

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

L-ТИРОКСИН Левотироксину натрію 50/75/100/125/150 мкг БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмаллінколат (тип А), гідроксид довголанцинової парцеляни.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

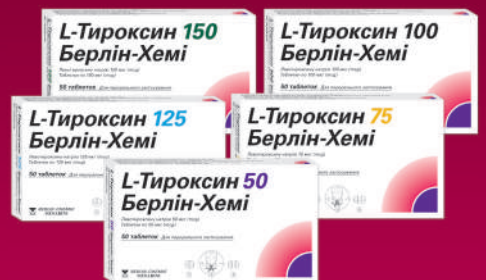
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповнений гіпертиреоз будь-якого походження. Неповнена недостатність кори надниркових залоз. Неповнена гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.
Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не змінює, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при загоді швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. У окремі події поділення при розвитку анафілактичного шоку та ін. У зв'язку з застосуванням препарату треба вважати. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Представництво - БЕРЛІН-ХЕМІ А. МЕНАРІН УКРАЇНА ТОВ

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



Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресія та заміна термін раку щитовидної залози, пов'язаним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313; L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03; L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04; L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкерб Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Salsop A, Danesrou R, Salk A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003 Oct 2;284(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)0087-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,
№ 3,
2023

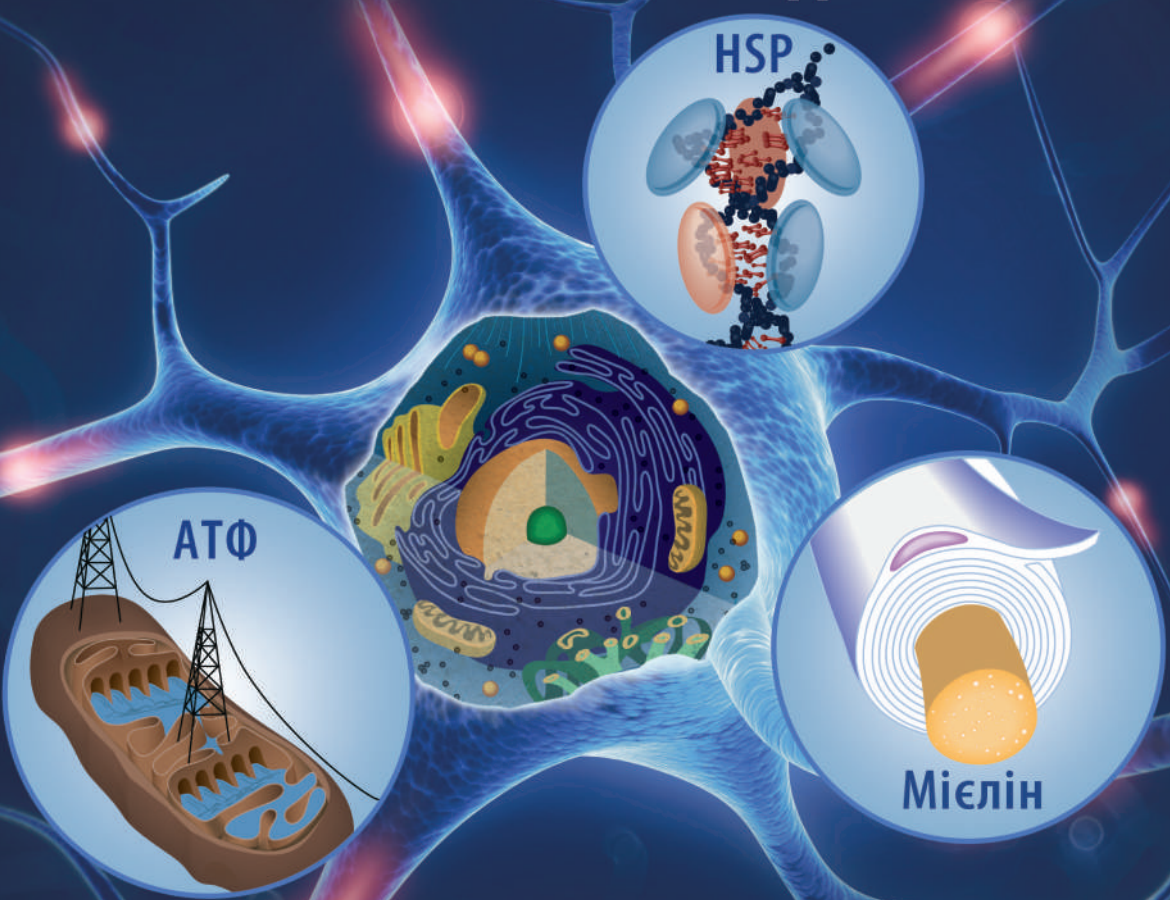
Zaslavsky[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARIN

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкуруну; активних нейропептидів, отриманих з мозку зібраних великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.
Код АТХ: N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурун® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує енергозберігаючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурун® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочних руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурун® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелотропна, гелотропна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-містичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При складово детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабюбстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромом Ратта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, м'явих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** З внутрішнім з'язом. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурун® вводити внутрішньочію: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньочію, потім 1 мл периферично, 1 мл внутрішньочію. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

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

Том 19, № 3, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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 19, № 3, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

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 27.04.2023 р., протокол № 12

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. 14,42
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-iej-131.

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Андрієць Оксана Анатоліївна (Чернівці, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

- | | |
|--|--|
| Большова О.В. (Київ, Україна) | Сіренко Ю.М. (Київ, Україна) |
| Бондаренко В.О. (Харків, Україна) | Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна) |
| Вернигородський В.С. (Вінниця, Україна) | Соколова Л.К. (Київ, Україна) |
| Власенко М.В. (Вінниця, Україна) | Товкай О.А. (Київ, Україна) |
| Генделека Г.Ф. (Одеса, Україна) | Тронько М.Д. (Київ, Україна) |
| Гончарова О.А. (Харків, Україна) | Урбанович А.М. (Львів, Україна) |
| Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна) | Хижняк О.О. (Харків, Україна) |
| Караченцев Ю.І. (Харків, Україна) | Юзвенко Т.Ю. (Київ, Україна) |
| Кирилюк М.Л. (Київ, Україна) | Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва) |
| Кобиляк Н.М. (Київ, Україна) | Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран) |
| Козаков О.В. (Харків, Україна) | Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща) |
| Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна) | Prof. Holick M. (Бостон, США) |
| Кравченко В.І. (Київ, Україна) | Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія) |
| Кравчун Н.О. (Харків, Україна) | Prof. Mota M. (Крайова, Румунія) |
| Луцицький Є.В. (Київ, Україна) | Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція) |
| Маньковський Б.М. (Київ, Україна) | As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва) |
| Мітченко О.І. (Київ, Україна) | Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина) |
| Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна) | Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США) |
| Перцева Н.О. (Дніпро, Україна) | Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія) |
| Резніков О.Г. (Київ, Україна) | Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія) |
| Сергієнко О.О. (Львів, Україна) | |

Відповідальний секретар

Паньків Іван Володимирович (Чернівці, Україна)

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, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 19, № 3, 2023

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» (27.04.2023, Protocol № 12)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113ИП. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 14,42
Circulation 3000. Order 2023-iej-131.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
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, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Oksana Andriets (Chernivtsi, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

- | | |
|---|--|
| Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine) | Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine) |
| Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine) | Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine) |
| Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia, Ukraine) | Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine) |
| Vlasenko M.V. (Vinnytsia, Ukraine) | Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine) |
| Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine) | Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine) |
| Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine) | Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine) |
| Didushko O.M. (Ivano-Frankivsk, Ukraine) | Khyzhniak O.O. (Kharkiv, Ukraine) |
| Karachentsev Yu.I. (Kharkiv, Ukraine) | Yuzvenko T.Yu. (Kyiv, Ukraine) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania) |
| Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine) | Dr. Atashi H. (Tehran, Iran) |
| Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland) |
| Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Holick M. (Boston, USA) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal) |
| Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Mota M. (Craiova, Romania) |
| Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece) |
| Mankovsky B.M. (Kyiv, Ukraine) | As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania) |
| Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Standl E. (Munich, Germany) |
| Pasiechko N.V. (Ternopil, Ukraine) | Prof. Tkáč I. (Minneapolis, USA) |
| Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine) | Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland) |
| Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine) | Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia) |
| Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine) | |

Executive secretary

Ivan Pankiv (Chernivtsi, Ukraine)

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, 2023
© Zaslavsky O. Yu., 2023

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

- Товкай О.А., Паламарчук В.О.,
Квітка Д.М., Земсков С.В., Куц В.В.*
Аналіз варіантів призначення
замісної гормональної терапії
після органозберігаючих операцій
на щитоподібній залозі 9
- Кучерява М.В., Маньковський Г.Б.*
Вплив гіпотиреозу на перебіг ішемічної
хвороби серця у пацієнтів зі зниженою
фракцією викиду лівого шлуночка 15
- Антофійчук Т., Хухліна О.,
Антофійчук М., Каспрук Н.*
Метаболічні передумови формування
та прогресування стеатогепатитів
різної етіології при супутньому ожирінні
й анемічних станах 23
- Сіренко Ю.М., Рековець О.Л.*
Вплив кортизолу на досягнення цільових рівнів
артеріального тиску в пацієнтів
із резистентною артеріальною гіпертензією
та хронічною хворобою нирок 29
- Шаєнко З.О., Акімов О.Є., Непорада К.С.,
Лігоненко О.В., Співак М.Я.*
Вплив нанодисперсного оксиду церію
на розвиток оксидативного стресу
та продукцію оксиду азоту в крові хворих
на цукровий діабет 2-го типу 37
- Пасечко Н.В., Кульчінська В.М.*
Вплив комплексного застосування
міоїнозиту, вітаміну D та селену
на цитокіновий статус в жінок
репродуктивного віку
з автоімунним тиреоїдитом 42
- Кваченюк А.М., Рейзін Д.В., Воронова Л.В.,
Кваченюк К.Л., Рикова О.І.*
Сучасна стратегія
застосування фітотерапії при лікуванні
захворювань щитоподібної залози 48
- Ткач С.М., Паньків В.І., Дорофєєв А.Е.*
Зв'язок між вмістом
25-гідроксивітаміну D і неалкогольною
жировою хворобою печінки 54
- O.A. Tovkai, V.O. Palamarchuk,
D.M. Kvitka, S.V. Zemskov, V.V. Kuts*
Analysis of options
for prescribing hormone
replacement therapy
after thyroid organ-sparing surgery 9
- M.V. Kucheriava, G.B. Mankovskiy*
The influence of hypothyroidism on the course
of coronary artery disease in patients
with reduced left ventricular ejection fraction 15
- T. Antofiichuk, O. Khukhlina,
M. Antofiichuk, N. Kaspruk*
Metabolic preconditions for the formation
and progression of steatohepatitis of alcoholic,
mixed, non-alcoholic aetiology and their
comorbidity with obesity and anaemic conditions 23
- Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets*
Effect of cortisol on achieving target
blood pressure levels in patients
with resistant hypertension
and chronic kidney disease 29
- Z.O. Shayenko, O.E. Akimov, K.S. Naporada,
O.V. Ligonenko, M.Ya. Spivak*
The influence of nanodispersed cerium oxide
on the development of oxidative stress
and the production of nitric oxide in patients
with type 2 diabetes mellitus 37
- N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska*
The effect of the combined use
of myo-inositol, vitamin D
and selenium on the cytokine status
in women of reproductive age
with autoimmune thyroiditis 42
- A.M. Kvachenyuk, D.V. Reizin, L.V. Voronova,
K.L. Kvachenyuk, O.I. Rykova*
Modern strategy
of using phytotherapy
in the treatment of thyroid diseases 48
- S.M. Tkach, V.I. Pankiv, A.E. Dorofeev*
Relationship between serum
25-hydroxyvitamine D
and non-alcoholic fatty liver disease 54


Пантірокс



**Найбільша доза Йоду
(з перстачу білого)
і Селену в одній капсулі¹**

Склад однієї капсули:

Унікальний комплекс активних інгредієнтів при функціональних порушеннях щитоподібної залози

Спосіб прийому: 
по 1 капсулі 2 рази на добу
Термін вживання: 2 місяці

1. Зміна № 1 до ТУ У 10.8-41979246-002:2020
"Добавки дієтичні нутрицевтичні. Технічні умови"

На замовлення: ТОВ "ОЗИМУК ФАРМ", Україна, 02125, м. Київ, вул. Старосільська, 1у,
тел. 044 227 2701.

Інформаційний лист призначений для розповсюдження на медичних конференціях, симпозиумах та спеціалізованих семінарах.
Інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



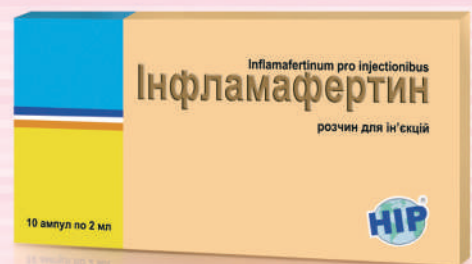
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



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

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

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

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Дроник І.С., Дутка Р.Я., Чмир Н.В.,
Пшик Р.С., Фаліон Р.І.

Зміни рівня кортизолу під впливом фізичного
навантаження у пацієнтів з гіпертонічною
хворобою та у практично здорових осіб 60

I.S. Dronyk, R.Ya. Dutka, N.V. Chmyr,
R.S. Pshyk, R.I. Falion

Changes in the cortisol level under the influence
of physical exertion in patients with hypertension
and in practically healthy individuals 60

Букач О.П., Буздуган І.О., Волошина Л.О.

Вплив лікування на генетичні предиктори
та якість життя хворих на ревматоїдний артрит
із цукровим діабетом типу 2,
артеріальною гіпертензією та ожирінням 66

O.P. Bukach, I.O. Buzdugan, L.O. Voloshina

Effect of treatment on genetic predictors
and quality of life in rheumatoid
arthritis patients with type 2 diabetes,
hypertension, and obesity 66

Практикуючому ендокринологу

To Practicing Endocrinologists

Tomoyo Itonaga, Yukihiro Hasegawa, Shinji Higuchi,
Mari Satoh, Hirotake Sawada, Kazuhiro Shimura,
Ikuko Takahashi, Noriyuki Takubo, Keisuke Nagasaki

Відоме та невідоме про вроджений
гіпотиреоз: оновлення за 2022 рік 75

Tomoyo Itonaga, Yukihiro Hasegawa, Shinji Higuchi,
Mari Satoh, Hirotake Sawada, Kazuhiro Shimura,
Ikuko Takahashi, Noriyuki Takubo, Keisuke Nagasaki

Knowns and unknowns about congenital
hypothyroidism: 2022 update 75

Огляд літератури

Literature Review

Пашковська Н.В.

Когнітивні порушення
при цукровому діабеті 2-го типу:
перспективи застосування метформіну 90

N.V. Pashkovska

Cognitive impairment
in type 2 diabetes mellitus:
prospects for the use of metformin 90

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Бемпедоева кислота:
механізм дії та застосування
при атеросклеротичних серцево-судинних
захворюваннях і цукровому діабеті 100

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Bempedoic acid: mechanism
of action and therapeutic use
in atherosclerotic cardiovascular
diseases and diabetes 100

Клінічний випадок

Clinical Case

Сорокман Т.В., Колеснік Д.І., Черней Н.Я.

Синдром Клайнфельтера в поєднанні
із сімейним чоловічим передчасним
статевим дозріванням (клінічний випадок) 110

T.V. Sorokman, D.I. Koliesnik, N.Ya. Cherney

Klinefelter syndrome in combination
with familial male-limited precocious
puberty (clinical case) 110

Рецензії

Reviews

Рецензія на книгу

“The Diabetes Textbook:
Clinical Principles, Patient Management
and Public Health Issues” 115

Book review

“The Diabetes Textbook:
Clinical Principles, Patient Management
and Public Health Issues” 115

Точка зору

Point of view

Катеренчук В.І., Катеренчук А.В.

Проблемні питання інсулінотерапії
цукрового діабету типу 2
та шляхи їх вирішення 117

V.I. Katerenchuk, A.V. Katerenchuk

Issues of insulin therapy
for type 2 diabetes
and ways to solve them 117

ЛІБЕРА

БІХЕЛС LIBERA
30 КАПСУЛ

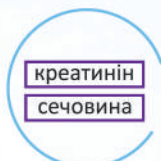
ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАСТОЇ

Покращує клубочкову фільтрацію

Блокує активність АПФ



Сприяє збільшенню
ниркової
фільтрації



Зменшує рівень
креатиніну і
сечовини



Збільшує
діурез

НЕ МІСТИТЬ ЕТАНОЛУ

Може використовуватись
у пацієнтів з діабетом⁴



По 1 капс.



3 рази на добу



Протягом 3 місяців

1. Wagner, Hildebert, and Gabriele Elbl. ACE-inhibitory procyanidins from *Lespedeza capitata*. *Planta medica* 58.03 (1992): 297-297.
2. Батюшин, М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. *Вестник урологии* 1 (2017).
3. Yarnell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. *World journal of urology* 20.5 (2002): 285-293.
4. Sharma, Bhesh Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of *Lespedeza cuneata* water extract. *Journal of Medicinal Plants Research* 8.27 (2014): 935-941.

Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів № 602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну № 1 до ТУ. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозиумах та семінарах з медичної тематики.

