide trends in scientific publications on association of gut microbiota with obesity. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2019. 22(1). 65-71. doi: 10.22038/ijbms.2018.30203.7281.

4. Sivamaruthi B.S., Kesika P., Suganthy N., Chaiyasut C. A Review on Role of Microbiome in Obesity and Antiobesity Properties of Probiotic Supplements. *Biomed Res. Int.* 2019. 2019. 3291367. doi: 10.1155/2019/3291367.
5. Régnier M., Van H.M., Knauf C., Cani P.D. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J. Endocrinol.* 2021. 248(2). R67–R82. doi: 10.1530/JOE-20-0473.
6. van Son J., Koekkoek L.L., La Fleur S.E., Serlie M.J., Nieuwdorp M. The Role of the Gut Microbiota in the Gut — Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(6). 2993. doi: 10.3390/ijms22062993.
7. Breton J., Galmiche M., Déchelotte P. Dysbiotic Gut Bacteria in Obesity: An Overview of the Metabolic Mechanisms and Therapeutic Perspectives of Next-Generation Probiotics. *Microorganisms.* 2022. 10(2). 452. doi: 10.3390/microorganisms10020452.
8. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., et al. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J. Cell. Physiol.* 2017. 232(9). 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518.
9. Yaghoobfar R., Behrouzi A., Ashrafi F., et al. Modulation of serotonin signaling/metabolism by *Akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles through the gut-brain axis in mice. *Sci. Rep.* 2020. 10. 22119. doi: 10.1038/s41598-020-79171-8.
10. Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients.* 2020. 12(4). 1107. doi: 10.3390/nu12041107.
11. Azad A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed Res. Int.* 2018. 2018. 8063647. doi: 10.1155/2018/8063647.
12. Miloslavsky D., Mysnychenko O., Penkova M., Schenyavskaya E., Koval S. Abdominal obesity and gut microbiota (Review). *Georgian Med. News.* 2021. (316–317). 142–146 (in Russian).
13. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C., et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients.* 2019. 11(11). 2690. doi: 10.3390/nu11112690.
14. Vasile N., Ghindea R., Vassu T. Probiotics—an alternative treatment for various diseases. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* 2011. 70(2). 54–9.
15. Li H.Yu., Zhou D.D., Gan R.Y., et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review *Nutrients.* 2021. 13(9). 3211. doi: 10.3390/nu13093211.
16. Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S., Tsigalou C., Dalamaga M. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr. Obes. Rep.* 2020. 9(3). 179–192. doi: 10.1007/s13679-020-00379-w.
17. Kapoor B., Singh A., Gulati M., et al. Orchestration of Obe-solytic Activity of Microbiome: Metabiotics at Centre Stage. *Curr. Drug Metab.* 2022. 23(2). 90–8. doi: 10.2174/1389200223666220211095024.
18. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. 17(11). 687–701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
19. Shokryazdan P., Jahromi M.F., Liang J.B., Ho Y.W. Probiotics: From Isolation to Application. *J. Am. Col. Nutr.* 2017. 36(8). 666–76.
20. Milajerdi A., Mousavi S.M., Sadeghi A., Salari-Moghad-dam A., Parohan M., Larijani B., Esmailzadeh A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomi-zed clinical trials. *Eur. J. Nutr.* 2020. 59(2). 633–49. doi: 10.1007/s00394-019-01931-8.
21. Ooi L.G., Liong M.T. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int. J. Mol. Sci.* 2010. 11(6). 2499–522. doi: 10.3390/ijms11062499.
22. 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.
23. Lau E., Neves J.S., Ferreira-Magalhães M., Carvalho D., Freitas P. Probiotic Ingestion, Obesity, and Metabolic-Related Disorders: Results from NHANES, 1999–2014. *Nutrients.* 2019. 11(7). E1482. doi: 10.3390/nu11071482.
24. Tomé-Castro X.M., Rodríguez-Arrastia M., Cardona D., Rueda-Ruzafa L., Molina-Torres G., Roman P. Probiotics as a therapeutic strategy in obesity and overweight: a systematic review. *Benef. Microbes.* 2021. 12(1). 5–15. doi: 10.3920/BM2020.0111.
25. Alard J., Cudennec B., Bouillier D., et al. Multiple Selection Criteria for Probiotic Strains with High Potential for Obesity Management. *Nutrients.* 2021. 13(3). 713. doi: 10.3390/nu13030713.
26. Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J., Hertel J.K., Hjelmestaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* 2018. 19(2). 219–32. doi: 10.1111/obr.12626.
27. Oniszczuk A., Oniszczuk T., Gancarz M., Szymańska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Review. Molecules.* 2021. 26(4). 1172. doi: 10.3390/mol-ecules26041172.
28. Nabil Abuqwider J., Mauriello G., Altamimi M. *Akkerman-sia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: A Systematic Review. *Review. Microorganisms.* 2021. 9(5). 1098. doi: 10.3390/microorganisms9051098.
29. Ferreira da Silva T., Neves Casarotti S., Lelis Vilela de Oliveira G., Lúcia Barretto Penna A. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021. 61(2). 337–355. doi: 10.1080/10408398.2020.1733483.
30. Shirvani-Rad S., Tabatabaei-Malazy O., Mohseni S., et al. Probiotics as a Complementary Therapy for Management of Obesity: A Systematic Review. *Review. Evid Based Complement Alternat Med.* 2021. 2021. 6688450. doi: 10.1155/2021/6688450.
31. Song E.J., Han K., Lim T.J., et al. Effect of probiotics on obesity-related markers per enterotype: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EPMA J.* 2020. 11(1). 31–51. doi: 10.1007/s13167-020-00198-y.
32. Çelik M.N., Ünlü Söğüt M. Probiotics Improve Cheme-rin Levels and Metabolic Syndrome Parameters in Obese Rats. *Balkan Med. J.* 2019. 36(5). 270–5. doi: 10.4274/balkanmedj.gale-nos.2019.2019.2.61.
33. Hibberd A.A., Yde C.C., Ziegler M.L., et al. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. *Benef. Microbes.* 2019. 10(2):121–35. doi: 10.3920/BM2018.0028.
34. Ferrarese R., Ceresola E.R., Preti A., Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. 22(21). 7588–605. doi: 10.26355/eurrev_201811_16301.

35. Crovesy L., Ostrowski M., Ferreira D.M.T.P., Rosado E.L., Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2017. 41(11). 1607-1614. doi: 10.1038/ijo.2017.161.
36. Mekkes M.C., Weenen T.C., Brummer R.J., Claassen E. The development of probiotic treatment in obesity: a review. *Benef. Microbes*. 2014. 5(1). 19-28. doi: 10.3920/BM2012.0069.
37. Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2016. 22(10). 1224-34. doi: 10.4158/EP151157.RA.
38. Kim Y.A., Keogh J.B., Clifton P.M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr. Res. Rev.* 2018. 31(1). 35-51. doi: 10.1017/S095442241700018X.
39. Sergeev I.N., Aljutaily T., Walton G., Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 2020. 12(1). 222. doi: 10.3390/nu12010222.
40. Kobylak N., Falalyeyeva T., Boyko N., Tsyryuk O., Beregova T., Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. 141. 190-9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.005.
41. Cai H., Wen Z., Xu X., Wang J., Li X., Meng K., Yang P. Serum Metabolomics Analysis for Biomarkers of *Lactobacillus plantarum* FRT4 in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Foods*. 2022. 11(2). 184. doi: 10.3390/foods11020184.
42. Zhang Yu., Yan T., Xu Ch., Yang H., Zhang T., Liu Ya. Probiotics Can Further Reduce Waist Circumference in Adults with Morbid Obesity after Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Review. Evid Based Complement Alternat Med*. 2021. 2021. 5542626. doi: 10.1155/2021/5542626.
43. Jones R.B., Alderete T.L., Martin A.A., Geary B.A., Hwang D.H., Palmer S.L., Goran M.I. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Obes.* 2018. 13(11). 705-14. doi: 10.1111/ijpo.12273.
44. Cabral L.Q.T., Ximenez J.A., Moreno K.G.T., Fernandes R. Probiotics have minimal effects on appetite-related hormones in overweight or obese individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2021. 40(4). 1776-87. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.028.
45. López-Moreno A., Suárez A., Avanzi C., Monteoliva-Sánchez M., Aguilera M. Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*. 2020. 12(7). 1921. doi: 10.3390/nu12071921.
46. Baruah R., Ray M., Halami P.M. Preventive and therapeutic aspects of fermented foods. *J. Appl. Microbiol.* 2022. 132. 3476-3489. doi: 10.1111/jam.15444.
47. Sun R., Li D., Sun M., et al. *Bacillus natto* ameliorates obesity by regulating PI3K/AKT pathways in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022. 603. 160-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.012.

Отримано/Received 02.06.2022

Рецензовано/Revised 14.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2022 ■

Information about authors

Dmitry Miloslavsky, PhD Senior Research Fellow at the Department of hypertension, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: dmiloslavsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3089-3482>

Sergiy Koval, MD, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; phone +38 057-373-90-14 (office); e-mail: sergekovalmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>

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

Authors contribution. *Dmitry Miloslavsky* — systematization of literary sources and writing an article; *Sergiy Koval* — General management of the work, setting the perspective, introduction and conclusions.