УДК 618.17-008.8-053.6/.7-06:616.432-008.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1265>Товкай О.А.¹, Паламарчук В.О.¹, Квітка Д.М.¹, Земсков С.В.², Куц В.В.³¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³ ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Аналіз варіантів призначення замісної гормональної терапії після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі

Резюме. Актуальність. Виконання органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі насамперед ставить за мету збереження якості життя після хірургічного втручання. Під органозберігаючими операціями слід розуміти виконання гемітиреоїдектомії (ГТЕ) з обов'язковим видаленням перешийка та пірамідальної частки щитоподібної залози (за її наявності). Вибір тієї чи іншої концепції призначення замісної терапії залишається дискусійним. **Мета дослідження:** визначити частку хворих, які не потребують замісної терапії левотироксином після проведеної органозберігаючої операції на щитоподібній залозі, серед осіб, яким була призначена замісна терапія відразу і через один місяць після виписки зі стаціонару, а також аналіз факторів виникнення гіпотиреозу у хворих з виконаною гемітиреоїдектомією. **Матеріали та методи.** До першої групи увійшли 82 пацієнти з виконаною гемітиреоїдектомією і призначенням замісної терапії відразу після виписки зі стаціонару. До другої групи увійшов 61 пацієнт з виконаною ГТЕ. Призначення замісної терапії відстрочувалось на один місяць. Через місяць після проведення операції проводились клінічні огляди й контроль показників тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину (vT_4). **Результати.** Після одного місяця спостережень препарати левотироксину продовжували приймати 72 (87,8 %) хворі з першої групи і почали приймати 8 (13,1%) хворих з другої групи. У першій групі спостерігався помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ до операції та дозою левотироксину через один місяць (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,304, $p = 0,009$). Встановлено, що шанси на продовження прийому левотироксину через один місяць у першій групі були в 47 разів вищі, ніж шанси призначення левотироксину через один місяць у другій групі. Частка хворих, які продовжували приймати левотироксин через один місяць, у першій групі була вірогідно вищою, ніж частка хворих у другій групі, які почали приймати левотироксин через один місяць ($87,8 \pm 3,6 \%$ проти $13,1 \pm 3,5 \%$, $p < 0,0001$, точний критерій Фішера). **Висновки.** Серед хворих, яким була призначена замісна гормональна терапія одразу після гемітиреоїдектомії, 12,2 % осіб не потребували продовження прийому левотироксину через один місяць. Серед хворих, яким було відстрочено призначення замісної гормональної терапії на один місяць після гемітиреоїдектомії, не потребували призначення левотироксину в подальшому 86,9 % пацієнтів. Значення тиреоїдного залишку $\leq 3,67 \text{ см}^3$ можна вважати предиктором виникнення гіпотиреозу в подальшому, з високим ризиком призначення замісної гормональної терапії. Вивчення такого фактора, як коефіцієнт відношення об'єму тиреоїдного залишку до маси тіла, не дало статистично вірогідних даних для використання його як предиктора виникнення гіпотиреозу в післяопераційному періоді.

Ключові слова: гемітиреоїдектомія; тиреоїдний залишок; гіпотиреоз; замісна гормональна терапія; левотироксин

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Паламарчук Володимир Олександрович, доктор медичних наук, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: paldoc@i.ua; тел. +38 (067) 2677497For correspondence: Vladimir Palamarchuk, MD, PhD, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: paldoc@i.ua; phone: +38 (067) 2677497**Full list of authors information is available at the end of the article.**

Вступ

Виконання органозберігаючих операцій на щито-подібній залозі (ЩЗ) насамперед ставить за мету збереження якості життя після хірургічного втручання [1]. Після тотальної тиреоїдектомії всі хворі вимушені отримувати замісну терапію левотироксином, оскільки гіпотиреоз є прямим наслідком операції [2]. Щоденний прийом, контроль дози, економічна складова мають негативний вплив на якість життя після операції. Також встановлено, що замісна терапія синтетичними гормонами ЩЗ має довгостроковий несприятливий вплив на серцево-судинну й кісткову системи [3, 4].

Сучасні протоколи й рекомендації Американської тиреоїдної асоціації дозволяють виконувати органозберігаючі операції при папілярному раку ЩЗ, якщо розміри первинної пухлини в межах 2 см і підтверджено відсутність метастазування чи екстраорганного поширення [5].

Під органозберігаючими операціями слід розуміти виконання гемітиреоїдектомії з обов'язковим видаленням перешийки і пірамідальної частки ЩЗ (за її наявності) [6]. Гіпотиреоз, що потребує замісної терапії, може спостерігатись також і після виконаної гемітиреоїдектомії (ГТЕ) [7].

В Україні поширеною тактикою подальшого ведення хворих з виконаною органозберігаючою операцією на ЩЗ було рутинне призначення замісної терапії левотироксином одразу після виконання операції [8]. У подальшому під контролем рівня тиреотропного гормону (ТТГ) проводили корекції дози препарату. У випадках стійкої супресії ТТГ на тлі прийому левотироксину препарат відміняли. Такі хворі перебували на «самозабезпеченні». Отже, можна було припускати, що залишкова частка ЩЗ повністю виконувала функцію із забезпечення організму тиреоїдними гормонами. Іноді виникав стійкий гіпотиреоз, що змушував підвищувати дозу левотироксину аж до повної замісної.

Інша концепція полягала в тому, що замісна терапія не призначалася відразу після виконання органозберігаючої операції. Рішення щодо необхідності призначення левотироксину приймалось через 1 місяць за результатами вмісту ТТГ і вільного тироксину (vT_4).

Вибір тієї чи іншої концепції призначення замісної терапії залишається дискусійним. Перший варіант мав на меті не допустити розвитку гіпотиреозу, який міг призвести до підвищення ризику рецидивів раку ЩЗ. Другий варіант ґрунтується на персоналізованому погляді на призначення замісної терапії.

Мета дослідження: визначити частку хворих, які не потребують замісної терапії левотироксином після проведеної органозберігаючої операції на щито-подібній залозі, серед осіб, яким була призначена замісна терапія відразу після виписки із стаціонару. Крім того, встановити частку хворих, які не потребували замісної терапії після проведеної органозберігаючої операції на щито-подібній залозі, серед хворих, яким було відстрочено призначення левотироксину на 1 місяць, з подальшим прийняттям рішення щодо необхідності прийому замісної терапії за результатами рівнів ТТГ і vT_4 . Завданням дослідження також був аналіз факторів виникнення гіпотиреозу у хворих з виконаною гемітиреоїдектомією.

Матеріали та методи

Нами було обрано дизайн проспективного дослідження з використанням двох груп пацієнтів, прооперованих в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в період 2021–2023 рр.

До першої групи увійшли 82 пацієнти з виконаною ГТЕ і призначенням замісної терапії відразу після виписки із стаціонару. Доза левотироксину призначалась емпірично з розрахунку 50 % від можливої замісної (розраховувалась згідно з коефіцієнтом 1,6 мкг на 1 кг маси тіла).

До другої групи увійшов 61 пацієнт з виконаною ГТЕ. Призначення замісної терапії було відстрочено на один місяць. Результати клінічного статусу, ТТГ і vT_4 брали до уваги щодо необхідності призначення левотироксину в подальшому.

Критерієм відбору був еутиреоїдний статус до оперативного лікування (клінічно й лабораторно підтверджений). За точку відсічення рівня ТТГ до операції було прийнято показник 2,0 мкМО/мл. Такий рівень ТТГ ми вважали прогностично доцільнішим.

Як фактори, що могли вплинути на розвиток гіпотиреозу, було взято тиреоїдний залишок (ТЗ) — об'єм тканини ЩЗ, що залишився, і коефіцієнт відношення об'єму ТЗ до маси тіла, що розраховувався за формулою:

$$\frac{TЗ (cm^3)}{маса тіла (кг)} \times 10.$$

Через місяць після виконання операції проводились клінічні огляди й контроль показників ТТГ і vT_4 .

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог Статусу Української асоціації з біоетики і норм GCP (1992), GLP (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 2 від 16.02.2023).

Накопичення й первинну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою програми MS Excel 2013.

З метою оцінки факторів виникнення гіпотиреозу у хворих з виконаною ГТЕ було застосовано ROC-аналіз. При його виконанні використовувались веб-калькулятор для ROC-кривих (<http://www.jrocf.it>) і набір програм Epitools (<https://epitools.ausvet.com.au>). Площа під кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) визначались за методом DeLong et al. [9]. Розрахунки операційних характеристик тесту з 95% довірчим інтервалом виконувались за допомогою Diagnostic test evaluation calculator (MedCalc, https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php).

Результати

До першої групи увійшли 82 хворі з виконаною ГТЕ і призначенням замісної терапії левотироксином відразу після виписки зі стаціонару. Вік хворих становив від 15 до 70 років (у середньому $42,9 \pm 13,2$ року), чоловіків було 23 (28,0 %), жінок — 59 (72,0 %).

Друга група складалася із 61 хворого з виконаною ГТЕ. Вік пацієнтів становив від 12 до 69 років (у середньому $38,9 \pm 14,7$ року), чоловіків було 10 (16,4 %), жінок — 51 (83,6 %). Отже, за віком групи значущо не відрізнялись, у обох групах переважали жінки ($p < 0,01$). Частка чоловіків у першій групі була вищою, ніж у другій ($p < 0,05$).

Рівні ТТГ до операції у групах становили $1,72 \pm 0,79$ мкМО/мл і $1,48 \pm 0,82$ мкМО/мл відповідно і вірогідно не відрізнялись.

Значення тиреоїдного залишку у хворих двох груп становили $5,68 \pm 2,34$ см³ (для першої групи) і $5,44 \pm 2,72$ см³ (для другої групи) і вірогідно не відрізнялися.

Коефіцієнти відношення об'єму ТЗ до маси тіла у хворих становили $(0,7580 \pm 0,2883 \text{ см}^3/\text{кг}) \times 10$ (для першої групи) і $(0,8000 \pm 0,4289 \text{ см}^3/\text{кг}) \times 10$ (для другої групи) і також вірогідно не відрізнялися. Тому за статтю, віком і перерахованими показниками групи були цілком порівнянними.

Після одного місяця спостережень препарати левотироксину продовжували приймати 72 (87,8 %) хворих першої групи і почали приймати 8 (13,1 %) хворих другої групи за результатами клінічного огляду і визначення рівня ТТГ і вТ₄. Слід зазначити, що в першій групі спостерігався помірний прямий кореляційний зв'язок

між рівнем ТТГ до операції та дозою левотироксину через один місяць (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,304; $p = 0,009$).

Відомості про рівні ТТГ, ТЗ і коефіцієнт відношення об'єму ТЗ до маси тіла в різних категорій хворих наведені в табл. 1.

Діаграми типу «ящики з вусами» на рис. 1 демонструють наявність відчутної різниці у величині ТЗ між підгрупами другої групи, що спонукало нас до проведення ROC-аналізу.

Відповідна крива наведена на рис. 2. Площа під кривою АUC становить 0,691 (95% ДІ 0,452–0,930), що відповідає середній якості моделі, індекс Юдена J дорівнює 0,4175. Точка відсікання — $3,67 \text{ см}^3$ (вирішальне правило $T \leq X$), тобто при значеннях ТЗ $\leq 3,67 \text{ см}^3$ слід очікувати необхідність прийому левотироксину, у протилежному випадку — навпаки.

Аналіз основних операційних характеристик тесту (табл. 2), заснованого на такому припущенні, показав наступне: специфічність тесту переважає його чутливість, а прогностична значущість негативного результату суттєво вища, ніж позитивного результату.

Отже, такий тест є більш інформативним для випадків, коли вирішується питання про відсутність показань для призначення замісної терапії. Загальна ефективність тесту є досить високою і становить 77,1 %.

Таблиця 1. Рівні ТТГ, ТЗ і коефіцієнт відношення об'єму ТЗ до маси тіла в різних категорій хворих після ГТЕ (M ± SD)

Групи хворих/показники	Група 1			Група 2		
	У групі загалом (n = 82)	Продовжують приймати препарат через 1 місяць (n = 72)	Припинили прийом препарату (n = 10)	У групі загалом (n = 61)	Приймають препарат через 1 місяць (n = 8)	Не приймають препарат (n = 53)
Рівень ТТГ до операції, мкМО/мл	1,72 ± 0,79	1,74 ± 0,79	1,52 ± 0,81	1,48 ± 0,82	1,45 ± 0,96	1,49 ± 0,81
Тиреоїдний залишок, см ³	5,68 ± 2,34	5,82 ± 2,36	4,69 ± 2,01	5,44 ± 2,72	3,96 ± 2,21	5,66 ± 2,74
Коефіцієнт відношення об'єму ТЗ до маси тіла, см ³ /кг × 10	0,7580 ± 0,2883	0,7731 ± 0,2853	0,6498 ± 0,3020	0,8000 ± 0,4289	0,6517 ± 0,3862	0,8224 ± 0,4339

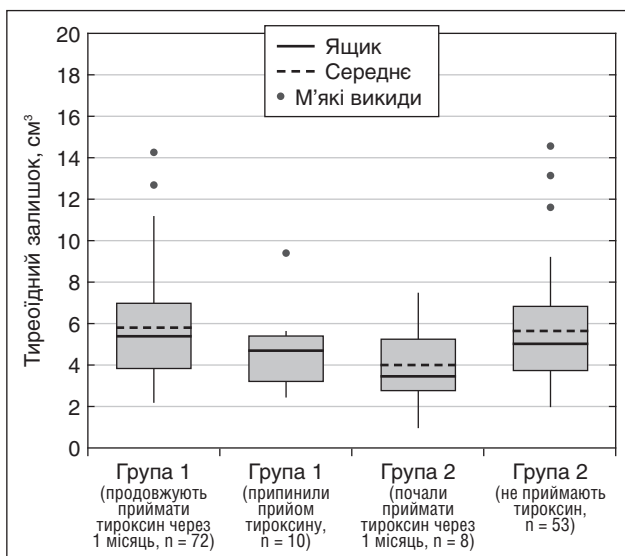


Рисунок 1. Відмінності у величині ТЗ між підгрупами другої групи хворих після ГТЕ

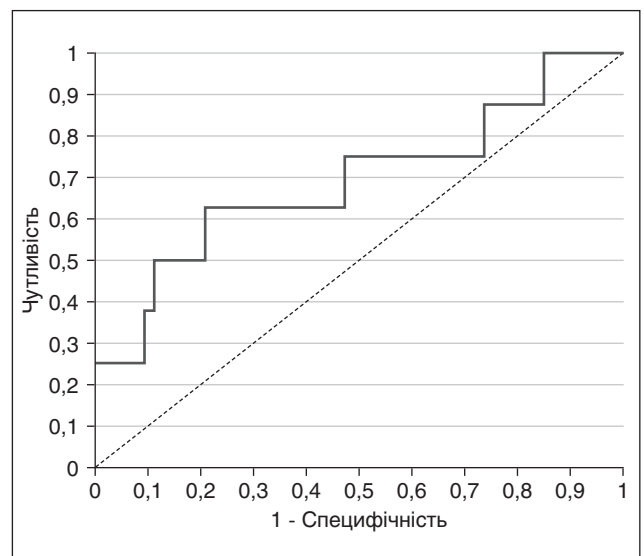


Рисунок 2. ROC-крива для показника ТЗ у другій групі хворих після ГТЕ

Таблиця 2. Основні операційні характеристики тесту з 95% ДІ

Показник	Значення, %	95% ДІ, %
Чутливість	62,5	24,5–91,5
Специфічність	79,3	65,9–89,2
Прогностична значущість позитивного результату	31,3	17,7–49,1
Прогностична значущість негативного результату	93,3	84,5–97,2
Загальна ефективність	77,1	64,5–86,92

Для дослідження зв'язку частоти призначення левотироксину через один місяць після операції для першої групи і продовження прийому левотироксину для другої групи була побудована чотирипільна таблиця (табл. 3).

Таблиця 3. Дослідження зв'язку частоти призначення левотироксину через один місяць після операції для першої групи та продовження прийому левотироксину для другої групи

Групи хворих	Приймають препарат через один місяць		Загалом
	Так	Ні	
Група 1 (препарат призначено одразу після операції)	72	10	82
Група 2 (після операції препарат не призначався)	8	53	61
Загалом	80	63	143

Аналіз цієї таблиці виявив наявність статистично значущого зв'язку між частотою призначення левотироксину і терміном його призначення (критерій χ^2 -квдрат з поправкою Сїтса дорівнює 76,17, що відповідає дуже високому ступеню вірогідності, $p < 0,0001$). Про високу силу зв'язку свідчить і високе значення критерію V Крамера 0,7441.

Відношення шансів (odds ratio, відношення шансу настання події у першій групі до шансу настання події в другій групі) становить 47,0 (z statistic = 7,582; $p < 0,0001$). У нашому аналізі це означає, що шанси на продовження прийому левотироксину через один місяць у першій групі були в 47 разів вищі, ніж шанси призначення левотироксину через один місяць у другій групі.

Частка хворих, які продовжували приймати левотироксин через один місяць у першій групі, була вірогідно вищою, ніж частка хворих у другій групі, які почали приймати левотироксин через один місяць ($87,8 \pm 3,6$ % проти $13,1 \pm 3,5$ %, $p < 0,0001$, точний критерій Фішера).

Спроба знайти кореляційні зв'язки між коефіцієнтом відношення об'єму ТЗ до маси тіла і частотою призначення/продовження прийому левотироксину не дала очікуваних результатів. Побудована математична модель відповідала низькій якості.

Обговорення

У пошуку відповіді на питання про необхідність призначення замісної терапії відразу після ГТЕ нами від-

значалися певні розбіжності між результатами власних досліджень і даними подібних праць у світовій практиці. При ретроспективному аналізі у групах хворих, яким призначалась замісна терапія відразу після операції, нами не було зафіксовано кореляційного зв'язку між рівнем ТТГ до операції та підвищенням вірогідності продовження замісної гормональної терапії в подальшому. Ми пов'язуємо це з характером вибірки хворих, адже обраний нами cut point для рівня ТТГ становив 2,0 мкМО/мл. Отже, більш широкий рівень спектра ТТГ, від субклінічного рівня гіпотиреозу до гіпертиреозу, залишився поза показниками обстежених груп.

Наприклад, у дослідженні С. Meuer і співавт. [10] чітко простежувалось майже 4,5-кратне підвищення ризику призначення замісної гормональної терапії при рівні ТТГ $> 2,5$ мМО/л і віці хворих > 50 років. Стосовно залежності призначення замісної гормональної терапії від об'єму залишкової частки ми мали практично однакові тенденції в аналізі даних. За даними дослідження В.Н. Lang і співавт. [11], при об'ємі залишкової частки менше за $3,2$ см³ втричі підвищувались ризики розвитку гіпотиреозу з необхідністю призначення замісної гормональної терапії.

У дослідженні S.Y. Su та співавт. [12] вивчалися додаткові фактори, які могли призвести до гіпотиреозу в післяопераційному періоді. Такий фактор, як підвищений рівень тиреоїдних антитіл, значно підвищував шанси призначення замісної гормональної терапії в післяопераційному періоді. Вік, стать, сімейний анамнез, патологія ЩЗ і маса видаленої в процесі операції тканини не були значущими факторами ризику гіпотиреозу. У нашому дослідженні ми також не виявили кореляцій між віком, статтю і подальшим розвитком стійкого гіпотиреозу в післяопераційному періоді.

I. Sumaily та співавт. [13], навпаки, виявили, що ризик розвитку стійкого гіпотиреозу після ГТЕ був значно вищим у жінок порівняно з чоловіками — 62,2 і 36,4 %. Їх дослідження виявило 56,3 % випадків гіпотиреозу протягом першого місяця після ГТЕ.

У дослідженні S. Park і співавт. [14], що проводилось на вибірці в 335 пацієнтів, післяопераційний гіпотиреоз діагностовано у 215 хворих (64,2 %), у тому числі в 5 (1,5 %) осіб з явним гіпотиреозом і у 210 (62,7 %) — із субклінічним гіпотиреозом. Дослідження проводили протягом року і встановили, що легкі випадки післяопераційного гіпотиреозу не потребують негайного призначення замісної гормональної терапії левотироксином.

На відміну від нашого дослідження, у якому ми не знайшли достатньої кореляції між коефіцієнтом відношення об'єму ТЗ до маси тіла і частотою призначення/продовження прийому левотироксину, М. Wilson і співавт. [15] повідомили, що залишковий об'єм частки ЩЗ, скоригований на площу поверхні тіла, істотно впливає на післяопераційну потребу в замісній терапії препаратами тиреоїдних гормонів. Відношення залишкового об'єму до площі поверхні тіла було вищим у тих, хто не потребував левотироксину, і становило $3,72$ мл/м² порівняно з $2,99$ мл/м² у пацієнтів, які потребували замісної гормональної терапії.

Слід зазначити, що всі вищеперераховані дослідження відбувалися за умови, що призначення або непризначення замісної гормональної терапії проводилось тільки після отримання даних про післяопераційний рівень ТТГ і периферичних гормонів через принаймні один місяць контролю [16, 17].

Висновки

Серед хворих, яким була призначена замісна гормональна терапія одразу після гемітиреоїдектомії, 12,2 % осіб не потребували продовження прийому левотироксину через один місяць. Серед хворих, яким було відстрочено призначення замісної гормональної терапії на один місяць після гемітиреоїдектомії, не потребували призначення левотироксину в подальшому 86,9 % пацієнтів.

Значення тиреоїдного залишку $\leq 3,67 \text{ см}^3$ можна вважати предиктором виникнення гіпотиреозу в подальшому, з високим ризиком призначення замісної гормональної терапії.

Вивчення такого фактора, як коефіцієнт відношення об'єму тиреоїдного залишку до маси тіла, не дало статистично вірогідних даних для використання його як предиктора виникнення гіпотиреозу у післяопераційному періоді.

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

Внесок авторів. Товкай О.А. — концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, остаточне затвердження статті; Паламарчук В.О. — збір та аналіз даних, написання статті, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Квітка Д.М. — збір та аналіз даних, статистичний аналіз, написання статті; Земсков С.В. — концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, критичний огляд; Куц В.В. — збір та аналіз даних, статистичний аналіз.

Список літератури

- Mirallié E., Borel F., Tresallet C., Hamy A., Mathonnet M., Li-fante J.C. et al. Impact of total thyroidectomy on quality of life at 6 months: the prospective ThyroQoL multicentre trial. *Eur. J. Endocrinol.* 2020 Feb. 182(2). 195–205. doi: 10.1530/EJE-19-0587. PMID: 31804967.
- Valenzuela F., Berrios L., Robledo C.A., Snyder S., Barney J.M., Reinhart H., Romero Arenas M.A. Comparison of Dosing Schemes for Thyroid Hormone Replacement Therapy after Thyroidectomy. *J. Surg. Res.* 2021 Aug. 264. 316–320. doi: 10.1016/j.jss.2021.03.016. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33845415.
- Glivic Z., Obradovic M., Stewart A.J., Essack M., Pitt S.J., Samardzic V. et al. Levothyroxine Treatment and the Risk of Cardiac Arrhythmias — Focus on the Patient Submitted to Thyroid Surgery. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021 Nov 4. 12. 758043. doi: 10.3389/fendo.2021.758043. PMID: 34803920; PMCID: PMC8600254.
- Chaabouni M.A., Sellami M., Jameledine E., Kharrat R., Thabet W., Mnejja M. et al. Predictive factors for hypothyroidism after hemithyroidectomy. *F1000Res.* 2022 Nov 21. 11. 1355. doi: 10.12688/f1000research.127367.2. PMID: 36636474; PMCID: PMC9811031.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan. 26(1). 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Addasi N., Fingeret A., Goldner W. Hemithyroidectomy for Thyroid Cancer: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2020 Nov 3. 56(11). 586. doi: 10.3390/medicina56110586. PMID: 33153139; PMCID: PMC7692138.
- Bongers P.J., Greenberg C.A., Hsiao R., Vermeer M., Vriens M.R., Lutke Holzik M.F. et al. Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2020 Jan. 167(1). 94–101. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.060. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31623853.
- Masiuk S., Chepurny M., Buderatska V., Ivanova O., Boiko Z., Zhadan N. et al. Thyroid doses in Ukraine due to ^{131}I intake after the Chernobyl accident. Report II: dose estimates for the Ukrainian population. *Radiat Environ Biophys.* 2021 Nov. 60(4). 591–609. doi: 10.1007/s00411-021-00930-w. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34351497; PMCID: PMC8551045.
- DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988 Sep. 44(3). 837–45. PMID: 3203132.
- Meyer C., Anderson D., Dong Z., Riddick J.B., Elrod M., Ayala M. Prediction of Thyroid Hormone Replacement Following Thyroid Lobectomy: A Long-term Retrospective Study. *OTO Open.* 2021 Feb 16. 5(1). 2473974X21992001. doi: 10.1177/2473974X21992001. PMID: 33644629; PMCID: PMC7890735.
- Lang B.H., Wong C.K.H., Wong K.P., Chu K.K., Shek T.W.H. Effect of Thyroid Remnant Volume on the Risk of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy: A Prospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2017 Jun. 24(6). 1525–1532. doi: 10.1245/s10434-016-5743-9. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28058547.
- Su S.Y., Grodski S., Serpell J.W. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: a retrospective review. *Ann. Surg.* 2009 Dec. 250(6). 991–4. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ae5426. PMID: 19779329.
- Sumaily I., Assiri M., Alshareef M. et al. Hypothyroidism in hemi-thyroidectomy cases. *J. Otolaryngol. ENT Res.* 2018. 10(2). 101–102. DOI: 10.15406/joentr.2018.10.00321.
- Park S., Jeon M.J., Song E., Oh H.S., Kim M., Kwon H. et al. Clinical Features of Early and Late Postoperative Hypothyroidism After Lobectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 Apr 1. 102(4). 1317–1324. doi: 10.1210/jc.2016-3597. PMID: 28324106.
- Wilson M., Patel A., Goldner W., Baker J., Sayed Z., Fingeret A.L. Postoperative thyroid hormone supplementation rates following thyroid lobectomy. *Am. J. Surg.* 2021 Apr. 221(4). 804–808. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.001. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32682499.
- Товкай О.А., Квітка Д.М., Паламарчук В.О., Козачук Е.С., Куц В.В. Оцінки зміни якості життя пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози категорії «low risk» після хірургічного лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022. 4(80). 7–13. DOI: 0.30978/CEES-2022-4-7.
- Tovkai A. Iodine deficiency and prevalence of nodular goitre in Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(4). 226–230. https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1176.

Отримано/Received 09.02.2023

Рецензовано/Revised 03.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2023 ■

Information about authors

Tovkai Oleksandr, MD, PhD, Professor, Director, Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>

Vladimir Palamarchuk, MD, PhD, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9554-4817>

Dmytro Kvitka, MD, surgeon, Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7606-8365>

Sergii Zemskov, MD, Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-5039-1324>

Volodymyr Kuts, MD, Professor, Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-4434-7298>

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

Authors' contribution. *O.A. Tovkai* — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, final approval of the article; *V.O. Palamarchuk* — data collection and analysis, writing the article, critical review, final approval of the article; *D.M. Kvitka* — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; *S.V. Zemskov* — work concept and design, data collection and analysis, critical review; *V.V. Kuts* — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis.

*O.A. Tovkai*¹, *V.O. Palamarchuk*¹, *D.M. Kvitka*¹, *S.V. Zemskov*², *V.V. Kuts*³

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

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of options for prescribing hormone replacement therapy after thyroid organ-sparing surgery

Abstract. Background. Performing thyroid organ-sparing surgery primarily aims to preserve the quality of life. Organ-sparing surgery should be understood as hemithyroidectomy with mandatory removal of the isthmus and pyramidal lobe of the thyroid (if present). The choice of one or another concept of prescribing hormone replacement therapy remains debatable. The purpose of the study is to determine the proportion of patients who do not need replacement therapy with levothyroxine after organ-sparing surgery on the thyroid gland, among those who were prescribed replacement therapy immediately and one month after discharge from the hospital, as well as to analyze the factors causing hypothyroidism in people with hemithyroidectomy. **Materials and methods.** The first group included 82 patients with hemithyroidectomy who were prescribed replacement therapy immediately after discharge from the hospital. The second group included 61 patients with hemithyroidectomy. The administration of replacement therapy was postponed for one month. A month after the operation, clinical examinations and monitoring of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine indicators were performed. **Results.** After one month of observation, 72 (87.8 %) of 82 patients in the first group continued to take levothyroxine, and 8 (13.1 %) of 61 persons in the second group began to take it. In the first group, there was a moderate direct correlation between thyroid-stimulating hormone level before surgery and levothyroxine

dose one month after (Spearman's correlation coefficient 0.304, $p = 0.009$). It was found that the chances of continuing taking levothyroxine after one month in the first group were 47 times higher than the chances of prescribing levothyroxine after one month in the second group. The proportion of patients in the first group who continued to take levothyroxine after one month was significantly higher than the proportion of patients in the second group who started taking levothyroxine after one month ($87.8 \pm 3.6 \%$ vs. $13.1 \pm 3.5 \%$, $p < 0.0001$, Fisher's exact test). **Conclusions.** Among patients who were prescribed hormone replacement therapy immediately after hemithyroidectomy, 12.2 % did not need to continue taking levothyroxine after one month. Among persons in whom the administration of hormone replacement therapy was postponed for one month after hemithyroidectomy, 86.9 % of patients did not require the use of levothyroxine in the future. The volume of the thyroid remnant $\leq 3.67 \text{ cm}^3$ can be considered a predictor for hypothyroidism occurrence in the future, with a high risk of prescribing hormone replacement therapy. The study of such a factor as the ratio of the remnant thyroid volume to the body weight did not provide statistically reliable data for its use as a predictor of hypothyroidism occurrence in the postoperative period.

Keywords: hemithyroidectomy; thyroid remnant; hypothyroidism; hormone replacement therapy; levothyroxine

УДК 616.441-008.61:616.124-039

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1266>

Кучерява М.В., Маньковський Г.Б.

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, клініка для дорослих, м. Київ, Україна

Вплив гіпотиреозу на перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Резюме. Актуальність. Гормони щитоподібної залози відіграють фундаментальну роль у гомеостазі серцево-судинної системи. Серцево-судинні захворювання є одними з найбільш поширених хвороб у всьому світі, спричинюють чималий відсоток смертності, госпіталізацій та інвалідизації. **Мета дослідження:** оцінити вплив гіпотиреозу на перебіг атеросклеротичного ураження коронарних артерій та великих серцево-судинних подій у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка після проведення реваскуляризації міокарда за допомогою черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). **Матеріали та методи.** Проспективне обсерваційне одноцентрове дослідження включало 103 пацієнти з ішемічною кардіоміопатією, серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, яким було проведено ЧКВ, з наявним гіпотиреозом і без нього. Результат реваскуляризації оцінено протягом двох років. Критерії включення: пацієнти віком старше від 18 років, з ішемічною хворобою серця, фракцією викиду лівого шлуночка менше ніж 40%. **Результати.** Пацієнти з гіпотиреозом мали гірший ліпідний профіль і, як і очікувалося, мали вищий вихідний рівень тиреотропного гормону (ТТГ). За даними ЕхоКГ, у хворих на гіпотиреоз відзначалося потовщення стінок міокарда лівого шлуночка, на що вказує вірогідне підвищення показників розмірів задньої стінки лівого шлуночка ($11,40 \pm 0,98$ мм, $p < 0,001$). У першій групі пацієнти мали вищі показники маси міокарда як один із критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка ($172,73 \pm 12,72$ г/м², $p < 0,001$). Після багатofакторного аналізу з використанням регресії пропорційних ризиків Кокса підвищений рівень ТТГ все ще асоціювався зі значно вищими показниками серцево-судинної смертності (ВР 0,85; 95% ДІ 0,75–0,95; $p < 0,001$), повторного ЧКВ (ВР 0,75; 95% ДІ 0,65–0,85; $p < 0,05$) та декомпенсації з приводу серцевої недостатності (ВР 0,88; 95% ДІ 0,78–0,96; $p < 0,05$). **Висновки.** Гіпотиреоз асоціюється з вищою частотою первинної комбінованої кінцевої точки у вигляді повторного ЧКВ, госпіталізацій з приводу декомпенсації СН та вторинної кінцевої точки — серцево-судинної смертності порівняно з еутиреозом у пацієнтів протягом двох років спостереження. Підтримання адекватного контролю ТТГ у пацієнтів з ІХС та серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка є прогностично важливим для запобігання серцево-судинним подіям.

Ключові слова: гіпотиреоз; ішемічна хвороба серця; серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; атеросклероз коронарних артерій; ремоделювання лівого шлуночка

Вступ

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) відіграють фундаментальну роль у гомеостазі серцево-судинної системи [1]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є одними з найбільш поширених хвороб у всьому світі, спричинюють чималий відсоток смертності, госпіталізацій та інвалідизації. Розуміння ролі тиреоїдних гор-

монів у регулюванні роботи серцево-судинної системи є важливою складовою комплексного підходу до лікування пацієнта та зменшенні серцево-судинного ризику. У свою чергу, порушення ліпідного обміну відіграє вирішальну роль у прогресуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) та розвитку в подальшому серцевої недостатності (СН) [2].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кучерява Марія В'ячеславівна, лікар-кардіолог, молодший науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, клініка для дорослих, вул. Юрія Ілленка, 24, м. Київ, 02000, Україна, e-mail: docmed111@gmail.com; тел. +380 (93) 144-10-21

For correspondence: Mariia Kucheriava, cardiologist, Junior Research Fellow, Ukrainian Childrens' Cardiac Center, Clinic for Adults, Illienka st., 24, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: docmed111@gmail.com; tel. +380 (93) 144-10-21

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

Гіпотиреоз вважається фактором розвитку дисліпідемії та метаболічного синдрому [3, 4]. Гіпотиреоз впливає на систолічну дисфункцію, яка пояснюється декількома визначальними ефектами: зменшенням ізотропного ефекту, підвищенням опору периферичних судин, зниженням частоти серцевих скорочень, підвищенням ризику атеросклерозу та дисліпідемії [3]. Загалом поширеність гіпотиреозу значна, захворювання відзначається у від 4 до 10 % населення [5]. Ось чому визначення гормонального статусу ЩЗ показано при багатьох ССЗ та відображено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2021 року щодо серцевої недостатності та Європейського товариства кардіологів 2020 року щодо фібриляції передсердь (ФП) [2].

Відомо, що гіпотиреоз впливає на серцево-судинну систему у вигляді змін жорсткості стінки артерій, коливань діастолічного артеріального тиску (ДАТ), прогресування ендотеліальної дисфункції (ЕД), гіперліпідемії та потовщення комплексу інтима-медіа, що є відомим маркером атеросклерозу [6]. При гіпотиреозі відбувається зниження печінкових рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) із зниженням рівня 7 α -гідроксилази в печінці, що індукує гіперхолестеринемію. Недавній метааналіз виявив статистично значуще зниження загального холестерину (ЗХС) на 9 % і холестерину ЛПНЩ на 14 % у пацієнтів, які отримували левотироксин (у дозах від 67,5 до 85,5 мкг/день), порівняно з групою плацебо [6].

Гіпотиреоз пов'язаний із змінами податливості артерій, ДАТ та ЕД [7]. Тому не дивно, що гіпотиреоз і, меншою мірою, субклінічний гіпотиреоз пов'язані з прискореним розвитком атеросклерозу і більшою поширеністю ІХС [8]. Зв'язок гіпотиреозу з атеросклерозом, можливо, опосередковується товщиною інтима-медіа та вищезгаданими патофізіологічними структурами. Однак точні механізми, за допомогою яких він може прискорити розвиток атеросклерозу, до кінця не вивчені [9].