D.K. Miloslavsky, S.M. Koval

State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Prospects for probiotics use as the gut microbiota modulators in obesity (literature review)

Abstract. The review of foreign sources of literature from the PubMed scientometric database examines the issue of prospects for the use and effectiveness of probiotics as modulators of gut microbiota in obesity. The authors provide data on the pathogenetic role of gut microbiota and its derivatives, first of all short-chain fatty acids, in metabolically associated diseases, such as obesity. We provide a historical reference, the classification of this group of biologically active drugs, list of guidelines on their use, the leading mechanisms of action of probiotics, primarily in obesity, their favorable effects on anthropometric indicators, parameters of lipid-carbohydrate homeostasis, the leading biomarkers associated with disease. Data are given on the prospects for prescribing probiotics in morbidly obese people after bariatric surgery; the attention is focused on food products with probiotic properties; the issue of further research and the safety of using probiotic drugs is considered, taking into account a

number of requirements for their effective use. Probiotic preparations may have a beneficial effect as a complementary therapy to fight obesity when used for a long time in high doses. Several experimental and clinical studies reported a decrease in body weight, the levels of glucose, lipid and other biomarkers when taking probiotics. Short-term (≤ 12 weeks) use of probiotics contributed to a decrease in body mass index and body fat percentage, but the intensity of these effects was small. Gut microbiota modulation using multistrain probiotics may be a valuable tool in addition to traditional lipid-lowering agents and anorexigens. In conditions of growing interest in the methods of microbiological therapy, the active use of drugs of this group, probiotic market saturation, the question of the safety of probiotic strains is of particular importance.

Keywords: obesity; gut microbiota; probiotics; anthropometric indicators; lipid-carbohydrate homeostasis; biomarkers; review

УДК 616.379-008.64-053.2-036.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1208>

Камінський О.В., Камінська Ю.О.

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

Нормокальціємічний неренальний гіперпаратиреоз

Резюме. Паратгормон (ПТГ) виробляється прищитоподібними залозами (ПЩПЗ), які є головними регуляторами обміну кальцію і фосфору. Гіперпаратиреоз (ГПТ) — клінічний стан, при якому виявляється збільшення концентрації ПТГ у сироватці крові. Стан ПЩПЗ дуже сильно залежить від кількості вітаміну D, магнію та бору в крові. Так, за офіційними даними, обґрунтованими низкою наукових досліджень, більшість населення (80 %) світу має нестачу/дефіцит вітаміну D, що пояснює значну поширеність захворювань ПЩПЗ (гіперплазії, аденоми, гіперпаратиреози) та асоційованої з нею патології. За попередніми дослідженнями, в Україні спостерігається дефіцит/нестача вітаміну D у 85–94 % населення. Дефіцит/нестача вітаміну D компенсаторно стимулює збільшення синтезу ПТГ. Лікарі дуже рідко визначають рівень ПТГ, що пролонгує прогресування ГПТ, а виявляють його, лише коли вже відзначаються глибокі асоційовані зміни інших систем. ГПТ виникає, коли одна або кілька ПЩПЗ стають гіперактивними, що поступово призводить до підвищення рівня паратгормону в сироватці та гіперкальціємії. Діагностичні критерії гіперпаратиреодних станів дуже розмиті, що вводить в оману та призводить до проведення непотрібних операцій замість простої терапії препаратами вітаміну D та бору. Нормокальціємічний первинний ГПТ є діагнозом виключення, і його можна розглядати лише після ретельної оцінки причин вторинного гіперпаратиреозу, у тому числі пов'язаного з нестачею вітаміну D. Найчастішою формою гіперпаратиреозу є нормокальціємічний неренальний гіперпаратиреоз. Профілактичне застосування вітаміну D у правильних індивідуалізованих дозах (діапазон 25(OH)D 100–150 нмоль/л або 40–60 нг/мл) повинно було б зменшити ймовірність розвитку патології ПЩПЗ, однак таку терапію отримують лише 10 % населення, інші не знають, що це є корисним. Єдиний шлях усунення поступового прогресування розладів ПЩПЗ — застосування індивідуальних профілактичних або лікувальних доз вітаміну D.

Ключові слова: гіперпаратиреоз; паратгормон; кальцій; вітамін D; прищитоподібні залози; гіперплазія; аденома; огляд

Перелік скорочень: ГПТ — гіперпаратиреоз; ВГПТ — вторинний ГПТ; МЩКТ — мінеральна щільність кісткової тканини; нк-ПГПТ — нормокальціємічний первинний ГПТ; ПЩПЗ — прищитоподібні залози; ПГПТ — первинний ГПТ; ПТГ — паратгормон; УЗД — ультразвукове дослідження; ЩПЗ — щитоподібна залоза.

Гіперпаратиреоз (ГПТ) — клінічний стан, при якому виявляється збільшення концентрації паратгормону (ПТГ) в сироватці крові. Паратгормон виробляється

прищитоподібними залозами (ПЩПЗ), які є головними регуляторами обміну кальцію та фосфору. Зазвичай чотири ПЩПЗ розташовані позаду щитоподібної залози (ЩПЗ). Їх може бути більше (до 14) або менше чотирьох, деякі можуть розташовуватись атипово, далеко від ЩПЗ. Усі фізіологічні процеси, у яких використовуються іони кальцію та фосфору (клітинні насоси, передача електричних імпульсів, скорочення м'язів, структура скелета), регулюються ПЩПЗ. Їх діяльність у взаємозв'язку з вітаміном D впливає на артеріальний тиск, ритм серця, настрої, стан нервової, серцево-су-

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

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

Для кореспонденції: Камінський Олександр Валентинович, д.м.н., старший науковий співробітник, завідувач відділу радіаційної ендокринології, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна, e-mail: endocriner@gmail.com

For correspondence: Oleksiy V. Kaminskyi, MD, PhD, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ilyenka st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com

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

динної, статевої, кісток, суглобів, ренальної та інших систем. ПТГ є ключовим регулятором метаболізму кальцію, він стимулює резорбцію (руйнування, розсмоктування, деградацію) кісткової тканини, підвищує рівень кальцію та фосфору в сироватці крові та сприяє синтезу вітаміну D (компенсаторний механізм).

Стан ПЩПЗ дуже сильно залежить від кількості вітаміну D, магнію та бору в крові. Так, за офіційними даними, обґрунтованими низкою наукових досліджень, більшість населення (80 %) планети має нестачу/дефіцит вітаміну D, що пояснює значну поширеність захворювань ПЩПЗ (гіперплазії, аденоми, гіперпаратиреозу) та асоційованої з нею патології. За попередніми дослідженнями, в Україні спостерігається дефіцит/нестача вітаміну D у 85–94 % населення.

У нормальних фізіологічних умовах основним регулятором секреції ПТГ і функції ПЩПЗ є кальційчутливий рецептор (CaSR) [1]. Активація CaSR сироватковим кальцієм швидко пригнічує синтез і секрецію ПТГ та ріст ПЩПЗ. Крім того, CaSR впливає на експресію гена ПТГ і може також посилювати регуляцію рецептора вітаміну D (VDR) [1]. ПЩПЗ експресують високі рівні VDR, що при активації зв'язуванням вітаміну D зменшує транскрипцію гена ПТГ; навпаки, зниження рівня вітаміну D або його дефіцит компенсаторно стимулюють синтез ПТГ [1]. Активація VDR у шлунково-кишковому тракті збільшує всмоктування кальцію, таким чином підвищуючи рівень кальцію в сироватці крові та контролюючи діяльність ПЩПЗ через активацію CaSR. Постійна стимуляція ПЩПЗ порушеннями мінерального гомеостазу сприяє синтезу ПТГ і, зрештою, призводить до гіперплазії ПЩПЗ [1]. Через їх невід'ємну роль у патогенезі вторинного ГПТ (ВГПТ) CaSR, VDR і FGF-23 є ймовірними біологічними мішенями для нових методів лікування цих розладів.

Сьогодні в медичній та науковій літературі можна прочитати, що первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) є поширеною клінічною проблемою, для якої єдиним остаточним лікуванням є хірургічне втручання [2].

Дійсно класичні варіанти ПГПТ та третинного ГПТ (ТГПТ) зі значним підвищенням концентрації кальцію та зниженням фосфору в сироватці крові є загрозливими станами, часто потребують хірургічного втручання, але не завжди. Також існують такі варіанти гіперпаратиреозів, як асимптоматичний, нормокальціємічний ГПТ (нк-ГПТ), вторинний ГПТ, внаслідок нестачі/дефіциту вітаміну D або інших чинників, які здебільшого можуть ефективно лікуватися без хірургічних втручань. Діагностичні критерії гіперпаратиреозидних станів дуже розмиті, що вводить в оману та призводить до проведення непотрібних операцій замість простої терапії препаратами вітаміну D та бору. Іноді здається, що існує зацікавленість хірургів щодо нерозуміння цих питань ендокринологами та терапевтами, що стимулює зайву хірургічну активність. Нашою метою було розібратися в цих питаннях.

Майже всі існуючі рекомендації та настанови лікування ГПТ були створені хірургами, затверджуються на конгресах хірургічного профілю, часто без участі фахівців-ендокринологів. Помилковою думкою хірур-

гів є те, що всі захворювання можна вилікувати завдяки оперативним втручанням, на відміну від терапевтів-ендокринологів, які використовують для цього пігулки. Видалення однієї ПЩПЗ із декількох через певний час призводить до значного збільшення іншої. Переважна більшість хронічних захворювань не розпочинається гостро, їм потрібен великий час (роки, десятиліття) до того, поки патологічний процес дійде до своєї критичної точки, коли вже тільки оперативне втручання може врятувати пацієнта. Це справедливо для всіх ГПТ, навіть для ПГПТ. Своєчасне виявлення змінених ПЩПЗ (аденоми) та їх збільшення (гіперплазії) завдяки застосуванню ультразвукового дослідження (УЗД) навченими фахівцями і визначення рівня ПТГ у сироватці крові дозволяють своєчасно почати їх лікування без подальших оперативних втручань.

Профілактичне застосування вітаміну D у правильних індивідуалізованих дозах повинно було б зменшити ймовірність розвитку патології ПЩПЗ, однак таку терапію отримують лише 10 % населення, інші не знають про її користь. Більшість спеціалістів УЗД не мають навичок виявлення ПЩПЗ, просто їх не бачать, навіть за наявності великих і множинних аденом, хоча ми раніше публікували методологію УЗД ПЩПЗ [3, 4].

Також лікарі дуже рідко визначають рівень ПТГ, що пролонгує прогресування ГПТ, а виявляють його, лише коли вже відмічаються глибокі асоційовані зміни інших систем (аритмії, сечокам'яна і жовчокам'яна хвороби, виразкова хвороба шлунка, остеопороз, остеопенія та інші), приєднується збільшення рівня іонізованого кальцію, що вже майже гарантовано потребує хірургічного лікування не лише ПЩПЗ, але і нирок, і жовчного міхура.

ГПТ виникає, коли одна або кілька ПЩПЗ стають гіперактивними, що поступово призводить до підвищення рівня ПТГ у сироватці та гіперкальціємії. Такі пацієнти можуть бути безсимптомними або мати симптоми різного ступеня тяжкості, включаючи хронічну втому, біль у тілі, порушення сну, біль у кістках, втрату пам'яті, погану концентрацію, депресію та головний біль [5]. Діагноз ґрунтується на вимірюванні рівня ПТГ та кальцію (краще іонізованого) у сироватці крові. Причинами гіперпаратиреозу можуть бути аденоми ПЩПЗ, гіперплазія ПЩПЗ або інші причини (зниження швидкості клубочкової фільтрації і т.п.).

ПТГ підвищує рівень кальцію в сироватці шляхом посилення дистальної реабсорбції кальцію в нирках, швидкою мобілізацією кальцію і фосфатів із кісток (резорбція кісток), а також за рахунок збільшення всмоктування кальцію з кишечника завдяки стимуляції перетворення у нирках вітаміну D до найактивнішої форми — кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) [5].

Рівень ПТГ у крові допомагає диференціювати первинний ГПТ від інших причин гіперкальціємії. Найчастішою іншою причиною гіперкальціємії може бути наявність злоякісного новоутворення, при якому рівні ПТГ є характерно пригніченими [6]. Це відбувається тому, що очікуваною реакцією нормальних ПЩПЗ на гіперкальціємію є помітне пригнічення їх функції.

Важливою є можливість диференціювати пацієнтів із гіперкальціємією, в яких рівень кальцію в сироватці крові стає нормальним час від часу (нк-ГПТ), від тих осіб, в яких рівень кальцію в сироватці завжди нормальний (ВГПТ).

Британський стандарт (NICE, 2020) рекомендує використовувати вимірювання рівня загального кальцію в сироватці крові з поправкою на альбумін за формулою. Це слід повторити в закладах первинної медичної допомоги принаймні один раз, якщо перше вимірювання становило $\geq 2,6$ ммоль/л або $\geq 2,5$ ммоль/л і наявні ознаки ПГПТ [7]. Однак за кордоном вважається, що визначення іонізованого кальцію є більш дорогим і потребує додаткового обладнання. Тому ми рекомендуємо, як і американські фахівці, вивчати саме іонізований кальцій, бо це дає більш докладні дані і не потребує складного перерахування за формулою з альбуміном.

Первинний гіперпаратиреоз

ПГПТ є поширеним розладом, що виникає внаслідок автономного надлишкового вироблення ПТГ однією або декількома аномальними ПЩПЗ, що призводить до стійкого підвищення концентрації кальцію в сироватці крові з відповідним збільшенням або невідповідно нормальним (тобто непригніченим) рівнем ПТГ [2].

Коли первинний ГПТ був вперше виявлений близько 100 років тому, він завжди був симптоматичним (класичним варіантом): із каменями в нирках (нефролітіазом), захворюваннями кісток і вираженою гіперкальціємією. З появою сучасних багатоканальних аналізаторів крові клінічний фенотип змінився на розлад, що характеризується легкою гіперкальціємією та відсутністю інших класичних ознак захворювання [6].

Рекомендації Американської асоціації ендокринних хірургів (2016 р.) показують, що для ПГПТ характерними рисами є гіперкальціємія, гіпофосфатемія та посилена резорбція кісткової тканини (що призводить до остеопенії/остеопорузу — зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ)). Приблизно у 85 % випадків ПГПТ при гістологічному дослідженні тканини виявляється солітарна (одиночна) аденома ПЩПЗ, хоча аденому іноді складно відрізнити від нормальної незміненої тканини. Інші 15 % випадків пов'язані з гіперплазією двох або більше ПЩПЗ [2]. Пацієнти із симптоматичним ПГПТ мають явні ознаки та симптоми (включаючи нервово-психічні, часто когнітивні, м'язово-скелетні та шлунково-кишкові скарги). Пацієнти з ПГПТ можуть мати вищий ризик інфаркту міокарда, гіпертензії, аритмії, інсульту, застійної серцевої недостатності, цукрового діабету та смертності.

Пацієнти з безсимптомним (асимптоматичним) ПГПТ не мають симптомів, характерних для захворювання. Пацієнти з безсимптомним ПГПТ можуть мати нефрокальциноз або тихий нефролітіаз; обидва є показаннями до паратиреоїдектомії [2]. Природна історія асимптоматичного ПГПТ показує, що у двох третин хворих перебіг залишається стабільним невизначено довго, тоді як до 15 років проспективного спостереження в одній третині пацієнтів будуть виявлені ознаки прогресування (наприклад, камінці в нирках, погіршення гіперкальціємії, зниження МЩКТ) [8] (табл. 1).

Нормокальціємічний ПГПТ — клінічний феномен, при якому спостерігається підвищення рівнів ПТГ при нормальних значеннях кальцію в сироватці та за відсутності причин вторинного гіперпаратиреозу, таких як недостатність вітаміну D, захворювання нирок,

Таблиця 1. Рекомендації щодо обстеження пацієнтів із безсимптомним ПГПТ [8]

Дослідження	Показники
Біохімічна панель крові	Кальцій іонізований (якщо неможливо визначити: кальцій загальний із перерахунком на альбумін), фосфор, активність лужної фосфатази, азот сечовини, креатинін
Гормони в крові	Вітамін D [25(OH)D], паратгормон
Мінеральна щільність кісткової тканини	Метод DXA (рентгенівська остеоденситометрія): подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія. Ділянки обстеження: поперековий відділ хребта, стегно, дистальна третина передпліччя
Добова сеча (за 24 години)	Кальцій, креатинін, кліренс креатиніну
Візуалізація органів черевної порожнини	Ультразвукове дослідження, рентгенографія або комп'ютерна томографія
Додаткові дані	
HRpQCT	High-resolution peripheral quantitative computed tomography (периферична кількісна комп'ютерна томографія високої роздільної здатності) — віртуальна біопсія кістки, надає інформацію про кіркові тканини, мікроархітектуру губчастої кістки
Маркери обміну кісткової тканини	— Специфічна активність лужної фосфатази в кістках, остеокальцин, С-телопептид колагену I типу [оберіть один]; — С-телопептид колагену I типу сироватки, N-телопептид колагену I типу сечі [оберіть один]
Кальцій	Фракційна екскреція кальцію в зразку сечі
Генетичні маркери	Тестування ДНК, якщо підозрюється генетична основа ПГПТ

мальабсорбція та ін. [9]. За наявності нестачі вітаміну D встановлюють вторинний ГПТ, у даному разі — нормокальціємічний ВГПТ.

Нормокальціємічний ПГПТ є нещодавно визаним, не повністю охарактеризованим варіантом, який проявляється високими рівнями ПТГ, що виділяється однією або декількома ПЩПЗ, і нормальним рівнем загального та іонізованого кальцію в сироватці крові [2]. Деякі, але не всі пацієнти можуть мати прогресуючий перебіг, який із часом призводить до гіперкальціємічного ГПТ [5]. Пацієнти з нк-ПГПТ матимуть найбільш легку та найбільш безсимптомну форму захворювання. Нк-ПГПТ може бути раннім біохімічним проявом гіперкальціємічного ПГПТ, але де грань — не ясно.

За визначенням Європейського консенсусу із захворювань ПЩПЗ (2022 р.) нк-ПГПТ можна розглядати, якщо існують біохімічні ознаки стійкого (> 3 місяців) підвищеного рівня ПТГ на тлі незмінно нормального загального, який скориговано за альбуміном та/або вільного іонізованого рівня кальцію, на основі серійних лабораторних вимірювань, коли всі вторинні причини підвищення ПТГ були виключені [10]. Отже, нк-ПГПТ є діагнозом виключення, і його можна розглядати лише після ретельної оцінки причин вторинного гіперпаратиреозу, у тому числі пов'язаного з нестачею вітаміну D.

Лікування первинного гіперпаратиреозу

Хоча існує багато фармакологічних агентів, які застосовуються для зниження рівня кальцію в сироватці крові або для стабілізації МЩКТ, жоден не покращував обидва показники [2]. Якщо немає наміру поліпшити мінеральну щільність кісткової тканини або знизити концентрацію кальцію в сироватці крові, фармакологічні засоби не застосовують [7].