Гіпотиреоз може збільшувати ризик несприятливих коронарних подій шляхом підвищення рівня холестерину та гомоцистеїну, а також зниження чутливості рецепторів ЛПНЩ [10]. Декілька досліджень показали, що пацієнти з гіпотиреозом, як явним, так і субклінічним, демонструють дисфункцію ендотелію, ступінь якої зменшується при замісній терапії препаратами тиреоїдних гормонів [10]. Пацієнти з гіпотиреозом мають знижений рівень релаксації судин, опосередкованої оксидом азоту (NO), що сприяє збільшенню опору судин і, як наслідок, збільшенню постнавантаження на лівий шлуночок (ЛШ) [11]. Неоваскуляризація в серцевій тканині після ішемічних подій може бути пригнічена при гіпотиреозі. Тому це може пришвидшити патологічне ексцентричне ремоделювання ЛШ, потенціуючи розвиток СН [12]. Введення замісних доз тироксину зменшує апоптоз міоцитів і здатне поліпшити роботу серцево-судинної системи та ремоделювання шлуночків при експериментальному гіпотиреозі [12].

На додаток до гіперхолестеринемії, підвищеного рівня гомоцистеїну, системного судинного опору та окисного стресу, описаних вище, гіпотиреоз може

також збільшити периферичну резистентність до інсуліну та активувати протромботичні шляхи та гіперкоагуляцію [13].

Результати рандомізованих клінічних досліджень демонструють, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищенням ризику розвитку ІХС, інфаркту міокарда (ІМ), хронічної СН і смертності від ССЗ незалежно від статі і віку [14]. Останні дані вказують на те, що рівень циркулюючого трийодтироніну (T_3) є незалежним визначальним фактором відновлення фракції викиду ЛШ через 6 місяців після гострого ІМ [15].

L. Friberg та співавт. виявили позитивну кореляцію між рівнями T_3 та однорічною смертністю у пацієнтів з ІМ, незалежно від інших факторів ризику [16]. Нещодавнє дослідження за участю пацієнтів, які відвідували програму кардіологічної реабілітації після гострого коронарного синдрому, також повідомило про зв'язок між нижчими рівнями T_3 і смертністю від усіх причин [17]. У пацієнтів з ушкодженням міокарда нижчі рівні T_3 корелювали з підвищенням сироваткових рівнів серцевих біомаркерів, як-от тропонін, N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (NTproBNP), а також із нижчою фракцією викиду ЛШ [17]. Тому рівень T_3 може бути потенційним предиктором відновлення функції ЛШ.

Метааналіз індивідуальних пацієнтів у співробітництві Thyroid Studies Collaboration виявив, що субклінічний гіпотиреоз був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ІХС в осіб із концентрацією тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові ≥ 10 мМО/л та смертністю від ІХС у осіб із концентрацією ТТГ у сироватці крові ≥ 7 мМО/л. Однак патофізіологічні процеси, що лежать в основі зв'язку між дисфункцією ЩЗ та ССЗ, вивчені не повністю. У дослідженнях, які вивчали взаємозв'язок між дисфункцією ЩЗ та кінцевими показниками серцево-судинної системи, зв'язки залишаються статистично значущими після коригування факторів серцево-судинного ризику, як-от дисліпідемія та артеріальна гіпертензія [18].

Доведено, що одним із пріоритетів у лікуванні ішемії міокарда є відновлення коронарного кровообігу. Коронарна ревазуляризація за допомогою операції коронарного шунтування (КШ) або черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є основними варіантами лікування ІХС.

Попри беззаперечні переваги, реперфузія після ішемічної події міокарда може викликати несприятливе ремоделювання серця з можливим розвитком СН. Патофізіологія Ischemia-Reperfusion Injury (IRI) є складною. Однак останні дані свідчать про те, що мітохондріальна дисфункція може бути одним із основних механізмів IRI [19]. T_3 підсилює експресію *hypoxia-induced factor-1 alpha* (HIF-1 α), обмежуючи мітохондріальне відкриття перехідних пор проникності і таким чином захищаючи кардіоміоцити від реперфузійного пошкодження [20].

Те, чи має статус тиреоїдних гормонів значення у пацієнтів із встановленою ІХС, з точки зору смертності, повторного ІМ, рестенозів і тромбозу стентів, вже давно є предметом дискусій. Попередні дослідження вказують на те, що гіпотиреоз і, меншою мірою, субклінічний гі-

потиреоз пов'язані з вищою частотою серйозних серцево-судинних або цереброваскулярних подій порівняно з пацієнтами з еутиреодним станом, яким проводять ЧКВ [21–23]. Однак, оскільки попередні дослідження базувалися на невеликих групах пацієнтів і зазвичай визначали гормональний статус ЩЗ на основі одного вимірювання при госпіталізації пацієнта, проспективні дослідження щодо динаміки ТТГ потребували подальшого спостереження.

Пацієнти зі зниженою фракцією викиду ЛШ є групою високого ризику щодо смертності від усіх причин та серцево-судинної етіології, тому модифікація факторів ризику стосовно впливу на систолічну функцію ЛШ, його ремоделювання як причину не лише внутрішньошлуночкових блокад серця, а й появи тахіаритмій є важливим компонентом кардіопротекції, а відповідно, й поліпшення якості життя пацієнтів. Питання гіпотиреозу та СН залишається дискусійним та актуальним, оскільки це два взаємно обтяжуючі діагнози, які потребують аналізу та більш детального дослідження.

Мета дослідження: оцінити вплив гіпотиреозу на перебіг атеросклеротичного ураження коронарних артерій та великих серцево-судинних подій у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка після проведення ревааскуляризації міокарда за допомогою черезшкірного коронарного втручання.

Матеріали та методи

Це проспективне обсерваційне одноцентрове дослідження було проведено на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України (клініка для дорослих) та включало 103 пацієнти з ішемічною кардіоміопатією, серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ), яким було проведено ЧКВ, з наявним гіпотиреозом і без нього. У дослідженні представників чоловічої статі було 61 (59,2 %), а жіночої — 42 (40,8 %). Вихідні демографічні та клінічні параметри, включаючи стать, вік, наявність коморбідної патології, були отримані з історії хвороби кожного пацієнта ретроспективно. Результат ревааскуляризації оцінено протягом двох років (з грудня 2020 року по грудень 2022 року). Критерії включення: пацієнти віком старше від 18 років, з ІХС, фракцією викиду ЛШ менше ніж 40 %. Усі пацієнти були розподілені на декілька груп згідно з дизайном дослідження (рис. 1).

Критерії виключення: пацієнти з атріовентрикулярною блокадою II–III ступенів, вродженими та набутими значущими клапанними вадами серця, гострою СН, аортокоронарним шунтуванням в анамнезі, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом у стані декомпенсації та хворі, які приймали аміодарон.

За первинну комбіновану кінцеву точку було взято повторне проведення ЧКВ протягом усього періоду спостереження, повторну госпіталізацію через декомпенсацію СН, за вторинну кінцеву точку було взято серцево-судинну смерть.

Пацієнти отримували медикаментозне лікування: ацетилсаліцилову кислоту в дозуванні 300 мг під час проведення ЧКВ, клопідогрель 300–600 мг залежно

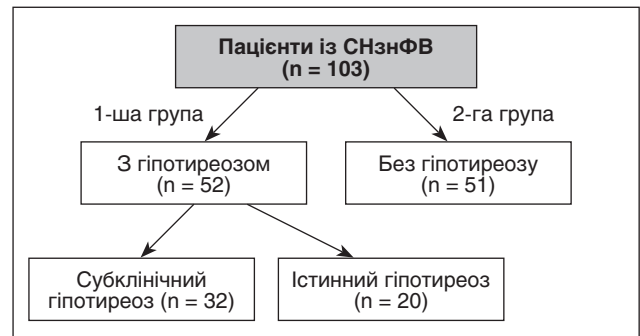


Рисунок 1. Розподіл досліджуваної когорти хворих згідно з дизайном дослідження (n — кількість пацієнтів)

від віку та супутньої патології. Усім пацієнтам було імплантовано стенти із лікувальним покриттям (DES, drug eluting stent). Стент-системи імплантували під тиском нагнітання балона від номінальних значень (~9–10 атм) з постдилатацією стента (до 22 атм максимум) або без неї за потреби. Пацієнтам було рекомендовано продовжувати подвійну антитромбоцитарну терапію ацетилсаліциловою кислотою в дозі 100 мг на добу та інгібітором P2Y12 протягом щонайменше 6 місяців після ЧКВ.

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних та морально-правових вимог Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухваленій комісією з питань етики та біоетики ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» (протокол № 7 від 27.09.2022).

Безперервні змінні відображалися як середнє \pm стандартне відхилення або медіана і порівнювалися між групами за допомогою t-критерію Стьюдента. Багатовимірні пропорційні моделі ризиків Кокса були розроблені для визначення співвідношення ризиків для великих серцево-судинних подій у пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з пацієнтами з еутиреозом. Когорта пацієнтів за оцінкою схильності була проаналізована для основного комбінованого результату. Усі статистичні аналізи проводили за допомогою програми Statistica 10.0 для Windows 10.0. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Пацієнти з гіпотиреозом були на 3 роки старші ($69,4 \pm 7,1$ проти $66,0 \pm 8,6$ року, $p < 0,05$), частіше були жінками (73,8 проти 34,4 %, $p < 0,001$), ніж пацієнти з еутиреозом. У хворих на гіпотиреоз спостерігалась більша поширеність хронічної хвороби нирок (51,9 проти 39,2 %, $p < 0,05$). Згідно з базовими характеристиками щодо супутніх захворювань, пацієнти з гіпотиреозом частіше мали такі обтяжуючі хвороби, як ФП, гіперхолестеринемія та захворювання периферичних артерій (табл. 1).

Крім того, пацієнти з гіпотиреозом мали гірший ліпідний профіль (вихідний рівень ЛПНЩ $3,2 \pm 1,1$ проти $2,3 \pm 0,9$ ммоль/л, $p < 0,001$, та ЗХС $6,3 \pm 2,2$ проти

5,6 ± 1,8 ммоль/л, $p < 0,05$) і, як і очікувалося, мали вищий вихідний рівень ТТГ (у середньому 5,2 проти 2,1 мМО/л, $p < 0,05$) (табл. 2).

Пацієнти із субклінічним гіпотиреозом не мали значущої різниці у показниках ліпидограми (ЗХС, $p = 0,6$; ЛПНЩ, $p = 0,7$; ЛПВЩ, $p = 0,2$) порівняно з пацієнтами із гіпотиреозом, що ототожнює їх вплив на перебіг атеросклеротичного ураження коронарних артерій у пацієнтів з ІХС (табл. 2).

Оцінюючи вплив гіпотиреозу на перебіг атеросклерозу вінцевих артерій, а також значущість їх ураження, ми визначили бали за шкалою SYNTAX. У групі з еутиреозом загальний середній бал SYNTAX становив 23 ± 5

(низький та проміжний ризик), а у групі з гіпотиреозом — 30 ± 4 (проміжний та високий ризик). У пацієнтів з гіпотиреозом прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій було більш статистично значущим ($p < 0,05$) (табл. 3).

За даними ЕхоКГ, у хворих на гіпотиреоз відзначалося потовщення стінок міокарда ЛШ, на що вказує вірогідне підвищення розмірів задньої стінки лівого шлуночка — 11,4 ± 0,98 мм ($p < 0,001$). У першій групі пацієнти мали вищі показники маси міокарда як одного із критеріїв гіпертрофії ЛШ (172,73 ± 12,72 г/м², $p < 0,001$), а також вищі параметри кінцево-діастолічного розміру (КДР) ЛШ та кінцево-діастолічного об'єму

Таблиця 1. Базові характеристики та коморбідні захворювання пацієнтів, n (%)

Параметри	З гіпотиреозом (n = 52)	З еутиреозом (n = 51)	p
Гіпертонічна хвороба	51 (98,1)	48 (94,1)	0,3
Цукровий діабет/предіабет	32 (61,5)	28 (54,9)	0,5
Фібриляція передсердь	50 (96,2)	32 (62,7)	< 0,001
Гіперхолестеринемія	51 (98,1)	40 (78,4)	< 0,05
Ожиріння	40 (76,9)	31 (60,8)	0,07
Захворювання периферичних артерій	47 (90,4)	37 (72,5)	< 0,05
Тютюнопаління	14 (26,9)	17 (31,4)	0,4

Таблиця 2. Базові лабораторні показники пацієнтів при субклінічному, явному гіпотиреозі та в стані еутиреозу

Показник	З істинним гіпотиреозом	Із субклінічним гіпотиреозом	З еутиреозом	p
ЗХС, ммоль/л	6,3 ± 2,2	6,1 ± 2,4	5,6 ± 1,8	< 0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,2 ± 1,1	3,1 ± 1,4	2,3 ± 0,9	< 0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,6	0,34
ТТГ, мкМО/мл	5,2	4,4	2,1	< 0,05
T ₄ , нг/дл	0,6	1,1	1,4	< 0,05

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів відповідно до основних характеристик SYNTAX Score, n (%)

Алгоритм оцінки атеросклеротичного ураження коронарних артерій за шкалою SYNTAX	Пацієнти з СНЗнФВ та проведеним ЧКВ (n = 101)	
	З гіпотиреозом (n = 52)	З еутиреозом (n = 51)
Лівий тип вінцевого кровопостачання	40 (76,9)	42 (82,4)
Правий тип вінцевого кровопостачання	10 (19,2)	7 (13,7)
Змішаний тип вінцевого кровопостачання	2 (3,9)	3 (5,9)
Трисудинне ураження коронарних артерій	48 (92,3)	33 (64,7)*
Двохсудинне ураження коронарних артерій	4 (7,7)	18 (35,3)*
Ураження стовбура лівої коронарної артерії	9 (17,3)	7 (13,7)
Виражена звивистість атеросклеротично уражених артерій	22 (42,3)	23 (45,1)
Довжина атеросклеротичного ураження > 20 мм	27 (51,9)	17 (33,3)*
Тромбоз коронарних артерій	0	0
Біфуркаційні ураження артерій	26 (50)	18 (35,3)*
Трифуркаційні ураження артерій	4 (7,7)	1 (1,9)*
Виражений кальциноз артерій	18 (34,6)	11 (21,6)
Хронічна коронарна оклюзія (> 3 міс.)	17 (32,7)	8 (15,7)*

Примітка: * — $p < 0,05$.

(КДО) ЛШ ($p < 0,001$). Окрім ремоделювання ЛШ у бік концентричної гіпертрофії, пацієнти з гіпотиреозом мали дещо нижчу фракцію викиду ЛШ порівняно з еутиреозом: у першій групі — $31,0 \pm 4,0$ %; у другій групі — $37,0 \pm 3,0$ % ($p < 0,05$). Наявність діастолічної дисфункції ЛШ статистично не відрізнялася серед обох груп ($p = 0,9$) (табл. 4).

Відповідно до результатів спостереження, наявність гіпотиреозу була пов'язана зі значно вищим ризиком смертності, повторного ЧКВ та госпіталізації з приводу декомпенсації СН протягом двох років (табл. 5). Після багатофакторного аналізу з використанням регресії пропорційних ризиків Кокса наявність підвищеного рівня ТТГ все ще асоціювалася зі значно вищими показниками серцево-судинної смертності (ВР 0,85; 95% ДІ 0,75–0,95; $p < 0,001$), повторного ЧКВ (ВР 0,75; 95% ДІ 0,65–0,85; $p < 0,05$) та декомпенсації з приводу СН (ВР 0,88; 95% ДІ 0,78–0,96; $p < 0,05$).

Обговорення

У цьому дослідженні оцінювався вплив гіпотиреозу на результати та прогноз пацієнтів, які перенесли ЧКВ, і виявлено підвищений ризик як смерті, так і великих серцево-судинних подій у пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з пацієнтами контрольної групи. Це підтверджують попередні менші ретроспективні дослідження, які продемонстрували статистично значущий зв'язок гіпотиреозу зі смертністю від усіх причин [24, 25].

У нашій вибірці пацієнтів з явною ІХС ми виявили загальну поширеність гіпотиреозу 73,8 %; у жінок приблизно вдвічі частіше, ніж у чоловіків (73,8 проти 34,4 % відповідно). Огляд 12 популяційних досліджень [26] виявив субклінічний або явний гіпотиреоз приблизно у 5 % загальної популяції. Показано, що поширеність гіпотиреозу поступово зростає у віці від 45 до 60 років

і є вищою у жінок, ніж у чоловіків [27]. На відміну від цих результатів поширеність гіпотиреозу серед жінок у нашій вибірці залишалась подібною навіть у віці старше за 60 років. Таким чином, скринінг функцій ЩЗ є виправданим у жінок з ІХС незалежно від віку.

У попередньому ретроспективному дослідженні Zhang та ін., заснованому на реєстрі ЧКВ клініки Mayo, розглядалося подібне питання [28]. Це дослідження показало, що гіпотиреоз був пов'язаний з вищою частотою великих серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з еутиреозом, яким проводили ЧКВ. Крім того, було показано, що адекватна замісна гормональна терапія з досягненням рівня ТТГ, скоригованим до нормального діапазону, була пов'язана з меншою частотою великих серцево-судинних подій [28]. У нашому дослідженні середня тривалість спостереження була меншою — 2 проти 5 років у більших рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД). Проте перевагою цього дослідження є те, що ми змогли оцінити вплив сучасних імплантованих стент-систем із лікувальним покриттям у комбінації з антитромбоцитарними препаратами (інгібіторами P2Y₁₂), що надало більш точну інформацію про віддалені результати ревазуляризації у пацієнтів, які мають гіпотиреоз.