Тому паратиреоїдектомія є єдиним остаточним методом лікування ПГПТ. Очікується, що пацієнти із симптоматичним ПГПТ мають явну користь від видалення змінених ПЩПЗ, а пацієнти з безсимптомним ПГПТ часто повідомляють про покращення показників якості життя [2]. Американська асоціація ендокринних хірургів вказує, що спостереження та фармакологічна терапія є менш ефективними та менш рентабельними, ніж хірургічне втручання, навіть якщо пацієнт вважається безсимптомним. Слід уникати тривалої гіперкальціємії через можливі шкідливі наслідки. Рекомендується звернутися до кваліфікованого хірурга, який має досвід видалення ПЩПЗ, щоб визначити, чи ймовірність і переваги лікування переважають очікувані ризики процедури [2]. Після успішної паратиреоїдектомії розвиток нових камінців у нирках помітно зменшується. Хоча ниркова недостатність і нефрокальциноз не усуваються, хірургічне втручання може запобігти подальшому зниженню швидкості клубочкової фільтрації.

Хірургічне втручання рекомендовано, якщо порогове значення для сироваткового кальцію залишається на > 1 мг/дл (> 0,25 ммоль/л) вище від верхньої межі

норми, а також особам віком 50 років і старше, які мають Т-показник МЩКТ –2,5 або менше, зниження кліренсу креатиніну до < 60 мл/хв [8].

Європейське товариство ендокринних хірургів пропонує вимірювати кальцій, магній, 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) і ПТГ перед будь-якою операцією на передній частині шиї та лікувати дефіцит вітаміну D і магнію. Наступного дня після операції на ЩПЗ або ПЩПЗ слід виміряти рівні ПТГ та іонізованого кальцію, щоб виявити пацієнтів із ризиком розвитку гіпаратиреозу [10]. Пацієнтам із дефіцитом вітаміну D перед операцією рекомендується розпочати прийом препаратів вітаміну D. Декілька досліджень підтвердили його безпеку, коли рівень кальцію становить < 3 ммоль/л (12 мг/дл).

Паратиреоїдектомія для ПГПТ не рекомендована, якщо ризики хірургічного втручання чи анестезії переважають очікувані переваги лікування, як, наприклад, у разі тяжкого або основного захворювання [2]. У пацієнтів, які не відповідають жодному показанню для хірургічного втручання, відмовляються від хірургічного втручання або мають надзвичайно високі ризики, застосовуються медичні втручання, спрямовані на пом'якшення конкретних наслідків. У багатьох пацієнтів хвороба легкого ступеня прогресує з часом. Для збільшення МЩКТ терапія бісфосфонатами була б вибором. Якщо існує занепокоєння щодо рівня концентрації кальцію в сироватці крові, цинакальцет є вибором для його зниження [8].

Усі пацієнти, за якими планується спостереження без хірургічного втручання, повинні отримувати достатню дозу вітаміну D. Вітамін D слід давати в помірних кількостях, щоб досягти мінімального рівня 25(OH)D у сироватці — > 20 нг/дл (50 нмоль/л) [8]. Як правило, при ПГПТ корисною початковою дозою є від 800 до 1000 МО. Оскільки є певні докази того, що рівні > 30 нг/мл можуть бути пов'язані з подальшим зниженням рівнів ПТГ, можна навести обґрунтований аргумент для досягнення цього вищого порогового значення [8]. Споживання кальцію має відповідати рекомендаціям, встановленим для всіх людей. Не рекомендується обмежувати споживання кальцію при ПГПТ [8]. ДХА-сканування таким пацієнтам слід проводити кожні 2–3 роки [7]. Вагітні жінки з ПГПТ повинні перебувати під наглядом спеціалізованої міждисциплінарної команди, оскільки мають підвищений ризик артеріальної гіпертензії під час вагітності.

Рівень кальцію в сечі за 24 години важливий, щоб відрізнити ПГПТ від сімейної гіпокальціємічної гіперкальціємії, яка є автосомно-домінантним розладом ниркового кальційчутливого рецептора, що імітує ПГПТ [2]. Сімейна гіпокальціємічна гіперкальціємія повинна розглядатися у пацієнтів із тривалою гіперкальціємією, рівнем кальцію в сечі менше 100 мг/24 години та відношенням кліренсу кальцію до креатиніну менше 0,01. Пацієнти з цим сімейним розладом мають помірну гіперкальціємію, незначну кількість симптомів, якщо вони взагалі є, відсутність ознак ураження інших органів внаслідок хвороби та відсутність користі від паратиреоїдектомії.

Такий погляд мають ендокринні хірурги на хірургічну патологію. Однак ендокринологах важливо розуміти підходи до пацієнтів із ГПТ, в яких немає гіперкальціємії на тлі нестачі вітаміну D, тобто із вторинним ГПТ.

Вторинний гіперпаратиреоз

Вторинний гіперпаратиреоз часто виникає внаслідок нестачі/дефіциту вітаміну D або за наявності іншого захворювання, порушення або прийому хімічних речовин (наприклад, тіазидних діуретиків), що спочатку спричиняє відносно зниження рівня кальцію у крові, яке згодом призводить до гіперплазії, аденоми та подальшої гіперфункції ПЩПЗ. ПТГ синтезується і секретується у відповідь на хронічно низький рівень кальцію в сироватці крові.

Часто в літературі можна прочитати, що причиною ВГПТ є порушення функції нирок. Однак це не зовсім правильно, оскільки найчастішою причиною ВГПТ є саме зниження концентрації вітаміну D у крові [2], а інші причини, у тому числі захворювання нирок, розглядаються значно рідше, обумовлюючи найтяжчий перебіг ураження ПЩПЗ.

ВГПТ може виникати при розвитку гіпокальціємії внаслідок зниженого засвоєння кальцію, всмоктування його в кишечнику, надмірної втрати кальцію нирками через використання петльових діуретиків або бісфосфонатів [10] (табл. 2).

ВГПТ може обтяжувати хронічну хворобу нирок, що характеризується високим рівнем ПТГ у сироватці крові, гіперплазією ПЩПЗ та порушенням мінерального

Таблиця 2. Найчастіші причини вторинного гіперпаратиреозу за Європейським консенсусом із захворювань ПЩПЗ (2022 р.) [10]

Причина вторинного гіперпаратиреозу	Запропоновані порогові значення втручання	Коментарі
Дефіцит вітаміну D	Прагніть до концентрації 25(OH)D 30 нг/мл (75 нмоль/л) або більше, щоб уникнути вторинного гіперпаратиреозу	Перевірте ПТГ, коли запас вітаміну D закінчиться. Концентрація ПТГ може залишатися підвищеною протягом 6–12 місяців, тому оптимізація споживання кальцію є обов'язковою
Низьке споживання кальцію з їжею	1200 мг/день рекомендовано для жінок у постменопаузі, 1000 мг/день для чоловіків 51–70 років і 1200 мг/день для літніх чоловіків	Оцініть споживання кальцію за допомогою дієтичного опитувальника. Пацієнти повинні збільшити споживання кальцію або використовувати добавки кальцію
Гіперкальціємія внаслідок порушення функції нирок	Екскреція кальцію із сечею > 250 мг/24 год (6,25 ммоль/24 год) у жінок, > 300 мг/24 год (7,5 ммоль/24 год) у чоловіків або > 4 мг/кг/24 год (0,1 ммоль/кг/24 години)	Пробний тест на тіазиди (призначати гідрохлортіазид 25 мг двічі на день протягом 2 тижнів; перевірити рівень ПТГ перед початком прийому тіазиду та після 2 тижнів терапії). Нормалізація ПТГ підтримує ниркові вторинні причини ГПТ
Ниркова недостатність, швидкість клубочкової фільтрації	eGFR < 60 мл/хв/1,73 м ²	Оскільки функція нирок знижується, активність 1 α -гідроксилювання знижується і, як наслідок, зменшується активний рівень вітаміну D, знижується рівень кальцію та підвищується рівень ПТГ
Розлади шлунково-кишкового тракту, пов'язані з порушенням всмоктування кальцію	Целиакія, запальні захворювання кишечника та бариатрична хірургія	Вимірюйте антитіла до тканинної трансглутамінази та фекальний кальпротектин, щоб розглянути целиацію та запальне захворювання кишечника відповідно
Медикаменти	Діуретики, літій, протисудомні препарати, бісфосфонати, деносумаб, інгібітори натрій-глюкозних контранспортерів (SGLT2) та інгібітори протонної помпи	Нетіазидні діуретики можуть підвищувати рівень ПТГ. Якщо можливо, припиніть терапію і визначте рівень ПТГ. Терапія літієм може підвищити рівень ПТГ. Однак рішення про відмову від терапії у цих пацієнтів є складним і повинно прийматися психіатром. Лікування бісфосфонатами або деносумабом може підвищити рівень ПТГ у результаті позитивної сигналізації кальцію до ПЩПЗ у контексті пригніченої резорбції кісткової тканини. Ефекти бісфосфонатів можуть підтримуватися протягом тривалого часу після припинення. Слід уникати припинення прийому деносумабу, щоб запобігти надмірній втраті кісткової маси. Нещодавні дослідження показали, що SGLT2 мають складну взаємодію з кістковим метаболізмом, включаючи підвищення ПТГ
Порушення фосфатного обміну	Гіперфосфатемія та опосередкована фактором росту фібробластів 23 гіпофосфатемія пов'язані із вторинним гіперпаратиреозом	Позаклітинна регуляція фосфатів включає зміни рівнів ПТГ. Як високий, так і низький рівень фосфату може бути пов'язаний із вторинним гіперпаратиреозом

обміну. Близько 60 % пацієнтів із хронічною хворобою нирок та 90 % хворих на гемодіалізі мають ВГПТ. Питанням ренального ГПТ присвячена дуже велика кількість англomовних публікацій, цим питанням переймаються переважно нефрологи, пацієнтів із таким захворюванням, на щастя, небагато (менше 1 % населення), тому в рамках цієї статті таку інформацію не розглядаємо.

Неренальний варіант нормокальціємічного гіперпаратиреозу

Розглянемо неренальний варіант нормокальціємічного гіперпаратиреозу, що стосується понад 96 % пацієнтів із патологією ПЩПЗ. У таких хворих наявні збільшення концентрації ПТГ у крові, нормальні рівні кальцію (загального, іонізованого), майже завжди первинно виявлений низький рівень вітаміну D (нижче 75 нмоль/л або 30 нг/мл), часто відмічається гіперплазія або аденома ПЩПЗ. Попри високу поширеність захворювань ПЩПЗ, майже немає публікацій та досліджень стосовно цієї проблеми. Зазвичай підвищений рівень ПТГ виявляється випадково при гормональному дослідженні, більшість лікарів не знає про значну поширеність патології ПЩПЗ (10–20 % — у дорослих, 30–70 % — у дітей та підлітків) і важливість підбору індивідуальних доз цього вітаміну-гормону. Ми вже зазначали, що більшість випадків вторинного нк-ГПТ пов'язана або перебігає на тлі нестачі/дефіциту вітаміну D. Характерною рисою ВГПТ, пов'язаного з нестачею/дефіцитом вітаміну D та ренальними захворюваннями, є поступове покращення показників та нівелювання порушень при призначенні адекватних доз цього вітаміну та додатковому усуненні недостатності бору і магнію, у деяких випадках — кальцію.

На сьогодні існуючі рекомендації сконцентровані переважно на профілактичних середньозважених щодо віку дозуваннях вітаміну D та мінімальній межі його потреб споживання. Проблема в тому, що вживання якоїсь дози вітаміну-гормону D — це одне, а прийом підбраної індивідуалізованої дози за показниками лабораторних досліджень із профілактичною або лікувальною метою — це зовсім інше. Різні пацієнти потребують застосування різних доз вітаміну-гормону D. Вживання будь-яких гормонів із часом потребує перегляду потреби у дозах. Використання вітаміну-гормону D із лікувальною метою при ГПТ буде правильним, якщо із самого початку, а потім впродовж всього періоду спостереження кожні 3–6 місяців будуть контролюватися такі лабораторні показники, як паратгормон, 25(ОН)D, кальцій іонізований, магній, креатинін, інколи, за потребою, фосфор.

Маючи багаторічний досвід діагностування та лікування вторинного неренального нк-ГПТ, гіперплазій та аденом ПЩПЗ, пов'язаних із нестачею вітаміну D, підбору індивідуальних доз вітаміну-гормону D, рекомендуємо дотримуватись наступних підходів до діагностики та лікування для досягнення довгострокової ефективності та безпеки.

Майже всі дослідження, які вивчали ефективність застосування вітаміну D із лікувальною (остеопенія/

остеопороз) або профілактичною (онкоризики, цукровий діабет) метою, досягали клінічних цілей при застосуванні дози 5000 МО/щодня або більше. Менші дози не спрацьовували надійно, а дози менше 2000 МО/день зовсім не давали ефекту в дорослих осіб.

Наші спостереження показують потребу не лише в початковому підборі дози вітаміну D, а і, що є важливим, у досягненні ідеального рівня 25(ОН)D у крові через 3–6 місяців, тобто дозування повинно бути індивідуалізоване, як і при будь-якій замісній гормональній терапії. Кращі результати лікування патології ПЩПЗ (ГПТ, аденоми та гіперплазії ПЩПЗ) досягаються при ідеальних рівнях 25(ОН)D 100–150 нмоль/л (40–60 нг/мл). Найбільш надійні та відносно швидкі ефекти терапії такої патології спостерігалися у межах діапазону 120–160 нмоль/л (50–65 нг/мл). Результати лікування зазвичай оцінювали завдяки моніторингу даних УЗД ПЩПЗ та рівнів ПТГ вже через 6 місяців, але в деяких випадках період очікування досягнення мети розтягувався на декілька років. За умов такого сценарію важливим результатом було припинення прогресування захворювання з поступовим покращенням показників. Посилення ефективності та термінів терапії спостерігалось при одночасному додатковому щоденному використанні препаратів бору в дозі 3 мг. Також корисним може бути додавання препаратів магнію в дозі від 800 мг/добу.

Здебільшого лікування та моніторинг патології ПЩПЗ розтягуються на роки, часто потребують застосування підходів упродовж всього життя пацієнтів, навіть при досягненні ідеальних результатів (підтримуюча або профілактична терапія). Відміна або перерва в терапії/профілактиці може призвести до поновлення патологічних змін через певний час.

Дозування вітаміну D нами було описано в попередній статті [11]. Коротко можна сказати, що сьогодні вітамін D є визнаним гормоном, який впливає на всі метаболічні процеси й обумовлює стан здоров'я. Найчастіше використовують вітамін D у стартовій дозі 5000–6000 МО щодня протягом 2–3 місяців, потім переводячи пацієнтів на підтримуючі дози 2000–4000 МО/день, які вважаються безпечними. Можливим підходом до призначення вітаміну D є постійний прийом однієї фіксованої дози з наступним контролем 1 раз на 3–6 місяців (6 місяців є оптимальним терміном спостереження змін концентрації 25(ОН)D у крові). Ще раз наголошуємо, у різних осіб існує різна потреба в дозах вітаміну-гормону D, не існує якогось універсального дозування, також воно може змінюватись із часом застосування та потребує періодичного контролю. В окремих випадках підтримуюча доза вітаміну-гормону D може становити 6000–7000 МО щодня. У разі ожиріння стартова доза може бути 10 000 МО щодня.

Гіперплазія та аденоми прищитоподібних залоз

У рамках розгляду нк-ГПТ існує окреме питання стосовно діагностування та диференціювання, ролі гіперплазій та аденом ПЩПЗ. Широке використання ультразвуку з високою роздільною здатністю призвело

до збільшення виявлення інциденталом («випадкових») ПЩПЗ [12]. Ефективність візуалізації класичного розташування ПЩПЗ залежить лише від вміння, кваліфікації та уважності спеціаліста з УЗД. Незмінні ПЩПЗ неможливо відокремити від тканини ЩПЗ за розмірами, структурою та ехогенністю — вони наявні, але не візуалізуються. Тобто в разі, коли ПЩПЗ виявляються при проведенні УЗД, вони вже є зміненими, тільки тоді вони ідентифікуються та вдається виміряти їх розмір/об'єм.

Верхні ПЩПЗ зазвичай розташовані на задній стороні верхніх часток ЩПЗ, із незначними анатомічними варіаціями в популяції. Нижні ПЩПЗ розташовані вздовж латерального нижнього полюса ЩПЗ (вздовж трахеї), хоча вони можуть бути розташовані де завгодно між нижньою щелепою та верхнім середостінням. Частота інтратиреоїдного розташування ПЩПЗ становить приблизно 2 % [12]. У автопсійних дослідженнях у США серед пацієнтів без ГПТ або захворювань ЩПЗ частоту аденом або гіперплазії ПЩПЗ виявляли в 1,9–7,6 % випадків [12, 13].

За даними хірургів, серед патологічних уражень ПЩПЗ, пов'язаних із первинним ГПТ, виявляють солітарну аденому у 80–85 % випадків, мультигландулярне ураження — у 15–20 % і карциному — у < 1 %. Зрозуміло, що така хірургічна статистика стосується гіперкальціємічного ГПТ (первинного, третинного). Наш досвід виявлення нормофункціональних ПЩПЗ та нк-ГПТ свідчить про наявність визначення гіперплазії ПЩПЗ у 70 % випадків та аденом — у 30 %, що зазвичай не потребують хірургічного лікування. Майже завжди такі нормокальціємічні зміни ПЩПЗ асоційовані з дефіцитом/нестачею вітаміну-гормону D, зазвичай піддаються помірно-ефективному лікуванню індивідуально підібраними дозами вітаміну D, що дозволяють утримувати рівні 25(OH)D у крові у межах 100–150 нмоль/л (40–60 нг/мл), краще — 120–160 нмоль/л (50–65 нг/мл), за умови довгострокового

застосування. В деяких випадках покращення виявляється вже через 6 місяців, в інших відсутня динаміка продовж декількох років, без погіршення. Такий підхід у більшості випадків призводить до візуального зникнення ПЩПЗ при УЗД до покращення ультразвукових ознак патологічних змін ПЩПЗ, але дуже важливим є відсутність прогресування і розвитку ГПТ. Ця схема лікування є ефективною щодо нормофункціонуючих та гіперактивних ПЩПЗ.

Хірургічний погляд на проблему вказує на те, що неактивні ПЩПЗ у пацієнтів із нормальним рівнем кальцію та паратгормону в сироватці крові вважаються ранньою стадією розвитку ГПТ. Проте жодні проспективні дослідження не оцінювали, який відсоток нефункціонуючих ПЩПЗ із часом стає гіперсекреторним [12, 14].

Це викликає значне здивування в ендокринологах, оскільки ми знаємо, що саме ВГПТ пов'язаний із нестачею/дефіцитом вітаміну D і може призводити до третинного ГПТ. Також ми знаємо, що гіперплазія — аденома ПЩПЗ — це стадійний процес, що може регресувати під дією лікування. Як бачимо з рис. 1, між нормальною ПЩПЗ та аденомою є відстань та час розвитку через етап гіперплазії.

Своєчасне лікування за рахунок вітаміну D, бору, магнію може сприяти відсутності прогресування пухлинного процесу, його регресу.