У більшості досліджень гіпотиреоз, як правило, розглядається як серцево-судинний фактор ризику, головним чином через його зв'язок із підвищеним рівнем ЗХС у сироватці крові та ЛПНЩ. Гіперхолестеринемія при гіпотиреозі, ймовірно, є наслідком зниженого катаболізму ліпопротеїнів, явища, яке можна пояснити зниженням експресії ліпопротеїнових рецепторів [29]. Було виявлено, що жінки з нелікованим гіпотиреозом, як явним, так і субклінічним, мали значно вищий рівень ЗХС і холестерину ЛПНЩ. Жінки із ЗХС вище за 7 ммоль/л мали приблизно в 7 разів вищий ризик роз-

Таблиця 4. Базові ехокардіографічні параметри досліджуваних груп

Параметри	3 гіпотиреозом	3 еутиреозом	<i>p</i>
КДР ЛШ, мм	67,2 ± 4,1	59,3 ± 3,6	< 0,001
КДО ЛШ, см ³	168,5 ± 5,7	151,2 ± 4,1	< 0,001
МШП, мм	11,2 ± 0,9	11,0 ± 0,2	0,01
ЗС ЛШ, мм	11,4 ± 0,8	11,0 ± 0,3	< 0,001
ММ ЛШ, г/м ²	172,73 ± 12,72	162,73 ± 10,21	< 0,001
ДД ЛШ (Е/а), п	52	51	0,9
ФВ ЛШ, %	31,0 ± 4,0	37,0 ± 3,0	< 0,05

Примітки: КДР ЛШ — кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; МШП — міжшлуночкова перетинка; ЗС ЛШ — задня стінка лівого шлуночка; ММ ЛШ — маса міокарда; ДД ЛШ — діастолічна дисфункція лівого шлуночка; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка

Таблиця 5. Результати двохрічного спостереження: скориговані показники серцево-судинної смертності, повторного ЧКВ та госпіталізації через декомпенсацію СН

Кінцева точка, показник	3 гіпотиреозом	3 еутиреозом	<i>p</i>
Серцево-судинна смертність	2	0	< 0,001
Повторне ЧКВ	10	6	< 0,05
Повторна госпіталізація через декомпенсацію СН	8	5	< 0,05

витку гіпотиреозу. Причому такого зв'язку не було виявлено у чоловіків, і цю розбіжність не можна пояснити різницею в прийомі гіполіпідемічних препаратів [30].

З приводу коморбідних захворювань, які спостерігаються у пацієнтів з гіпотиреозом, наше дослідження підтверджує попередні спостереження про те, що пацієнти з гіпотиреозом мають значно більшу поширеність супутніх захворювань, пов'язаних із високим серцево-судинним ризиком, як-от: цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, значні атеросклеротичні ураження артерій, ФП. Це дослідження підтверджує попередні РКД, які продемонстрували значний спектр патофізіологічних ефектів гормонів ЩЗ на серцево-судинну систему, з чого можемо дійти висновку, що гіпотиреоз сам по собі є не лише маркером ризику виникнення великих серцево-судинних подій, а й потребує адекватного лікування для редукції серцево-судинних ускладнень та смертності [30].

Значно вищі показники смертності при підвищенні рівня ТТГ підтверджують попередні спостереження щодо високого серцево-судинного ризику у пацієнтів з гіпотиреозом, що не приймають замісну гормональну терапію. Нещодавно опубліковане велике ретроспективне когортне дослідження, що налічувало 705 307 дорослих пацієнтів, які отримували лікування препаратами гормонів ЩЗ, продемонструвало високу смертність від ССЗ серед хворих із неконтрольованими рівнями ТТГ і вільного Т₄ [31]. Наше дослідження демонструє, що група пацієнтів із гіпотиреозом, попри обґрунтовану медикаментозну терапію, мала вищі показники серцево-судинної смертності, повторної госпіталізації та ЧКВ. Для вивчення клінічної користі такої замісної терапії, скерованої на досягнення середньо-нормального рівня ТТГ у пацієнтів, які проходять ЧКВ, необхідні подальші рандомізовані клінічні дослідження.

Наше дослідження має декілька обмежень. По-перше, визначення гіпотиреозу ґрунтувалося на медичних картах і значеннях ТТГ, при цьому рівень гормону визначався не всім пацієнтам на момент надходження та при повторних оглядах. По-друге, у дослідженні бракувало визначення рівня вільного Т₃, даних щодо рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази. По-третє, частина пацієнтів (3 %) була виключена з остаточного аналізу через відсутність даних.

Докази користі замісної терапії левотироксином у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на додаток до традиційної терапії щодо захворюваності та смертності пацієнтів з коронарними захворюваннями ще належить з'ясувати в рандомізованих фармакологічних дослідженнях.

Гіпертрофія міокарда розвивається у всіх групах хворих, обумовлюючи розвиток змін геометрії серця. Для хворих на гіпотиреоз характерне ремоделювання міокарда ЛШ у бік розвитку ексцентричної гіпертрофії, що можна вважати маркером гіпотиреоїдного серця. У пацієнтів з ІХС переважає концентрична гіпертрофія міокарда ЛШ, проте такі дані стосуються пацієнтів переважно зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Гіпотиреоз може потенціювати розвиток ексцентричної гіпертрофії у пацієнтів із СНзНФВ внаслідок ішемічної

кардіоміопатії, тим самим прискорювати наростання ще більшого ступеня систолічної дисфункції. У свою чергу, від ступеня тиреоїдної дисфункції залежать гіпертрофія та маса міокарда.

Наші висновки підкріплюють результати попередніх РКД, які демонструють зв'язок між гіпотиреозом і гіршим перебігом ІХС після ЧКВ. Оскільки смертність, повторне ЧКВ та повторна госпіталізація з приводу декомпенсації СН були статистично вищими для пацієнтів з гіпотиреозом, це може свідчити про переоцінку значного впливу таргетної гормонозамісної терапії при гіпотиреозі у цій групі пацієнтів для поліпшення їх прогнозу та виживаності.

Висновки

Гіпотиреоз асоціюється з вищою частотою первинної комбінованої кінцевої точки у вигляді повторного ЧКВ, госпіталізації з приводу декомпенсації СН та вторинної кінцевої точки — серцево-судинної смертності порівняно з еутиреозом у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, які перенесли ЧКВ протягом двох років спостереження.

Пацієнти з гіпотиреозом мали гірший ліпідний профіль, меншу фракцію викиду лівого шлуночка, а також більшу масу міокарда. Підтримання адекватного контролю рівня ТТГ та гормонозамісна терапія з приводу гіпотиреозу у пацієнтів з ІХС та серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду є прогностично важливими для запобігання серцево-судинним подіям.

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

Внесок авторів. Кучерява М.В. — концепція і проект дослідження, збір матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних, огляд літератури; Маньковський Г.Б. — редагування тексту, огляд літератури.

Список літератури

1. Von Hafe M., Neves J.S., Vale C., Borges-Canha M., Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr. Connect.* 2019 May 1. 8(5). R76-R90. doi: 10.1530/EC-19-0096. PMID: 30959486; PMCID: PMC6499922.
2. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021 Sep 21. 42(36). 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2021 Oct 14. PMID: 34447992.
3. Mehran L., Amouzegar A., Rahimabad P.K., Tohidi M., Tahmasebinejad Z., Azizi F. Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study. *Horm. Metab. Res.* 2017. 49. 192-200. doi: 10.1055/s-0042-117279.
4. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46-51. Doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
5. Strikić Đula I., Pleić N., Babić Leko M., Gunjača I., Torlak V., Brdar D., et al. *Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism*

- dism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. *Biology (Basel)*. 2022 Mar 2. 11(3). 394. doi: 10.3390/biology11030394. PMID: 35336768; PMCID: PMC8945477.
6. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I., Moris D., Bakoyiannis C. Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic review. *In Vivo*. 2020. 34. 3127-36. doi: 10.21873/invivo.12147.
 7. Abreu I.M., Lau E., de Sousa Pinto B., Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr. Connect*. 2017 Apr. 6(3). 188-199. doi: 10.1530/EC-17-0028. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28249936; PMCID: PMC5428911.
 8. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012. 379. 1142-54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
 9. Stojković M., Žarković M. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2020. 26(43). 5617-5627. doi: 10.2174/1381612826666201118094747. PMID: 33213317.
 10. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I., Moris D., Bakoyiannis C. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020 Nov-Dec. 34(6). 3127-3136. doi: 10.21873/invivo.12147. PMID: 33144416; PMCID: PMC7811672.
 11. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am. J. Med.* 2014 Aug. 127(8). 691-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24662620; PMCID: PMC4318631.
 12. Alibaz Oner F., Yurdakul S., Oner E., Kubat Uzum A., Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine*. 2011 Oct. 40(2). 280-4. doi: 10.1007/s12020-011-9465-2. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21505892.
 13. Pasyechko N.V., Kulchinska V.M., Naumova L. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat? *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16. 471-477. DOI: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385.
 14. Suh S., Kim D.K. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2015 Sep. 30(3). 246-51. doi: 10.3803/EnM.2015.30.3.246. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26248862; PMCID: PMC4595347.
 15. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., Asvold B.O., et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22. 304(12). 1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361. PMID: 20858880; PMCID: PMC3923470.
 16. Friberg L., Drvota V., Bjelak A.H., Eggertsen G., Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2001 Dec 15. 111(9). 699-703. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00980-9. PMID: 11747849.
 17. Brozaitiene J., Mickuviene N., Podlipskyte A., Burkauskas J., Bunevicius R. Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide for patients after acute coronary syndromes: a longitudinal observational study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016 Feb 18. 16. 45. doi: 10.1186/s12872-016-0226-2. PMID: 26892923; PMCID: PMC4757967.
 18. Cappola A.R., Desai A.S., Medici M., Cooper L.S., Egan D., Sopko G., Fishman G.I., et al. Thyroid and Cardiovascular Disease Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation*. 2019 May 13;10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859. Epub ahead of print. PMID: 31081673; PMCID: PMC6851449.
 19. Ravindran S., Kurian G.A. Addressing the alterations in cerebral ischemia-reperfusion injury on the brain mitochondrial activity: A possible link to cognitive decline. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019 Oct 8. 518(1). 100-106. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.014. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31405561.
 20. Pingitore A., Iervasi G., Forini F. Role of the Thyroid System in the Dynamic Complex Network of Cardioprotection. *Eur. Cardiol.* 2016 Aug. 11(1). 36-42. doi: 10.15420/ecr.2016:9:2. PMID: 30310446; PMCID: PMC6159410.
 21. Seo S.M., Koh Y., Park H., Kim D.B., Her S.H., Lee J.M., et al. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2018. 41. 1367-73. doi: 10.1002/clc.23062.
 22. Lee Y., Lim Y.H., Shin J.H., Park J., Shin J. Impact of subclinical hypothyroidism on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 2018. 253. 155-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.192.
 23. Wang W., Wang S., Zhang K., Chen J., Zhang X., Shao C., et al. Hypothyroidism is associated with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: subgroup analysis of China PEACE study. *Endocrine*. 2021. 74. 128-37. doi: 10.1007/s12020-021-02742-w.
 24. Inoue K., Ritz B., Brent G.A., Ebrahimi R., Rhee C.M., Leung A.M. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Netw Open*. 2020. 3. e1920745. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.
 25. Tsai T.Y., Tu Y.K., Munir K.M., Lin S.M., Chang R.H.E., Kao S.L., et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105. dgz186. doi: 10.1210/clinem/dgz186.
 26. Wyne K.L., Nair L., Schneiderman C.P., Pinsky B., Antunez Flores O., Guo D., Barger B., Tessnow A.H. Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009-2019. *J. Endocr. Soc.* 2022 Nov 10. 7(1). bvac172. doi: 10.1210/jendso/bvac172. PMID: 36466005; PMCID: PMC9706417.
 27. Song F., Bao C., Deng M., Xu H., Fan M., Paillard-Borg S., Xu W., Qi X. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017 Jan. 55(1). 179-185. doi: 10.1007/s12020-016-1095-2. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27605039.
 28. Zhang M., Sara J.D.S., Matsuzawa Y., Gharib H., Bell M.R., Gulati R., et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2016. 37. 2055-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehv737.
 29. Sampaolo G., Campanella N., Catozzo V., Ferretti M., Vichi G., Morosini P. Relationship between hypothyroidism and cholesterol out of the records of 1756 patients. *Recenti Prog. Med.* 2014 Feb. 105(2). 79-82. (Italian). doi: 10.1701/1417.15701. PMID: 24625905.
 30. Vale C., Neves J.S., von Hafe M., Borges-Canha M., Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019. 33. 179-88. doi: 10.1007/s10557-019-06870-4.
 31. Evron J.M., Hummel S.L., Reyes-Gastelum D., Haymart M.R., Banerjee M., Papaleontiou M. Association of thyroid hormone treatment intensity with cardiovascular mortality among US veterans. *JAMA Netw Open*. 2022. 5. e2211863. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.11863.

Отримано/Received 02.02.2023

Рецензовано/Revised 03.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.04.2023

Information about authors

Mariia Kucheriava, cardiologist, Junior Research Fellow, Ukrainian Childrens' Cardiac Center, Clinic for Adults, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmed111@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4256-6312>
Georgii Mankovskyi, cardiologist, PhD, deputy director of Ukrainian Childrens' Cardiac Center, Clinic for Adults, Kyiv, Ukraine; e-mail: GeorgiyMankovskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0335-7868>

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. *M.V. Kucheriava* — research concept and project, material collection, text writing, statistical processing of data, literature review; *G.B. Mankovskyi* — text editing, literature review.

M.V. Kucheriava, G.B. Mankovskyi

Clinic for Adults of the Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The influence of hypothyroidism on the course of coronary artery disease in patients with reduced left ventricular ejection fraction

Abstract. Background. Thyroid hormones play a fundamental role in the homeostasis of the cardiovascular system. Cardiovascular diseases are among the most common diseases worldwide, causing a significant percentage of mortality, hospitalizations, and disability. The purpose of the study is to evaluate the impact of hypothyroidism on the course of atherosclerotic lesions of coronary arteries and major cardiovascular events in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial revascularization using percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. This prospective observational one-center study included 103 patients with ischemic cardiomyopathy, heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, with and without hypothyroidism who underwent PCI. The result of revascularization was evaluated within 2 years. Inclusion criteria: age over 18 years, coronary artery disease, left ventricular ejection fraction less than 40 %. **Results.** Patients with hypothyroidism had a worse lipid profile and, as expected, a higher baseline thyroid-stimulating hormone (TSH). According to echocardiography, patients with hypothyroidism had thickening of the left ventricular myocardium walls, which is indicated by a probable increase in the

dimensions of the left ventricular posterior wall (11.40 ± 0.98 mm; $p < 0.001$). In the first group, patients had higher myocardial mass indicators as one of the criteria for left ventricular hypertrophy (172.73 ± 12.72 g/m²; $p < 0.001$). After multivariate analysis using Cox proportional hazards regression, an elevated TSH level was still associated with significantly higher rates of cardiovascular mortality (risk ratio (RR) 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.75–0.95; $p < 0.001$), repeat PCI (RR 0.75; 95% CI 0.65–0.85; $p < 0.05$) and decompensation due to heart failure (RR 0.88; 95% CI 0.78–0.96; $p < 0.05$). **Conclusions.** Hypothyroidism is associated with a higher incidence of the primary composite endpoint of repeat PCI, hospitalizations for decompensated heart failure, and the secondary endpoint of cardiovascular mortality compared to euthyroid patients over two years of follow-up. Maintaining adequate control of TSH in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction is prognostically important for preventing cardiovascular events.

Keywords: hypothyroidism; coronary artery disease; heart failure with reduced ejection fraction; atherosclerosis of coronary arteries; left ventricular remodeling

UDC 616.36-003.826-09

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1267>

 T. Antofiichuk, O. Khukhlina, M. Antofiichuk, N. Kaspruk
 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Metabolic preconditions for the formation and progression of steatohepatitis of alcoholic, mixed, non-alcoholic aetiology and their comorbidity with obesity and anaemic conditions

Abstract. Background. The urgency of the problem of comorbidity of alcoholic steatohepatitis (ASH) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with anaemic conditions and the need for their differentiated correction is determined by the significant frequency of these diseases in the world and Ukraine and the presence of the syndrome of the mutual burden. Anaemia is a marker for the progression of steatohepatitis to liver cirrhosis, in which anaemic conditions is often a manifestation of hypersplenism with the increased destruction of red blood cells in the spleen, as well as frequent complications of liver cirrhosis caused by posthemorrhagic anaemia, which occurs due to bleedings from the oesophageal and gastric varices, portal hypertension and decreased biosynthesis of coagulation factors by the liver. The purpose of the study was to find out metabolic prerequisites for the formation and progression of steatohepatitis of alcoholic, mixed and non-alcoholic aetiology and comorbid anaemic conditions. **Materials and methods.** One hundred and twenty-five patients with steatohepatitis of alcoholic, non-alcoholic and mixed aetiology were examined for comorbidities of anaemic conditions with lipid metabolism and glycemic regulation disorders. **Results.** The results of investigations demonstrate hyperlipidemia (by 1.35–1.5 times) in patients with steatohepatitis of mixed aetiology and ASH, although in anaemic conditions, the content of blood total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol decreased ($p < 0.05$). Increased blood levels of triglycerides (in the range of 1.6–2.2 times) and decreased blood levels of high-density lipoprotein cholesterol (by 1.45–1.55 times) in all groups of patients with steatohepatitis and comorbidity with anaemic conditions deepened ($p < 0.05$). In NASH with anaemic conditions, there is an increase in the blood LDL cholesterol and total cholesterol levels, with the rise of the atherogenic index by 2.8 times ($p < 0.05$). Patients with NASH and obesity have high values of glucose, insulin and degree of insulin resistance (by 2.6 times, $p < 0.05$), and with anaemic conditions, insulinemia and degree of insulin resistance are increased (by 2.9 and 3.0 times, respectively; $p < 0.05$). In patients with ASH and steatohepatitis of mixed aetiology associated with alcohol consumption, insulin deficiency is formed (by 1.4 and 1.2 times, $p < 0.05$), which develops in addition to anaemic conditions (blood insulin content is below the lower values by 1.8 and 1.6 times). **Conclusions.** The consequence of metabolic pathology (hyperlipidemia, hyperglycemia, insulin resistance), which developed under the comorbidity of steatohepatitis with anaemic conditions, was an increase in the degree of hepatocyte steatosis ($p < 0.05$).