При ультразвуковому скануванні гіперплазія ПЩПЗ виглядає як ізоехогенна або помірно гіпоехогенна тканина, частіше овальної форми, однорідна, із чітким або нечітким контуром, що може оптично зливатися з тканиною ЩПЗ. За відсутності напруження в кальцієвій системі при УЗД не можна відокремити ПЩПЗ від ЩПЗ. Аденоми ПЩПЗ частіше однорідні, гіпоехогенні, більш округлі, ніж гіперплазії. Для ГПТ більш характерним є наявність значно гіпоехогенних (майже анехогенних) округлих ПЩПЗ, у деяких випадках неоднорідної структури.



Рисунок 1. Історія прогресування гіперплазії прищитоподібних залоз та сучасна терапевтична стратегія (адаптовано за Goto et al. [15])

У дуже рідкісних випадках можливі кістозні зміни або внутрішні кальцинати. Найімовірніше, аденоми ПЩПЗ є ізольованими, солітарними. Однак при синдромі множинної ендокринної неоплазії можуть спостерігатися множинні аденоми ПЩПЗ або вони поєднуються з ендокринними пухлинами інших локалізацій.

Оцінка за допомогою кольорового доплера є фундаментальною, коли підозрюється аденома ПЩПЗ, оскільки зазвичай можна виявити, де живить артерія, гілка нижньої щитоподібної артерії, що входить в аденому по одному з полюсів і поширюється до периферії. Цей екстранодулярний рисунок, відомий як «судинна дуга», допомагає диференціювати його від лімфатичних вузлів або пухлинних уражень, васкуляризація яких буде більш центральною інтранодулярною [16].

Маючи досвід діагностування та лікування гіперплазій та аденом ПЩПЗ (декілька тисяч пацієнтів) за останні 10 років, стверджуємо, що відсутня будь-яка залежність між розміром ПЩПЗ та їх функціональним станом. Гіпоехогенна ПЩПЗ розміром 3 мм може секретувати значно більшу кількість ПТГ, ніж ізоехогенна або помірно гіпоехогенна еупаратиреоїдна ПЩПЗ розміром 10–30 мм.

Таким чином, патологія ПЩПЗ є поширеною серед населення (10–20 % — у дорослих, 30–70 % — у дітей та підлітків), а головним чинником цього є недостатнє вживання вітаміну D. Застосування індивідуально підібраних доз вітаміну D, які дозволяють утримувати його рівні в межах ідеального діапазону (25(ОН)D 100–150 нмоль/л (40–60 нг/мл)) протягом тривалого часу, дозволяє не тільки профілакувати появу захворювань ПЩПЗ, але й ефективно лікувати їх, включаючи ВГПТ.

Патологія ПЩПЗ є стадійним патологічним процесом, що проходить декілька етапів: на початку внаслідок напруження у кальцієвій системі овальні ПЩПЗ стають візуалізованими при УЗД, відокремленими від тканини ЩПЗ, потім виникає гіперплазія. У подальшому гіперплазовані ПЩПЗ починають змінюватися, визначається зниження їх ехогенності, що посилюється з часом. Із часом вузлова трансформація змінених ПЩПЗ може виявлятися збільшенням розмірів, неоднорідністю тканини та округлою сферичністю (форма шару). Паралельно за рахунок патологічних змін і як компенсаторна реакція на нестачу/дефіцит вітаміну D поступово виявляється збільшення концентрації ПТГ у сироватці крові (стадія ВГПТ). У майбутньому за відсутності адекватного лікування та профілактики гіперпаратиреозу приєднується гіперкальціємія (стадія ПГПТ або ТГПТ), що може вже потребувати хірургічного втручання.

Єдиний шлях усунення поступового прогресування розладів ПЩПЗ — застосування індивідуальних профілактичних або лікувальних доз вітаміну D.

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

Список літератури

1. Cozzolino M., Galassi A., Conte F. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017. 13. 679–689. doi: 10.2147/TCRM.S108490.
2. Wilhelm S.M., Wang Tr.S., Ruan D.T. 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.
3. Kaminsky O.V. Parathyroid ultrasonography: methodology, clinical evaluation *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16 (5). 33–44. DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212743. (in Ukrainian)
4. Vitamin-hormone D and parathyroid glands: global impact on health status: a clinical guide. Ed. by O.V. Kaminsky. Kharkiv: Promart, 2020. 300 p. ISBN 978-617-7944-04. (in Ukrainian)
5. Dandurand K., Ali D.S., Khan A.A. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J. Clin. Med.* 2021. 0(8). 1604. doi: 10.3390/jcm10081604. PMID: 33918966; PMCID: PMC8068862.
6. Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010. 54(2). 106–109. doi: 10.1590/s0004-27302010000200004.
7. Jawaid I., Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. *Br. J. Gen. Pract.* 2020. 70(696). 362–363. doi: 10.3399/bjgp20X710717. PMID: 32586826; PMCID: PMC7319687.
8. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S.J., Udelsman R., Marcocci C., Potts J.T. Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(10). 3561–9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
9. Baranova I.A., Zykova T.A. Normocalcemic primary hyperparathyroidism — «new ra» in diagnosis of an old disease. *Problemy Endokrinologii.* 2017. 63(4):236–244. (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl2017634236-244>.
10. Bollerslev J., Rejnmark L., Zahn A. et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *European Journal of Endocrinology.* 2022. 186. 33–63. doi: 10.1530/EJE-21-1044.
11. Kaminsky O. Vitamin D dosage. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(5). 435–442. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241524>. (in Ukrainian)
12. Sung J.Y. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography.* 2015. 34(4). 268–274. DOI: 10.14366/usg.14071.
13. Khanna S., Singh S., Khanna A.K. Parathyroid incidentaloma. *Indian J. Surg. Oncol.* 2012. 3. 26–29. DOI: 10.1007/s13193-012-0143-5.
14. Ghervan C., Silaghi A., Nemes C. Parathyroid incidentaloma detected during thyroid sonography: prevalence and significance beyond images. *Med. Ultrason.* 2012. 14. 187–191.
15. Goto S., Komaba H., Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus.* 2008. 1(Suppl 3). 2–8. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn079.
16. Murad V., Barragán C.A., Rivera H. Ultrasound Evaluation of the Parathyroid Glands. *Rev. Colomb. Radiol.* 2018. 29(1). 4861–4866.

Отримано/Received 25.07.2022

Рецензовано/Revised 31.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.09.2021 ■

Information about authors

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

Yu.O. Kaminska, State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 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.

O.V. Kaminskyi, Yu.O. Kaminska

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

Normocalcemic non-renal hyperparathyroidism

Abstract. Parathyroid hormone (PTH) is produced by the parathyroid glands, which are the main regulators of calcium and phosphorus metabolism. Hyperparathyroidism is a clinical condition associated with an increase in serum PTH content. The state of parathyroid glands depends very much on the amount of vitamin D, magnesium and boron in the blood because, according to official data, substantiated by a number of scientific studies, the majority of the world population (80 %) has a lack/deficiency of vitamin D. This fact explains the high prevalence of thyroid diseases (hyperplasia, adenoma, hyperparathyroidism) and associated pathology. Previous studies have shown that a deficiency/lack of vitamin D was found in 85–94 % of Ukraine population. A deficiency/lack of vitamin D compensatorily stimulates an increase in PTH synthesis. Doctors very rarely determine the level of PTH, which prolongs the progression of hyperparathyroidism, and they detect it only with severe associated changes in other systems. Hyperparathyroidism occurs when one or more of the parathyroid glands become hyperactive, gradually leading to ele-

vated serum parathyroid hormone levels and hypercalcemia. The diagnostic criteria for hyperparathyroid conditions are very vague, which is confusing and leads to unnecessary surgeries instead of simple vitamin D and boron therapy. Normocalcemic primary hyperparathyroidism is a diagnosis of exclusion, and it can be considered only after careful assessment of the causes of secondary hyperparathyroidism, including that associated with a lack of vitamin D. The most common form of hyperparathyroidism is normocalcemic non-renal hyperparathyroidism. Prophylactic use of vitamin D in the correct individualized doses (25(OH)D range of 100–150 nmol/l or 40–60 ng/ml) should reduce the risk of parathyroid pathology but only 10 % of the population receives such therapy, others do not know that it is useful. The only way to eliminate the gradual progression of parathyroid disorders is to administer individual prophylactic or therapeutic doses of vitamin D.

Keywords: hyperparathyroidism; parathyroid hormone; calcium; vitamin D; parathyroid glands; hyperplasia; adenoma; review

Артеріальна гіпертензія при патології надниркових залоз: клінічні випадки

Резюме. Гіперпродукція гормонів тканинами надниркових залоз або (рідше) їх клітинами, ектопованими в інші органи, закономірно призводить до розвитку вторинної артеріальної гіпертензії, зазвичай рефрактерної до класичних антигіпертензивних засобів. Надниркові залози продукують мінералокортикоїди (альдостерон), глюкокортикоїди (кортизол), андрогени та катехоламіни (адреналін, норадреналін). Надмірна секреція даних гормонів, переважно кожного зокрема, у результаті пухлини/гіперплазії відповідних структур надниркової залози (або внаслідок ектопії) призводить до низки захворювань, одним із провідних їх синдромів є симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ), зазвичай рефрактерна до класичних антигіпертензивних засобів. Ендокринні порушення іноді можуть маніфестувати у вигляді АГ. Патогенез АГ визначається впливом гормонів надниркової залози на судинний тонус і безпосередньо на міокард, порушеннями мінерального обміну, активізацією системи ренін — ангіотензин — альдостерон, посиленням продукції катехоламінів, розвитком атеросклеротичних змін судин. Альдостерон, зокрема, пригнічує синтез реніну, акумулює натрій у судинній стінці та підвищує її чутливість до вазоконстрикторних стимулів, а гіпокаліємія призводить до дистрофічних змін нервових волокон і розвитку м'язового синдрому та нефропатії. Наведені короткі витяги з опублікованих власних спостережень: первинний альдостеронізм, ектопічний АКТГ-залежний синдром Кушинга, андростерома, феохромоцитома (сечового міхура та випадок зі стабільною артеріальною гіпертензією). Тривале підвищення артеріального тиску верифікувалося відповідним гормональним статусом, даними електрокадіограми (гіпертрофія лівого шлуночка серця з переважанням) та офтальмоскопії (гіпертонічна ретинопатія). Вчасна діагностика та адекватне лікування згаданих захворювань лишаються одним з актуальних завдань клінічної медицини.

Ключові слова: патогенез; артеріальна гіпертензія; альдостеронізм; синдром Кушинга; андростерома; феохромоцитома

Вступ

Вторинна (симптоматична) артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною підвищеного артеріального тиску (АТ) у 5–10 % хворих на АГ. Ідентифіковано понад 50 захворювань та клінічних станів, у тому числі і патологію надниркових залоз (НЗ), що сприяють розвитку вторинної АГ [1].

НЗ продукують мінералокортикоїди (альдостерон), глюкокортикоїди (кортизол), андрогени та катехоламіни (адреналін, норадреналін). Надмірна секреція даних гормонів, переважно кожного зокрема, у резуль-

таті пухлини/гіперплазії відповідних структур НЗ (або внаслідок ектопії) призводить до низки захворювань, одним із провідних їхніх синдромів є симптоматична АГ, зазвичай рефрактерна до класичних антигіпертензивних засобів. Ендокринні порушення іноді можуть маніфестувати у вигляді АГ. Патогенез АГ визначається впливом гормонів НЗ на судинний тонус і безпосередньо на міокард, порушеннями мінерального обміну, активізацією системи ренін — ангіотензин — альдостерон, посиленням продукції катехоламінів, розвитком атеросклеротичних змін судин. Альдостерон, зокрема,

пригнічує синтез реніну, акумулює натрій у судинній стінці та підвищує її чутливість до вазоконстрикторних стимулів, а гіпокаліємія призводить до дистрофічних змін нервових волокон і розвитку м'язового синдрому та нефропатії [1].

Впровадження в медичну практику сучасних методик досліджень вмісту гормонів та їхніх метаболітів у біологічних рідинах організму та візуалізаційних методів діагностики — ультразвукової діагностики (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) змінило нашу уяву про частоту виникнення гіперпластичних і пухлинних змін у НЗ [2]. Вчасна діагностика та адекватне, зокрема оперативне, лікування рідкісних ендокринопатій дозволяють досягти здебільшого нормалізації АГ і запобігти розвитку ускладнень.

Опис клінічних випадків

Наводимо короткі витяги з історії хвороб власних клінічних спостережень рідкісної ендокринної патології з гіпертензивним синдромом. АГ верифікувалася відповідним гормональним статусом, даними електрокардіограми (гіпертрофія лівого шлуночка серця з перевантаженням) та офтальмоскопії (гіпертонічна ретинопатія).

1. Первинний альдостеронізм

Первинний альдостеронізм (синдром Конна) — група станів, при яких продукція альдостерону клубочковою зоною кори НЗ є непропорційно високою [3]. Це найбільш поширене захворювання НЗ та найчастіша (90 %) з ендокринних причин АГ. Водночас «мішенями» альдостерону є не тільки мінералокортикоїдні рецептори судин, але й серце, нирки, головний мозок, легені, кишечник, ушкодження яких може проявитися в інших, крім АГ, синдромах [4]. Приблизно в 30–40 % випадків захворювання спричиняється однобічним процесом (аденома, гіперплазія), у 60–70 % — відзначається двобічна дифузна чи вузликова гіперплазія клубочкової зони кори НЗ [1].

Хвора П., 55 років, консультована ендокринологом у зв'язку з резистентною АГ, яка іноді набувала кризового характеру. Привертала увагу скарги на спрагу, часте сечовипускання, наростаючу м'язову слабкість, парестезії в нижніх кінцівках.

Об'єктивно. Статура гіперстенічна. Серцева діяльність ритмічна, 60/хв. Ліва межа серцевої тупості зміщена вліво на 2 см, акцент II тону над аортою. АГ зберігався на рівні 180–200/100–110 мм рт.ст. Альдостерон плазми крові — 265 нг/мл (норма — 10–165), активний ренін — 2,1 нг/мл (норма — 3,3–31,7), натрій — 198 ммоль/л (норма — 135–148), калій — 2,4 ммоль/л (норма — 3,5–5,1). МРТ заочеревинного простору: двобічна вузликова гіперплазія НЗ, вузлики розміром 3–5–6 мм підвищеної щільності. Регіонарні лімфовузли не збільшені.

Діагноз: первинний альдостеронізм, вузликова гіперплазія надниркових залоз, артеріальна гіпертензія.

У комплекс лікування, призначеного кардіологом, рекомендовано включити верошпірон — 150–

200 мг/добу. Доза підбиралася методом титрування кожні 2 тижні під контролем АГ і рівня калію крові, починаючи з 25 мг. Через 3 місяці загальний стан хворої покращився, прояви м'язового синдрому зникли. Прослідковується тенденція до нормалізації мінерального обміну та рівня альдостерону крові. АГ у межах 150–140/95–80 мм рт.ст.

При однобічному процесі (альдостеронпродукуюча аденома або однобічна гіперплазія) показана лапароскопічна адреналектомія [1, 4].

2. Ектопічний АКТГ-залежний синдром Кушинга

За даними літератури, різновидами АКТГ-залежних ектопічних пухлин нейроендокринної системи нерідко бувають карциноїди різної локалізації, зокрема легень [5–7]. АГ розвивається у 80 % випадків ендокриного синдрому Кушинга [1].

Хвора П., 45 років, обстежувалася і лікувалася у Чернівецькому кардіологічному диспансері, Національному інституті фтизіатрії і пульмонології. В Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі на підставі поєднання таких синдромів, як ожиріння за типом гіпоталамічного з наявністю смужок розтягнення синюшно-багряного кольору на черевній стінці та стегнах, стійка АГ (200/120 мм рт.ст.), гіперглікемія (15,0 ммоль/л), дифузний остеопороз, ми запідозрили хворобу Іценка — Кушинга. Діагноз верифікований високими рівнями у крові адреналокортикотропного гормону (АКТГ) — 181,0 пг/мл (норма — 8,3–57,8) і кортизолу — 286 мкг/дл (норма — 6,7–22,6), даними КТ надниркових залоз (дифузна гіперплазія надниркових залоз) і МРТ головного мозку (мікроаденома гіпофіза?).

У центрі загальної нейрохірургії клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ) 05.03.2011 р. виконано трансназально-трансфеноїдальне видалення гіпофіза. Оскільки всі клінічні прояви захворювання наростали та рівні АКТГ і кортизолу в крові збільшувалися, виникла думка про позагіпофізарну продукцію АКТГ. Проведена КТ легень виявила ліворуч, у сегменті S-3, м'якотканинне утворення розміром 16,3 × 14,0 мм, гетерогенної структури. У торакальному відділенні Київської міської лікарні № 16 у січні 2012 р. проведено торакотомію з резекцією сегмента S-3 лівої легені. Патогістологічний висновок: карциноїдна пухлина з темних клітин.

Спостереження в динаміці свідчить про суттєвий регрес клінічної кушингоїдної симптоматики, нормалізацію АГ та зниження до норми підвищених лабораторних показників (АКТГ, кортизол, глюкоза крові). При аналогічних випадках після видалення АКТГ-продукуючого карциноїда практикується призначення глюкокортикоїдних препаратів протягом трьох місяців (поки відновиться система «гіпофіз — кора надниркових залоз» [6, 7]). Пацієнтка приймає їх постійно (преднізолон 10–7,5 мг/добу), оскільки за відсутності гіпофіза (видалений помилково) має місце необоротна вторинна хронічна недостатність кори НЗ.

3. Андростерома

Андростерома — гормонально активна пухлина сітчастої зони кори НЗ, що продукує надлишкову кількість андрогенів, які зумовлюють розвиток клініки вірального синдрому. У частини хворих можливий розвиток помірної АГ [9].

Хвора К., віком 24 роки, протягом двох років безуспішно лікувалася у лор-лікарів із приводу низького хрипкого голосу; останнім часом — у гінеколога з причини порушення менструального циклу та безплідності. Направлена до ендокринолога для дообстеження.

Об'єктивно. Статура з інтерсексуальними ознаками: широкі плечі, звужений таз, молочні залози гіпопластичні. Гірсутизм I–II ступеня за шкалою Ферромана — Галлвея [9] із множинними вугрями на обличчі. АТ — 140/80–150/85 мм рт.ст. Терапевтичний статус без особливостей.

Гормони плазми крові: ДГЕА-сульфат — 720,3 мкг/дл (норма — 95,8–511,7), альдостерон — 3,6 нг/мл (норма — 0,3–3,3), тестостерон вільний — 2,8 нг/мл (норма — 0,70–1,48), фолітропін — 2,1 мМО/мл (норма — 3,85–8,78), лютропін — 2,0 мМО/мл (норма — 2,39–6,6), кортизол — 23,4 мкг/дл (норма — 6,7–22,6).

КТ заочеревинного простору: виявлено об'ємне утворення правої НЗ розміром 14 × 12 × 11 мм, щільність — 20 УН (аденома).

Таким чином, усі клінічні прояви захворювання та дані додаткових методів обстеження зумовлені пухлинною гіперандрогенією, під впливом якої з'явилися розширення гортані, стовщення голосових зв'язок і, як наслідок, низький хрипкий голос.