Keywords: alcoholic steatohepatitis; non-alcoholic steatohepatitis; anaemia; blood lipids; glucose; insulin resistance; hepatocyte steatosis

Introduction

The urgency of the problem of comorbidity of alcoholic steatohepatitis (ASH) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with anaemic conditions (AC) and the need for their differentiated correction is determined by the significant frequency of ASH and NASH in the world and Ukraine and the presence of the syndrome of the mutual burden of this pathology [1, 2].

Anaemia is most commonly due to iron deficiency and/or inflammation, but vitamin deficiencies and, more infrequently, autoimmune haemolysis or drug-induced myelosuppression can be involved. In some cases, anaemia can be a complication of chronic liver disease, and in others as one of the first symptoms of the disease [3]. The pathogenesis of anaemia in fatty liver disease is quite complex. In patients with chronic liver diseases, several groups of

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

For correspondence: Antofiichuk Tetiana, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: taniantof@bsmu.edu.ua; tel. +380663941796.

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

aetiopathogenetic factors leading to the development of AC can be distinguished. The first group are factors related to liver disease and its complications, namely: a decrease in iron reserves in the body (as a result of bleeding from varicose veins of the esophagus and/or systemic hemorrhagic syndrome), hypersplenism with the development of pancytopenia, dysregulation of erythropoiesis (reduction of erythropoietin synthesis), violation of transferrin synthesis in hepatocytes, violation of iron accumulation [4, 5]. The second group is associated diseases, such as atrophic gastritis (Castle factor deficiency), chronic pancreatitis with secretory insufficiency. The third group are factors that do not have a direct relationship with liver disease, such as toxic damage to the bone marrow by ethanol and its decay products, a dietary factor (insufficient intake of iron and folic acid with food) [6].

Anaemia is a marker of the progression of steatohepatitis to liver cirrhosis, in which AC is often a manifestation of hypersplenism with the increased destruction of erythrocytes in the spleen, as well as frequent complications of liver cirrhosis caused by posthemorrhagic anaemia, which occurs due to bleeding from varicose veins of the oesophagus, gastric, portal hypertension and decreased biosynthesis of coagulation factors by the liver [7, 8].

AC in ASH and NASH are not homogeneous in structure, and causes and therefore the management of such patients requires a differentiated approach [9]. Nevertheless, we have not found any report dedicated to the study of the effectiveness of ASH therapy for comorbidity with AC depending on the causes of their occurrence and the structure of anaemic conditions on the background of ASH in the available literature.

The purpose of the study is to establish metabolic prerequisites for the formation and progression of steatohepatitis of alcoholic, mixed (ME) and non-alcoholic aetiology and comorbid anaemic conditions.

Materials and methods

An open prospective study with an examination of 125 patients with steatohepatitis, including 60 with NASH and obesity of I–II degree compared to 65 patients with SH of alcoholic and mixed aetiology (25 patients with SH of mixed, including alcoholic, nature and 40 patients with ASH), 25 practically healthy individuals (PHIs) of the corresponding age and gender. The research was held in the therapeutic, gastroenterological, and haematology departments of Chernivtsi Emergency Hospital in 2015–2020. We examined 15 male patients (25.0 %) and 45 female patients (75.0 %) with NASH. The mean age was 46.3 ± 5.2 years. Among the examined patients with ASH, there were 56 male patients (86.2 %) and 9 female patients (13.8 %) with average age 47.4 ± 5.1 years. Eleven (44.0 %) males and 14 (56 %) females were in the control group (the average age was 41.3 ± 2.1 years).

The verification of steatohepatitis of various aetiologies and anaemic conditions was done due to the ICD-10 classification. To confirm the diagnosis of NASH and ASH the unified clinical protocols approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014 was used. Clinical guidelines of primary, secondary (spe-

cialized) medical care: Alcoholic hepatitis, Non-alcoholic steatohepatitis, European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Obesity in the presence of criteria for excluding chronic diffuse liver damage of viral, hereditary, autoimmune or medicinal origin as the cause of cholestatic or cytolytic syndromes — ultrasound results. Biochemical FibroMAX test, which included Steato-test, ASH-test, NASH-test, and Fibro-test (BioPredictive, France) (Synevo laboratory), was used to determine the stage of liver fibrosis and the degree of hepatocyte steatosis as well as the differential diagnosis between NASH and ASH.

The diagnosis of anaemia was confirmed in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 647 of July 30, 2010 On approval of clinical protocols for medical care to patients in the specialty Hematology, and with the clinical guidelines of primary and secondary (specialized) medical care Iron deficiency anaemia (November 2, 2015, No. 709).

The degree of compensation of carbohydrate metabolism was established by the level of fasting glucose, as well as by glucose tolerance test; insulin content in the blood by ELISA. The degree of insulin resistance (IR) was determined by the body mass index, index HOMA2-IR, which was calculated using the program HOMA Calculator Version 2.2.3 Diabetes Trials Unit (University of Oxford, UK). HOMA2-IR index values above 1.8 were regarded as IR.

The blood lipid spectrum was checked out by the content of total lipids, cholesterol (TC), triacylglycerols (TG) and high-density lipoproteins (HDL) in the blood using standard kits ACCENT-200 (PZ Cormay SA, Poland).

The normality of the distribution was checked using Lilliefors, Shapiro-Wilk tests and the method of direct visual evaluation of histograms of the distribution of eigenvalues. Quantitative values that had a normal distribution are presented as mean (M) \pm standard deviation (S). Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of subjects). For the comparison of data that had a normal distribution, we used parametric tests with the assessment of Student's t-test, and Fisher's F-test. In the case of abnormal distribution, used: median test, calculation of the Mann-Whitney rank U-test, for multiple comparisons — Wilcoxon T-test (in the case of the study of dependent groups). Comparison of groups on qualitative signs and research of frequency of the revealed indicators was carried out by calculating the odds ratio (OR) using the program Past3.

The research was carried out taking into account the main provisions of the GCP (1996), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of scientific medical research with human participation (1964–2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997) Ministry of Health of Ukraine No. 616 of August 3, 2012, and a positive conclusion of the Commission on Biomedical Ethics of Bukovinian State Medical University (September 21, 2017). All patients signed an informed consent to participate in this research. The study protocol and the informed patient consent form were approved by the BSMU Biomedical Ethics Commission.

Results

Among the examined patients with alcoholic steatohepatitis anaemia was confirmed in 39.0 %, in patients with SH of mixed aetiology anaemia was found in 31.0 %, among patients with NASH in 20.6 % of cases. There we found the following types of anaemia in ASH patients: vitamin B₁₂-deficiency in 18.5 %, anaemia of chronic disease in 10.0 and acquired hemolytic anaemia (Zieve's syndrome) in 11.5 %. Due to the severity, we confirm a mild degree of anaemia (63 %), and 37.5 % of patients had moderate anaemia. The next types of anaemia were confirmed in patients with SH of mixed aetiology: vitamin B₁₂-deficiency in 15.0 %, anaemia of chronic disease in 9.0 and Zieve's syndrome in 7.0 % of patients.

Mild anaemia was registered in 63.5 % of cases, and moderate anaemia in 38.5 %. The structure of the anaemic syndrome in patients with NASH accompanied by obesity of I–II degree was as follows: vitamin B₁₂-deficiency anaemia in 14.0 %, anaemia of chronic disease in 5.7 %. 78.6 % of patients had mild anaemia and 22.4 % had moderate anaemia.

Analysis of the lipid spectrum of blood in patients with NASH revealed an increase in blood TG by 3.4 times and in AC by 3.7 times ($p < 0.05$) with a difference between groups ($p < 0.05$) (Table 1). In patients with ASH and ASH with AC the content of TG in the blood increased less intensively — by 1.6 and 2.0 times, respectively, compared with the indicator in control group ($p < 0.05$). In patients with SH the blood level of TG was increased 1.6 times, and in AC — 1.9 times ($p < 0.05$) with a significant difference between the groups ($p < 0.05$). Disruption of β -oxidation of fatty acids and lipogenesis, as well as enhanced lipolysis of deposited lipids in visceral fat depots lead to increased inflow of non-esterified fatty acids to the liver for use as energy material, TG biosynthesis, very-low-density lipoproteins in the form of neutral fats.

The second pathogenetic direction of established dyslipidemia in SH has established general hypercholesterolemia and a significant increase in blood LDL cholesterol

(1.6 times in NASH, 1.7 and 1.8 times in NASH with AC, respectively) compared with the control group (Table 1). In patients with ASH and ASH with AC, LDL cholesterol and the content of cholesterol in the blood were increased less intensively: in ASH — 1.4 and 1.7 times, respectively, in ASH with AC — 1.3 and 1.4 times in comparison with the indicator in control group ($p < 0.05$).

In patients with SH the level of cholesterol and LDL cholesterol in the blood was increased 1.4 and 1.7 times, and in AC — 1.3 and 1.5 times ($p < 0.05$) with a significant difference between groups ($p < 0.05$) (Table 1). The increase in blood levels of cholesterol and the main class of atherogenic lipoproteins LDL contributes to progressive atherosclerotic vascular damage, including common hepatic and splenic arteries. The identified metabolic situation is an aggressive risk factor for the progression of hepatic steatosis, the development of tissue hypoxia, hepatocyte ischemia and other secondary metabolic disorders. An essential component of dyslipidemia is a probable decrease in blood levels of antiatherogenic lipoproteins HDL. Thus, in patients with NASH, the content of HDL in the blood was reduced 1.4 times, and in AC — 1.6 times ($p < 0.05$) with a significant difference between the groups ($p < 0.05$). In patients with ASH and ASH with AC the content of HDL in the blood was reduced by 1.5 and 1.6 times compared with control group ($p < 0.05$). In patients with SH, the content of HDL in the blood was reduced 1.4 times, and under AC — 1.5 times ($p < 0.05$) with a significant difference between the groups ($p < 0.05$). This fact contributed to the growth of the atherogenic index with maximum manifestations in patients with NASH — 2.8 and 3.5 times in NASH with AC, respectively, and 2.5 times — in ASH, 2.4 times in SH ME compared with control group ($p < 0.05$). Therefore, we can conclude that the indicators of lipid metabolism depend not only on the aetiology of steatohepatitis but also on the presence of comorbid anaemia.

Features of carbohydrate metabolism differed depending on the aetiology of SH, as well as the presence of comorbid pathology. Patients with NASH found a probable increase

Table 1. Blood lipid spectrum, glycemia and regulation of carbohydrate metabolism in patients with steatohepatitis of various aetiologies depending on the presence of comorbid anaemia ($M \pm m$)

Indicator, units of measurement	PHIs, n = 25	Groups of examined patients					
		NASH, n = 47	NASH with AC, n = 13	ASH, n = 24	ASH with AC, n = 16	SH ME, n = 17	SH ME with AC, n = 8
TC, mmol/l	4.53 ± 0.07	7.45 ± 0.12 ^a	7.87 ± 0.18 ^{a,b}	6.23 ± 0.16 ^a	5.83 ± 0.11 ^{a,c}	6.36 ± 0.26 ^a	5.92 ± 0.22 ^{a,c}
HDL, mmol/l	1.33 ± 0.01	0.97 ± 0.03 ^a	0.85 ± 0.01 ^{a,b}	0.88 ± 0.02 ^a	0.82 ± 0.05 ^a	0.93 ± 0.04 ^a	0.84 ± 0.03 ^a
LDL, mmol/l	2.51 ± 0.14	4.07 ± 0.15 ^a	4.40 ± 0.20 ^a	4.20 ± 0.14 ^a	3.60 ± 0.08 ^{a,b,c}	4.35 ± 0.06 ^a	3.68 ± 0.07 ^{a,b,c}
TG, mmol/l	1.56 ± 0.05	5.39 ± 0.18 ^a	5.83 ± 0.15 ^{a,b}	2.52 ± 0.12 ^{a,c}	3.18 ± 0.14 ^{a,b}	2.50 ± 0.16 ^{a,c}	3.05 ± 0.09 ^{a,b,c}
AIP	2.46 ± 0.08	6.87 ± 0.09 ^a	8.50 ± 0.12 ^{a,b}	6.16 ± 0.09 ^{a,c}	6.22 ± 0.08 ^{a,c}	5.94 ± 0.08 ^{a,c}	5.96 ± 0.08 ^{a,c}
Fasting glucose, mmol/l	4.55 ± 0.11	5.87 ± 0.05 ^a	5.73 ± 0.06 ^a	5.74 ± 0.08 ^a	5.58 ± 0.06 ^a	5.64 ± 0.06 ^{a,c}	5.58 ± 0.09 ^a
Insulin, μ U/ml	9.84 ± 1.12	24.36 ± 2.22 ^a	28.52 ± 2.14 ^a	6.56 ± 0.49 ^{a,c}	5.24 ± 0.56 ^{a,c}	7.38 ± 0.77 ^c	5.96 ± 0.46 ^{a,c}
HOMA-IR	1.25 ± 0.04	3.18 ± 0.11 ^a	3.67 ± 0.08 ^{a,b}	0.88 ± 0.03 ^{a,c}	0.71 ± 0.02 ^{a,b,c}	0.97 ± 0.06 ^{a,c}	0.81 ± 0.03 ^{a,b,c}

Notes: ^a — the difference is probable in comparison with the indicator in control group of PHIs ($p < 0.05$); ^b — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with SH without AS ($p < 0.05$); ^c — the difference is significant compared to patients with NASH ($p < 0.05$).

in fasting blood glucose (1.3 times, $p < 0.05$) compared with control group, which remained at this level and in comorbidity with AC ($p > 0.05$). The analysis of fasting glucose in ASH showed the same dependence: in the absence of ASH fasting glucose exceeded the index in control group 1.3 times, and in ASH with AC 1.2 times ($p < 0.05$). Patients with SH ME found a probable increase in fasting blood glucose (1.2 times, $p < 0.05$) compared with control group, which remained at this level and in comorbidity with AC ($p > 0.05$). Analysis of blood insulin levels in patients with NASH revealed its significant increase (2.5 times, $p < 0.05$) compared with control group, and with the addition of AC the indicator exceeded the reference values by 2.9 times ($p < 0.05$) (Table 1). Evidence of a significant increase in the degree of IR in NASH was an increase in fasting HOMA-IR (2.6 times, $p < 0.05$), as well as a significant increase in HOMA-IR with the addition of AC in 3.0 times ($p < 0.05$) with a significant difference between these groups ($p < 0.05$). Thus, we concluded that the comorbidity with AC in the pathogenesis of NASH forms a powerful lipid distress syndrome on the background of a significant syndrome of IR (hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance), which further contributes to the progression of hepatic steatosis and increase its degree.

Analysis of insulin in the blood of patients with ASH revealed a significant decrease (1.5 times, $p < 0.05$) compared with control group and with the addition of AC the rate was lower than control group, 1.9 times ($p < 0.05$) (Table 1). Simultaneously, the content of insulin in the blood of patients with SH ME was also reduced (1.3 times, $p < 0.05$) compared with control group and with the addition of AC the rate was lower than in control group, 1.7 times ($p < 0.05$). Thus, the phenomenon of IR in ASH and SH ME was not established, because fasting HOMA-IR was reduced compared to the reference values by 1.4 and 1.3 times, respectively ($p < 0.05$), and with the addition of AC decreased 1.8 and 1.6 times, respectively ($p < 0.05$) with a difference between these groups ($p < 0.05$). The latter fact may be connected with the formation of the endocrine dysfunction of the pancreas due to the chronic effects of alcohol.

The consequence of the metabolic (hyperlipidemia, hyperglycemia, IR) situation was an increase in the degree of hepatocyte steatosis (according to Steato-test) under the comorbidity of SH with AC. In patients with NASH without anaemia, S1 was dominated by the degree of hepatic steatosis (52.1 %), and in NASH with AC — S2 (37.5 %) ($p < 0.05$). In patients with ASH, S1 and S2 degrees of hepatic steatosis prevailed (63.5 and 28.4 %, respectively), and in ASH with AC — S2 and S3 (45.8 and 23.0 %) ($p < 0.05$). In patients with SH ME without comorbid pathology, S1 and S2 degrees of hepatic steatosis prevailed (53.7 and 36.2 %, respectively), and in SH ME with AC — S2 and S3 (61.5 and 27.0 %) ($p < 0.05$).

Discussion

Anaemia of chronic disease or inflammation may be secondary to autoimmune disorders, infections, chronic liver diseases, or malignancies. It is characterized by an immune activation with an increase in inflammatory cytokines and resultant increase in hepcidin levels [10, 11]. In addition, inappropriate erythropoietin levels or hyporesponsiveness to

erythropoietin and reduced red blood cell survival contribute to the anaemia. Hepcidin being the central regulator of iron metabolism plays a key role in the pathophysiology of anaemia of chronic disease. Hepcidin binds to the iron export protein, ferroportin, present on macrophages, hepatocytes, and enterocytes, causing degradation of the latter. This leads to iron trapping within the macrophages and hepatocytes, resulting in functional iron deficiency [12, 13].

We collected scientific data on the frequency of comorbidity with anaemic conditions (according to retrospective analysis and examination) in patients with ASH, SH ME and NASH. For the first time the structure of anaemic conditions depending on the aetiology of steatohepatitis has been specified.