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 18 грудня 2012 р. хворій проведена правобічна лапароскопічна адреналектомія. При гістологічному дослідженні препарату виявлена мономорфна темноклітинна аденома, що за архітектонікою нагадує сітчасту зону кори НЗ.

Поступово настали нормалізація гормонального статусу, інволюція проявів вірального синдрому, нормалізувалися АТ, менструальний цикл. Збереглися лише помірний гірсутизм і низькуватий голос. Через 21 місяць після оперативного втручання пацієнтка народила доношену здорову дитину.

4. Феохромоцитома

Феохромоцитома (надниркова, рідше — позанадниркова парагангліома) — нейроендокринна пухлина, що походить з адреналових хромафінних клітин. Клінічна симптоматика зумовлена перманентним або постійним надлишком адреналіну і норадреналіну, у більш рідких випадках — допаміну. Власне феохромоцитома виникає в мозковій речовині НЗ. Сьогодні золотим стандартом для верифікації діагнозу феохромоцитомою є визначення метаболітів адреналіну (метанефрину) та норадреналіну (норметанефрину) у плазмі крові або в добовій сечі [1, 10].

4.1. Феохромоцитома сечового міхура

Хоча екстрасупраренальне розміщення феохромоцитомою трапляється в 10–15 % випадків, локація її в стінці сечового міхура (ектопія) відбувається надзвичайно рідко.

Хвора Б., 25 років, звернулася до ендокринолога зі скаргами на головний біль, відчуття пульсації в скроневих ділянках, стискаючий біль у ділянці серця, серцебиття, пітливість, які незмінно виникають приблизно через хвилину після кожного акту сечовипускання і тривають 3–5 хв. При цьому спостерігається блідість шкірних покривів, розширення зіниць, АТ підвищується до 205/120 мм рт.ст. (АТ у стані спокою — 95/60 мм рт.ст.). Вважає себе хворою протягом двох років.

Терапевтичний статус без особливостей. Кількість катехоламіновмісних еритроцитів у периферичній крові — 80 %, що характерно для гормонально активної хромафіноми [11]. Після прийому піроксану (0,015 тричі на добу) клінічні прояви кризів пом'якшувалися. Діагноз феохромоцитомою сечового міхура підтверджено в Київському НДІ урології та нефрології на підставі даних тазової ангіографії («пухлина сечового міхура») та УЗД («пухлиноподібне утворення шийки сечового міхура розміром 3,5 на 0,5 см»). Зв'язок пароксизмів із сечовипусканням пояснюється підсиленням кровонаповнення пухлини в результаті дилатації судин після розслаблення детрузорів [11].

30.10.1990 р. виконана резекція шийки і стінки сечового міхура. Патогістологічний висновок: феохромоцитома. Через 30 років загальний стан пацієнтки задовільний, працює медсестрою, виховує сина.

4.2. Феохромоцитома зі стабільною АГ

АГ розвивається у 80–90 % хворих із феохромоцитомою: близько 50 % припадає на стабільну АГ, 45 % — пароксизмальну АГ і 5–15 % — нормотензію [1].

Хвора П., 43 років, направлена кардіологом на консультацію в обласний ендокринологічний центр у зв'язку зі стабільною резистентною АГ. Прийом β-адреноблокаторів часто провокував підвищення АТ. Терапевтичний статус без особливостей. АТ — 190/100–180/90 мм рт.ст. ЕКГ: ритм синусовий, частота серцевих скорочень — 82/хв, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка серця з переважанням. Консультація офтальмолога: гіпертонічна ретинопатія.

Вміст метанефрину в добовій сечі — 620 мкг/добу (норма — 25–312), у плазмі крові метанефрину — 170 нг/л (норма — до 90), норметанефрину — 350 нг/л (норма — до 200). КТ заочеревинного простору: виявлено об'ємне утворення правої надниркової залози розміром 12 × 11 × 9 мм, щільність — 20 УН (аденома).

Клінічний діагноз: аденома правої надниркової залози, феохромоцитома.

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії та трансплантації органів і тканин МОЗ України у січні 2015 р. хворій проведена правобічна лапароскопічна адреналектомія. Патогістологічний висновок: феохромоцитома.

У пацієнтки настала нормалізація АТ і гормонального статусу [12].

У наведеному випадку хірургічне лікування феохромоцитомою привело до практичного видужання.

Висновки

1. У разі резистентної артеріальної гіпертензії необхідне проведення всебічного обстеження (вміст гормонів у біологічних рідинах, сучасні візуалізаційні методи) із метою вчасного виявлення патології надниркових залоз, у тому числі рідкісної ектопічної продукції гормонів пухлинними клітинами.

2. Адекватне лікування пацієнтів із такою патологією дозволяє досягти нормалізації артеріального тиску і запобігти розвитку ускладнень у більшості випадків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Delivanis D.A., Vassiliadi D.A., Tsagarakis S. Adrenal Imaging in Patients with Endocrine Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019. 48(4). 667-680. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.001.
2. Clemente-Gutiérrez U., Pérez-Soto R.H., Hernández-Acevedo J.D., Iñiguez-Ariza N.M., Casanueva-Pérez E., Pantoja-Millán J.P., Sierra-Salazar M., Herrera M.F., Velázquez-Fernández D. Endocrine hypertension secondary to adrenal tumors: clinical course and predictive factors of clinical remission. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021. 406(6). 2027-2035. doi: 10.1007/s00423-021-02245-2.
3. Lyashuk P.M., Lyashuk R.P. A case of primary aldosteronism. *Bukovynian Medical Bulletin.* 2016. 3(79). 235-6. (in Ukrainian)
4. Nikitiuk L.A., Kravchenko A.M., Pasko V.S., Kovalska A.O. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 13(8). 604-611. (in Ukrainian). DOI: 10.22141/2224-0721.13.8.2017.119278.
5. Lyashuk P.M., Stankova N.I., Lyashuk R.P. Ectopic ACG-Cushing's syndrome caused by bronchial carcinoid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2015. 8(72). 118-20. (in Ukrainian)
6. Wu Y., Xiong G., Zhang H., Wang M., Zhu F., Qin R. Adrenocorticotrophic Hormone-Producing Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review. *Endocr. Pract.* 2021. 27(2). 152-157. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.012.
7. Kyrylyuk M.L., Tedeeva M.K. Ectopic Cushing's Syndrome: ACTH-producing lung carcinoid. Case from practice. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018. 4(14). 101-5. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.4.2018.140193>.
8. Lyashuk R.P., Stankova N.I., Skhodnyts'kyi I.V. The case of androsteroma. *Bukovynian Medical Bulletin.* 2015. 2(74). 245-6. (in Ukrainian)
9. Lyashuk P.M., Pashkovska N.V., Protsenko V.I., Lyashuk R.P. Excessive hairiness in women. *Clinical and experimental pathology.* 2013. 1(43). 206-210. (in Ukrainian)
10. Arolfo S., Giraudo G., Franco C., Parasiliti Caprino M., Seno E., Morino M. Minimally invasive adrenalectomy for large pheochromocytoma: not recommendable yet? Results from a single institution case series. *Langenbecks Arch. Surg.* 2022. 407(1). 277-283. doi: 10.1007/s00423-021-02312-8.
11. Lyashuk P.M. Case of bladder pheochromocytoma. *Clinical Medicine.* 1991. 12. 86. (in Russian.)
12. Lyashuk P.M., Lyashuk R.P. A case of pheochromocytoma with stable arterial hypertension. *Clinical and experimental pathology.* 2016. 2(56). 247-8. (in Ukrainian)

Отримано/Received 24.06.2022

Рецензовано/Revised 09.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2022 ■

Information about the authors

Petro Liaschuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
 Ruslana Liaschuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7228-678X>, ResearcherID: D-4917-2017.

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

P.M. Liashuk, R.P. Liashuk
 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hypertension in adrenal pathology: clinical cases

Abstract. Hyperproduction of hormones by adrenal tissues, or (less often) by their cells ectopic into other organs, naturally leads to the development of secondary hypertension, usually refractory to classical antihypertensive drugs. Adrenal glands produce mineralocorticoids (aldosterone), glucocorticoids (cortisol), androgens and catecholamines (adrenaline, noradrenaline). Excessive secretion of these hormones, mainly each in particular, due to a tumor/hyperplasia of the corresponding structures of the adrenal gland (or as a result of ectopy) leads to a number of diseases one of the leading syndromes of which is symptomatic hypertension, usually refractory to classical antihypertensive drugs. Endocrine disorders can sometimes manifest as hypertension. The pathogenesis of hypertension is determined by the effect of adrenal hormones on vascular tone and directly on the myocardium, mineral metabolism disorders, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, increased production of catecholamines,

and the development of atherosclerotic changes in blood vessels. Aldosterone, for example, inhibits renin synthesis, accumulates sodium in the vascular wall and increases its sensitivity to vasoconstrictor stimuli, and hypokalemia leads to the dystrophic changes in nerve fibers and the development of muscle syndrome and nephropathy. Brief excerpts from published own observations are given: primary aldosteronism, ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome, androsteroma, pheochromocytoma (of the bladder, and a case with stable hypertension). A long-term increase in blood pressure was verified by corresponding hormonal status, electrocardiography data (left ventricular hypertrophy with overload) and ophthalmoscopy (hypertensive retinopathy). The timely diagnosis and adequate treatment of these diseases remains one of the urgent tasks of clinical medicine.

Keywords: pathogenesis; hypertension; aldosteronism; Cushing's syndrome; androsteroma; pheochromocytoma



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55