The logical consequence of joining AC to steatohepatitis was a decrease in lipid-synthesizing function of the liver in patients with ASH and SH ME, as evidenced by a decrease in blood levels of total cholesterol, LDL cholesterol with the addition of AC [14–16]. This fact indicates a serious decrease in the ability of the liver to synthesize *de novo* cholesterol and drugs of different classes in SH under the development of AC. At the same time, the content of TG and HDL cholesterol in the blood in all groups increased due to the comorbidity with AC. In NASH with the addition of ASH, the content of cholesterol and LDL cholesterol in the blood also increased significantly, including a significant increase in AIP — the maximum among the comparison groups. The established direction of lipid metabolism disorders in ASH and SH ME is similar to NASH and is secondary in nature, because swaps in the lipid spectrum of the blood occur primarily due to increased biosynthesis of cholesterol and TG from ethanol, which enters the body in large quantities in alcoholism, and the comorbidity with AC processes of lipid anabolism are inhibited due to the development of hepatocellular insufficiency.

It has been established that the frequency of manifestations of a number of clinical syndromes of steatohepatitis prevailed in comorbidities with anaemia in patients with ASH and SH ME: astheno-vegetative, abdominal discomfort, splenomegaly, degree of hepatocyte steatosis [17, 18]. The frequency of astheno-vegetative syndrome, dyspepsia, cholestasis, abdominal discomfort, splenomegaly, the degree of hepatocyte steatosis significantly prevailed in patients with NASH due to comorbidity with AC [19]. Among the biochemical syndromes of SH with the comorbidity of NASH with AC, the frequency of hepatocellular insufficiency, impaired glucose tolerance ($p < 0.05$), hyperuricemia ($p < 0.05$) significantly prevailed.

It has first been studied that in patients with NASH on the background of grade I–II obesity with the addition of AC is characterized by an increase in insulinemia and insulin resistance ($p < 0.05$), and in patients with ASH and SH ME, insulin deficiency develops (decreased blood insulin; $p < 0.05$), which deepens under AC joining ($p < 0.05$).

Conclusions

In patients with ASH and SH ME, hyperlipidemia (within 1.4–1.8 times) has been established with a decrease in blood levels of total cholesterol, and LDL cholesterol on the

terms of AC joining ($p < 0.05$). Elevated blood levels of TG (in the range of 1.6–2.2 times) and decreased blood levels of HDL cholesterol (about 1.3–1.5 times) in all groups with comorbidity with AC deepened ($p < 0.05$). In NASH with AC, the content of total cholesterol and LDL cholesterol in the blood significantly increased, including a significant growth of the atherogenic index (2.8 times), the maximum among the comparison groups ($p < 0.05$).

For the course of NASH in the background of obesity is presented with an increase in fasting glucose (within 1.3 times), insulinemia (2.5 times) and the degree of insulin resistance (2.6 times, $p < 0.05$), and conditions of AC accession an increase in insulinemia and degree of IR (2.9 and 3.0 times, respectively; $p < 0.05$). In patients with ASH and SH ME associated with alcohol consumption, insulin deficiency is formed (1.4 and 1.3 times, respectively; $p < 0.05$), which progresses under AC presence (a decrease in blood insulin content by 1.8 and 1.6 times).

The consequence of the metabolic (hyperlipidemia, hyperglycemia, IR) situation, which developed under the comorbidity of SH with anaemic conditions, was an increase in the degree of hepatocyte steatosis. In patients with NASH without anaemia, S1 was dominated by the degree of hepatic steatosis (52.1 %), and in NASH with AC — S2 (37.5 %) ($p < 0.05$). In patients with ASH, S1 and S2 degrees of hepatic steatosis prevailed (63.5 and 28.4 %, respectively), and in ASH with AC — S2 and S3 (45.8 and 23.0 %) ($p < 0.05$). In patients with SH ME without comorbid pathology, S1 and S2 degrees of hepatic steatosis prevailed (53.7 and 36.2 %, respectively), and in SH ME with AC — S2 and S3 (61.5 and 27.0 %) ($p < 0.05$).

Ethical approval. The research was carried out taking into account the main provisions of the GCP (1996), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of scientific medical research with human participation (1964–2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997) Ministry of Health of Ukraine No. 616 of August 3, 2012, and a positive conclusion of the Commission on Biomedical Ethics of Bukovinian State Medical University (No. 1, September 21, 2017).

Consent to participate. Written informed consent was obtained from the patients.

Data availability. Further data are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., Iannelli A. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006 Sep. 131(3). 788–96. doi: 10.1053/j.gastro.2006.07.007.
- Tkach S.M., Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu. Modern approaches to the management of patients with obesity (according to the materials of the Consensus of the American Gastroenterological Association in 2022). *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2023. 1(81). 47–57. doi: 10.30978/CEES-2023-1-47.
- Bergamaschi G., Di Sabatino A., Corazza G.R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br. J. Haematol*. 2018. 182. 319. doi: 10.1111/bjh.15254.
- Britton L.J., Subramaniam V.N., Crawford D.H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2016. 22. 8112–8122. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8112.
- Hernandez Roman J., Siddiqui M.S. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol. Diabetes Metab*. 2020 Apr 5. 3(4). e00127. doi: 10.1002/edm2.127.
- Hutchinson C. A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young? *Eur. J. Nutr*. 2016. 55. 2179. doi: 10.1007/s00394-016-1155-7.
- Ntandja Wandji L.C., Gnemmi V., Mathurin P., Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Rep*. 2020 May 22. 2(3). 100101. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100101.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N. Engl. J. Med*. 2015. 372. 1832. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
- Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W., Lam C.S., Macdougall I.C. et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol*. 2017 Oct. 92(10). 1068–1078. doi: 10.1002/ajh.24820.
- Docherty A.B., Turgeon A.F., Walsh T.S. Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness. *Transfus. Med*. 2018. 28. 181. doi: 10.1111/tme.12505.
- Fraenkel P.G. Anemia of inflammation: a review. *The Medical Clinics of North America*. 2017. 101(2). 285–296. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.005.
- Gangat N., Wolanskyj A.P. Anemia of chronic disease. *Semin. Hematol*. 2013. 50. 232. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.006.
- Pankiv V. Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(8). 436–439. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1222.
- Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radic. Biol. Med*. 2019. 133. 69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003.
- Gerjevic L.N., Liu N., Lu S., Harrison-Findik D.D. Alcohol activates TGF-beta but inhibits BMP receptor-mediated SMAD signaling and SMAD4 binding to hepcidin promoter in the liver. *Int. J. Hepatol*. 2012. 2012. 459278. doi: 10.1155/2012/459278.
- Yefimenko T., Mykytyuk M. Non-alcoholic fatty liver disease: time for changes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(4). 334–345. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350.
- Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F. et al.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan. 66(1). 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Milic S., Mikolasevic I., Orlic L., Devcic E., Starcevic-Cizmarevic N., Stimac D. et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med. Sci. Monit*. 2016. 22. 2144–2151. doi: 10.12659/MSM.896494.
- Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014. 28(4). 671–681. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.

Received 23.01.2023

Revised 04.04.2023

Accepted 25.04.2023 ■

Information about authors

Tetiana Antofichuk, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7441-7939>

Oksana Khukhlina, Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6259-2863>

Mykola Antofichuk, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3839-1209>

Nataliia Kaspruk, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0113-4727>

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. Tetiana Antofichuk, Mykola Antofichuk — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; Oksana Khukhlina — critical review, final approval of the article; Nataliia Kaspruk — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis.

Антофійчук Т., Хухліна О., Антофійчук М., Каспрук Н.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Метаболічні передумови формування та прогресування стеатогепатитів різної етіології при супутньому ожирінні й анемічних станах

Резюме. *Актуальність.* Актуальність проблеми коморбідності алкогольного стеатогепатиту (АСГ) і неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) з анемічними станами та необхідність їх диференційованої корекції визначається значною частотою цих патологій у світі та Україні, а також наявністю синдрому взаємообтяження. Анемія є маркером прогресування стеатогепатиту в цироз печінки, при якому анемічні стани часто є проявом гіперспленізму з посиленням руйнуванням еритроцитів у селезінці, а також частим ускладненням цирозу печінки, спричиненим постгеморагічною анемією, що виникає внаслідок кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, шлунка, портальної гіпертензії та зниження біосинтезу факторів згортання крові печінкою. *Мета дослідження:* встановити метаболічні передумови формування й прогресування стеатогепатиту алкогольної, змішаної і неалкогольної етіології та коморбідних анемічних станів. *Матеріали та методи.* Обстежено 125 хворих на стеатогепатит алкогольної, неалкогольної та змішаної етіології з анемічними станами й порушеннями ліпідного обміну і регуляції глікемії. *Результати.* Результати досліджень свідчать про гіперліпідемію (у 1,35–1,5 раза) у хворих на стеатогепатит змішаної етіології та АСГ, хоча за умов приєднання анемічних станів уміст загального холестерину (ХС) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у крові знизився

($p < 0,05$). Підвищення рівня тригліцеридів у крові (у межах 1,6–2,2 раза) і зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (у 1,45–1,55 раза) в усіх групах хворих зі стеатогепатитом та коморбідністю з анемічними станами ставали більш вираженими ($p < 0,05$). При НАСГ з анемічними станами спостерігається зростання в крові рівнів ХС ЛПНЩ та загального холестерину з підвищенням індексу атерогенності у 2,8 раза ($p < 0,05$). У пацієнтів із НАСГ й ожирінням високі значення глюкози, інсуліну та ступеня інсулінорезистентності (у 2,6 раза; $p < 0,05$), а при приєднанні анемічних станів посилюються інсулінемія та ступінь інсулінорезистентності (у 2,9 та 3,0 раза відповідно; $p < 0,05$). У хворих на АСГ і стеатогепатит змішаної етіології, пов'язані із вживанням алкоголю, формується дефіцит інсуліну (у 1,4 та 1,2 раза; $p < 0,05$), що відбувається на додаток до приєднання анемічних станів (уміст інсуліну в крові менше нижніх значень у 1,8 та 1,6 раза). *Висновки.* Наслідком метаболічної патології (гіперліпідемія, гіперглікемія, інсулінорезистентність), що розвинулася в умовах коморбідності стеатогепатиту з анемічними станами, стало підвищення ступеня стеатозу гепатоцитів ($p < 0,05$).

Ключові слова: алкогольний стеатогепатит; неалкогольний стеатогепатит; анемія; ліпідний спектр крові; глюкоза; інсулінорезистентність; стеатоз гепатоцитів

Сіренко Ю.М., Рековець О.Л.

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив кортизолу на досягнення цільових рівнів артеріального тиску в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією та хронічною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) визначається як недосягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ), незважаючи на лікування принаймні трьома антигіпертензивними препаратами, які включають діуретик, і пов'язана з поганим прогнозом. Це спричинено пошкодженням органів унаслідок тривалого впливу високого АТ, а також зв'язком із цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок та ожирінням. **Мета роботи** — оцінити біологічні маркери, що асоціювалися з недосягненням цільового рівня артеріального тиску в пацієнтів, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати, залежно від наявності хронічної хвороби нирок. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 1146 пацієнтів із РАГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати. Пацієнти були обстежені за допомогою як інструментальних, так і лабораторних методів з визначенням офісного АТ при надходженні до стаціонару і при виписці зі стаціонару, визначенням біохімічних показників крові, рівнів креатиніну, ліпідного спектра крові, реніну, альдостерону крові, кортизолу. **Результати.** Середній вік хворих становив $57,90 \pm 0,37$ року. Жінок порівняно з чоловіками було більше — 62,7 % проти 36,7 %. Індекс маси тіла пацієнтів становив у середньому $31,00 \pm 0,19$ кг/м². Середні показники офісного систолічного/діастолічного АТ на момент надходження до стаціонару були $174,60 \pm 0,64/100,50 \pm 0,38$ мм рт.ст. 35 % пацієнтів мали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м². У групі зі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² досягнення цільового АТ становило 44,76 %, що вірогідно більше, ніж у групі з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (12,56 %, $p < 0,05$). Вміст кортизолу крові в підгрупах із недосягненням цільового рівня офісного АТ становив $127,72 \pm 4,20$ мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) і $163,71 \pm 15,20$ мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м²), що було вірогідно більше, ніж у підгрупах пацієнтів із досягненням цільового рівня АТ: $6,02 \pm 0,90$ мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$) і $47,84 \pm 4,40$ мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$). **Висновки.** У пацієнтів із РАГ підвищений вміст кортизолу в крові, незалежно від рівня ШКФ, асоціювався з недосягненням цільового рівня офісного АТ.

Ключові слова: кортизол; резистентна артеріальна гіпертензія; хронічна хвороба нирок; ренін

Вступ

Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) визначається як недосягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) попри лікування принаймні трьома антигіпертензивними препаратами, які включають діуретик, і пов'язана з поганим прогнозом [1]. Це спричинено пошкодженням органів унаслідок тривалого впливу високого АТ, а також зв'язком із цукровим діабетом,

хронічною хворобою нирок (ХХН) та ожирінням [2, 3]. Патофізіологічна основа резистентної гіпертензії продовжує вивчатися. Одна з гіпотез полягає в тому, що резистентна гіпертензія переважно спричинена затримкою натрію [4]. РАГ все частіше трапляється в клінічній практиці. Лікування пацієнтів із РАГ зосереджено на максимізації доз антигіпертензивних препаратів і додаванні препаратів із взаємодоповнюючими механізмами

дії, включно з комбінацією інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), блокаторів кальцієвих каналів і тiazидоподібних діуретиків [5].

РАГ є досить поширеною в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, із нею пов'язаний ризик розвитку несприятливих серцево-судинних і ниркових подій [6, 7]. Підвищена затримка солі й рідини, надмірна активація ренін-ангіотензинової та симпатoadреналової системи сприяють тому, що АТ у цих пацієнтів стає неконтрольованим [8].

Понад 850 млн людей у всьому світі страждають від тієї чи іншої форми захворювання нирок, що приблизно вдвічі перевищує кількість людей із цукровим діабетом (422 млн) і у 20 разів більше, ніж поширеність онкологічних захворювань у всьому світі (42 млн). Серед чоловіків страждають від ХХН 10,4 % осіб, серед жінок — 11,8 %. Стандартизований за віком коефіцієнт через низьку швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 21 смерть на 100 000 осіб [9].

Мета дослідження: оцінити біологічні маркери, які асоціювалися з недосягненням цільового рівня артеріального тиску в пацієнтів, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати, залежно від наявності хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 1146 пацієнтів із РАГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати й лікувалися у відділенні вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Рівень офісного АТ при надходженні у відділення при прийомі трьох і більше антигіпертензивних препаратів становив $\geq 140/90$ мм рт.ст.: середній рівень систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) АТ був $174,60 \pm 0,64/100,50 \pm 0,38$ мм рт.ст.

Усім пацієнтам проводили наступні дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ). ІМТ визначали за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла}/(\text{ріст})^2$, кг/м². Діагноз надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). Надлишкову масу тіла встановлювали при значенні ІМТ від 25 до 29,9 кг/м², ожиріння I ступеня — ІМТ від 30 до 34,9 кг/м², ожиріння II ступеня — ІМТ від 35 до 39,9 кг/м², ожиріння III ступеня — ІМТ понад 40,0 кг/м².

Усім хворим проводили вимірювання офісного САТ, ДАТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), ехокардіографію за загальноприйнятною методикою, біохімічне дослідження крові (визначення рівнів калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, білірубину, глюкози, кортизолу, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (вТ₃), вільного тироксину (вТ₄), реніну, альдостерону, альдостерон-ренінового співвідношення (АРС)), визначали показники ліпидограми, що містили загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, індекс атерогенності, а також вміст метанефринів у добовій сечі.

Вимірювання САТ і ДАТ у кабінеті лікаря проводили методом Короткова на початку дослідження, після семиденної (у разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів і в кінці лікування (перед випискою). Вимірювання АТ проводили на апараті Omron M10 (Японія) вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію САТ і ДАТ у положенні сидячи проводили на тій самій руці двічі з інтервалом 2 хв, якщо величини АТ не відрізнялися більше ніж на 5 мм рт.ст. У разі виявлення більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання й обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Головними критеріями ефективності було досягнення цільового рівня офісного САТ/ДАТ (менше за 140/90 мм рт.ст.).

Ехокардіографію проводили за стандартною методикою за допомогою ультразвукового діагностичного апарату Sonoline SL-1 (Siemens, Франція) у М- і В-режимі. Визначали розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка, фракцію викиду лівого шлуночка. Маса міокарда лівого шлуночка розраховувалась за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography):

$$\text{ММЛШ} (\text{г}) = 0,8(1,04[(\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ г},$$

де КДР — кінцево-діастолічний розмір, см; ТЗС — товщина задньої стінки лівого шлуночка, см; ТМШП — товщина міжшлуночкової перетинки, см; 1,04 — розрахунковий коефіцієнт; 0,8 — розрахунковий коефіцієнт.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вираховувався за формулою:

$$\text{ІММЛШ} (\text{г}/\text{м}^2) = \text{ММЛШ}/\text{площа поверхні тіла}.$$

Біохімічні аналізи виконувалися на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». Уміст кортизолу в сироватці крові визначали за допомогою прямого кількісного імуноферментного методу — хемілюмінесцентного імуноаналізу (Cortisol ELISA, США). Референсні значення для ранкових годин (07:00–10:00 год) — від 4,30 до 22,40 мкг/дл. Активний ренін плазми крові визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Перед виконанням досліджень з визначення реніну й альдостерону плазми крові проводили коригування дефіциту калію (за необхідності) (концентрація в сироватці > 4 ммоль/л). Проводили відміну за 4 тижні перед дослідженням спіронолактону, еплеренону та інших діуретиків, а за 2 тижні перед дослідженням унікалі прийоми β-блокаторів, клонідину, метилдопи, а також дигідропрідинових антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, БРА та інгібіторів реніну. Єдиними лікарськими засобами, які застосовували в період виконання гормональних досліджень, спрямованих на виявлення первинного гіперальдостеронізму з визначенням реніну й альдостерону плазми крові, залишалися верапаміл і α-блокатори [10].

Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, визначали розрахунково за формулою СКД-ЕРІ (онлайн калькулятор, норма — $eGFR > 90$ мл/хв/1,73 м²) або Cockcroft-Gault ($ШКФ = 1,23 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)}/\text{креатинін крові (мкмоль/л)}$) — для чоловіків (норма 90–150 мл/хв); $ШКФ = 1,05 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)}/\text{креатинін крові (мкмоль/л)}$) — для жінок (норма 90–130 мл/хв)). Як критерії хронічної хвороби нирок за визначенням KDIGO (2021) використовували розрахункову $ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м², альбумінурію (співвідношення альбуміну/креатиніну ≥ 30 мг/г) або наявність інших маркерів ураження нирок, таких як гематурія або аномалії структури [9].

Комісією з біоетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам. При залученні пацієнтів у групи досліджень було отримано інформовану згоду на включення в дослідження і проведення обстеження.

Статистичне опрацювання результатів було проведено після створення баз даних у системі Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів були визначені за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки були проведені за допомогою програми SPSS 21.0. Нормальність рядів визначали за допомогою критерію Шапіро — Вілка. При нормальному розподілі статистичну значущість різниці середніх на етапах лікування визначали за допомогою парного двовибіркового тесту, статистичну значущість різниці між групами — за допомогою незалежного t-тесту для середніх після визначення характеру розподілу показників. Ефективність у групах і різницю в групах за розподілом наявності тієї або іншої ознаки оцінювали за дихометричною змінною за допомогою критерію χ^2 .

Результати

Середній вік хворих становив $57,90 \pm 0,37$ року. ІМТ пацієнтів становив у середньому $31,00 \pm 0,19$ кг/м². Середні показники офісного САТ/ДАТ на момент надходження до стаціонару становили $174,6 \pm 0,64/100,5 \pm 0,38$ мм рт.ст. Жінок порівняно з чоловіками було більше — 62,7 % проти 36,7 %. У 95,1 % пацієнтів була виявлена есенціальна АГ, переважала АГ II ст. — 72,4 %, АГ III ст. становила 21,7 %, АГ I ст. — 1,0 %. Ожиріння спостерігалось майже в 40 % хворих. Ішемічна хвороба серця відзначалася у 42 % хворих без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі або транзиторна ішемічна атака були зареєстровані в 15,8 % пацієнтів. Фібріляція передсердь траплялася у 8,1 % пацієнтів, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати. Цукровий діабет 2-го типу діагностований у 16,6 % пацієнтів. Основні клініко-демографічні показники обстежених пацієнтів подані в табл. 1.

Нами виявлено, що серед пацієнтів, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати, 35 % мали знижену $ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м². Після розподілу пацієнтів за наявністю або відсутністю ХХН за рівнем $ШКФ$ менше або більше за 60 мл/хв/1,73 м² ми ви-

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів (n = 1146)

Показник	Значення
Чоловіки/жінки, n (%)	423 (36,91)/ 723 (63,09)
Вік, роки	$57,90 \pm 0,37$
ІМТ, кг/м ²	$31,00 \pm 0,19$
Офісний САТ, мм рт.ст., при надходженні	$174,60 \pm 0,64$
Офісний ДАТ, мм рт.ст., при надходженні	$100,50 \pm 0,38$
Офісний САТ, мм рт.ст., при виписці	$131,30 \pm 0,40$
Офісний ДАТ, мм рт.ст., при виписці	$80,10 \pm 0,65$
ІММЛШ, г/м ²	$138,20 \pm 1,43$
Калій, ммоль/л	$5,10 \pm 0,49$
Креатинін, мкмоль/л	$87,20 \pm 0,58$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$82,70 \pm 0,96$
Глюкоза натще, ммоль/л	$6,00 \pm 0,08$
Сечова кислота, ммоль/л (n = 850)	$336,20 \pm 3,62$
Ренін, нг/л (n = 121)	$145,30 \pm 50,71$
Альдостерон, нг/л (n = 121)	$29,40 \pm 2,90$
АРС, ум.од. (n = 121)	$3,30 \pm 0,67$
Кортизол, нг/л (n = 121)	$118,10 \pm 7,83$
Холестерин, ммоль/л	$5,50 \pm 0,04$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,60 \pm 0,04$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,30 \pm 0,07$

явили, що пацієнти із ХХН III були старші за віком — $66,07 \pm 0,61$ року проти $53,50 \pm 0,40$ року, $p < 0,05$, що цілком обґрунтовано, оскільки у формулу розрахунку ШКФ входить вік пацієнта. У них було виявлено більш низький рівень реніну плазми крові — $24,46 \pm 7,05$ нг/л порівняно з пацієнтами з $ШКФ \geq 60$ мл/хв/1,73 м² — $193,38 \pm 10,20$ нг/л, $p < 0,05$, хоч і в рамках нормальних значень. Що, у свою чергу, підтверджує теорію про гіпоренінову форму артеріальної гіпертензії, яка гірше піддається лікуванню [10]. Рівень альдостерону крові не відрізнявся між групами. Альдостерон-ренінове співвідношення хворих із $ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м² було вищим порівняно з пацієнтами зі $ШКФ \geq 60$ мл/хв/1,73 м² — $5,85 \pm 0,93$ проти $2,81 \pm 0,55$, $p < 0,05$. Дані подані в табл. 2.

Ми проаналізували пацієнтів із РАГ залежно від досягнення ними цільового рівня АТ і ШКФ. Дані наведені в табл. 3.

Так, частка хворих із $ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м², які не досягли цільового рівня АТ (20,0 %), майже дорівнювала частці хворих із $ШКФ \geq 60$ мл/хв/1,73 м², які не досягли цільового рівня АТ (22,42 %). Але щодо досягнення цільового рівня АТ були вірогідні відмінності: частка хворих із $ШКФ \geq 60$ мл/хв/1,73 м², які досягли цільового АТ, становила 44,76 %, що вірогідно більше, ніж частка хворих із $ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м² (12,56 %), $p < 0,05$.

Таблиця 2. Клініко-лабораторна характеристика груп пацієнтів залежно від рівня ШКФ (n = 1146)

Показник	ШКФ	ШКФ
	≥ 60 мл/хв/1,73 м ² (1-ша група)	< 60 мл/хв/1,73 м ² (2-га група)
Кількість пацієнтів, n (%)	746 (65)	400 (35)
Вік, роки	53,50 ± 0,40	66,07 ± 0,61*
ІМТ, кг/м ²	31,03 ± 0,22	30,90 ± 0,38
Ренін, нг/л	193,38 ± 10,20	24,46 ± 7,05*
Альдостерон, нг/дл	30,41 ± 3,73	27,04 ± 3,05
АРС, ум.од.	2,81 ± 0,55	5,85 ± 0,93*
Кортизол, мкг/дл	117,33 ± 17,80	66,87 ± 14,21*
Глюкоза, ммоль/л	5,89 ± 0,10	6,46 ± 0,14
Калій, ммоль/л	5,25 ± 0,63	4,62 ± 0,03
Натрій, ммоль/л	144,06 ± 0,30	143,09 ± 0,81
Креатинін, мкмоль/л	81,27 ± 0,43	107,19 ± 1,55*
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	80,30 ± 0,48	50,91 ± 0,49*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,52 ± 0,04	5,62 ± 0,73
Тригліцериди, ммоль/л	1,60 ± 0,05	1,53 ± 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,30 ± 0,07	3,33 ± 0,12
Білірубін, мкмоль/л	14,21 ± 0,27	13,58 ± 0,22
Сечова кислота, мкмоль/л	327,42 ± 3,94	366,04 ± 8,25*
Загальна кількість препаратів	3,60 ± 0,07	3,66 ± 0,06

Примітка: * — вірогідність різниці між групами, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Клініко-лабораторна характеристика груп пацієнтів залежно від рівня ШКФ і досягнення цільового рівня АТ (n = 1146)

Показник	ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²		ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м ²	
	Досягнуто цільовий офісний САТ (підгрупа 1)	Не досягнуто цільовий офісний САТ (підгрупа 2)	Досягнуто цільовий офісний САТ (підгрупа 3)	Не досягнуто цільовий офісний САТ (підгрупа 4)
Кількість пацієнтів, n (%)	143 (12,56)	257 (22,42)	513 (44,76)	233 (20,0)
Вік, роки	67,39 ± 1,70 ^Ω	63,46 ± 2,0 ^Ω	55,06 ± 0,90 ^Ω	55,08 ± 1,40 ^Ω
ІМТ, кг/м ²	31,18 ± 1,80	30,82 ± 1,90	30,72 ± 1,80	31,39 ± 1,30
Ренін, нг/л	34,15 ± 4,90 ^Λ	26,82 ± 3,60 ^Λ	324,48 ± 10,10 ^Λ	23,19 ± 4,60 ^Λ
Альдостерон, нг/дл	31,85 ± 5,70	22,92 ± 4,20	26,75 ± 4,40	28,14 ± 5,20
АРС, ум.од.	2,85 ± 0,70	10,91 ± 0,80	2,21 ± 0,80	2,96 ± 0,70
Кортизол, мкг/дл	6,02 ± 0,90 [°]	127,72 ± 4,20 [°]	47,84 ± 4,40 [°]	163,71 ± 15,20 [°]
Глюкоза, ммоль/л	6,33 ± 0,70	6,68 ± 0,60	5,88 ± 0,70	5,85 ± 0,60
Калій, ммоль/л	4,66 ± 0,20	4,56 ± 0,20	4,79 ± 0,20	4,47 ± 0,40
Натрій, ммоль/л	143,98 ± 0,80	142,51 ± 0,90	143,90 ± 0,80	144,33 ± 0,70
Креатинін, мкмоль/л	106,19 ± 0,90 ^β	109,58 ± 0,60 ^β	81,02 ± 0,70 ^β	81,62 ± 0,60 ^β
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	50,79 ± 0,40 ^β	50,97 ± 0,30 ^β	80,43 ± 0,40 ^β	82,18 ± 0,40 ^β
Білірубін, мкмоль/л	13,22 ± 0,70	13,82 ± 0,60	14,19 ± 0,70	14,70 ± 0,60
Сечова кислота, мкмоль/л	355,08 ± 11,50	387,16 ± 10,70*	325,77 ± 9,90*	323,87 ± 10,60*
Загальна кількість препаратів	3,60 ± 0,07	3,90 ± 0,06 ^α	3,52 ± 0,05	3,78 ± 0,06 ^α

Примітки: * — різниця рівнів сечової кислоти в крові між підгрупами 2–3, 2–4, $p < 0,05$; ^α — різниця в загальній кількості препаратів між підгрупами 1–2, 3–4, $p < 0,05$; ^β — різниця рівнів креатиніну крові та ШКФ між підгрупами 1–3, 1–4, 2–3, 2–4, $p < 0,05$; ^Λ — різниця рівнів реніну крові між підгрупами 3–4, 3–1, 3–2, $p < 0,05$; [°] — різниця рівнів кортизолу крові між підгрупами 1–2, 3–4, 2–3, 1–4 $p < 0,05$; ^Ω — різниця за віком між підгрупами 1–3, 1–4, 2–3, 2–4, $p < 0,05$.

Тобто пацієнти з РАГ із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² набагато рідше досягають цільового рівня АТ. Рівень реніну й альдостерону не відрізнявся в підгрупах пацієнтів, окрім підгрупи зі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² з досягненням цільового рівня АТ, де рівень реніну був вірогідно вищим порівняно з іншими підгрупами. Також у підгрупі з недосагненням цільового рівня АТ та ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² був вірогідно підвищений рівень сечової кислоти порівняно з іншими підгрупами.

Об'єднуючим фактором підгруп із недосагненням цільового рівня АТ був вміст кортизолу, концентрація якого була вірогідно вищою порівняно із підгрупами з досягненням цільового рівня офісного АТ. Так, рівень кортизолу крові в підгрупах із недосагненням цільового рівня офісного АТ становив 127,72 ± 4,2 мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) і 163,71 ± 15,2 мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м²), що було вірогідно більше порівняно з підгрупами пацієнтів з досягненням цільового рівня АТ — 6,02 ± 0,9 мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) і 47,84 ± 4,4 мкг/дл (у підгрупі зі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м²).

Незалежно від рівня ШКФ підвищення вмісту кортизолу сироватки крові асоціювалося з недосагненням цільового рівня офісного АТ у пацієнтів із РАГ. Пацієнти з недосагненням цільового рівня офісного АТ приймали більшу кількість антигіпертензивних препаратів незалежно від рівня ШКФ у підгрупах.

Результати регресійного аналізу показали, що ШКФ у нашому дослідженні була обернено пов'язана з ІММЛШ ($\beta = -0,147$; $p < 0,001$), рівнем сечової

кислоти ($\beta = -0,159$; $p < 0,001$), кількістю призначених антигіпертензивних препаратів ($\beta = -0,105$; $p < 0,001$), призначенням фіксованих комбінацій ($\beta = -0,108$; $p < 0,001$), препаратів центральної дії ($\beta = -0,126$; $p < 0,001$), антагоністів кальцію ($\beta = -0,129$; $p < 0,001$), статинів ($\beta = -0,089$; $p = 0,003$).

У пацієнтів із більш низьким рівнем ШКФ частіше призначалися фіксовані комбінації, препарати центральної дії, антагоністи кальцію, статини, призначалася більша кількість антигіпертензивних препаратів і був більшим ІММЛШ і вищим рівень сечової кислоти. У них також був вищий рівень діастолічного АТ як при надходженні до стаціонару ($\beta = 0,107$; $p < 0,001$), так і при виписці зі стаціонару ($\beta = 0,119$; $p < 0,001$). Вони частіше мали кісти нирок ($\beta = 0,107$; $p < 0,001$) і хронічний пієлонефрит ($\beta = -0,083$, $p = 0,007$), розвиток нефросклерозу ($\beta = 0,142$, $p < 0,001$), у них частіше траплявся цукровий діабет ($\beta = 0,162$, $p < 0,001$).

Обговорення

Проведене нами дослідження показало, що в пацієнтів з АГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати та мали ХХН із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², спостерігався низький показник досягнення цільового рівня офісного АТ — лише 12,56 %, у той час як у пацієнтів без ХХН цей показник становив 44,76 %. Деякі автори вивчали поширеність РАГ у пацієнтів із ХХН [11, 12]. J. С. Yugar-Toledo і співавт. вивчали поширеність і предиктори резистентності до АГ-терапії у жителів Південно-Східної Азії [13]. Поширеність РАГ на первинному огляді в їхньому дослідженні становила 8,8 %. Отримані ними результати також показують, що в пацієнтів із ХХН в 2,9 раза частіше траплялася РАГ порівняно з пацієнтами без ХХН. Це узгоджується з висновками інших досліджень [14, 15]. Автори пояснюють це тим, що в пацієнтів із ХХН підвищена чутливість до солі, унаслідок чого відбувається затримка натрію та рідини, що призводить до більш складного контролю АТ [13]. Обстежені пацієнти були середнього віку — 66,9 року, а РАГ негативно пов'язана з віком, що автори пояснюють ефектом виживання хворих, які отримали позитивний ефект від лікування, порівняно з тими пацієнтами, у яких уже виникли ускладнення від неконтрольованої АГ [13].

J. An зі співавт. вивчали поширеність РАГ при ХХН у двох великих центрах охорони здоров'я США [16]. В аналіз вони включали дорослих із ХХН (рШКФ < 60 мл/хв на 1,73 м²) та АГ, які отримували антигіпертензивне лікування у двох центрах: 44 543 пацієнти в Kaiser Permanente Southern California і 241 465 пацієнтів у Veterans Health Administration. Використовуючи електронні медичні записи, визначали РАГ на основі АТ вище від цільового рівня при призначенні трьох або більше класів антигіпертензивних препаратів або призначенні чотирьох або більше класів антигіпертензивних препаратів. Автори оцінювали поширеність РАГ за клінічними настановами і за стадією ХХН. Залежно від стадії ХХН майже половина пацієнтів із ХХН відповідала критеріям РАГ. Так, частота РАГ у центрах Kaiser Permanente Southern California/Veterans Health

Administration становила 34/33, 42/36, 52/41 і 60/37 % для ШКФ 45–59, 30–44, 15–29 і < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно [16].

У дослідженні SPIRIT (Survey of Patients with therapy Resistant hypertension) проведено ретроспективний аналіз медичних записів пацієнтів, яких спостерігали в третинних центрах, розташованих у Західній Європі, Східній Європі, Північній Америці, Південній Америці, Австралії та Азії [17]. В аналіз увійшли 1555 пацієнтів із 76 центрів у 15 країнах, які були включені з травня по серпень 2017 року. Середній вік становив 64 роки, 60 % пацієнтів були чоловіками, 36 % мали ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (у нашому дослідженні пацієнтів із ХХН було 35 %), 41 % хворіли на цукровий діабет, 27 % мали перенесене серцево-судинне захворювання. 95 % хворих приймали діуретики (тіазидні — 75 %), 93 % — інгібітори ренін-ангіотензинової системи, 86 % — антагоністи кальцію, 75 % — бета-блокатори, 35 % — антагоністи альдостерону. Середня поширеність РАГ становила 23,9 на 100 000 із діапазоном від 7,6 до 90,5 у різних регіонах [17].

Порівняно з даним дослідженням наші пацієнти були молодші — $57,90 \pm 0,37$ року, жінок було більше — 62,7 %. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі або транзиторна ішемічна атака були зареєстровані в 15,8 % пацієнтів. Фібриляція передсердь відзначалась у 8,1 % пацієнтів, які приймали 3 і більше антигіпертензивні препарати. Цукровий діабет 2-го типу в нашому дослідженні діагностовано в 16,6 % хворих.

Нами встановлено, що підвищений рівень кортизолу крові асоціювався з недосягненням цільового рівня АТ незалежно від рівня ШКФ у пацієнтів з АГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати. Це відповідає результатам інших дослідників. Уже декілька десятиліть проводяться дослідження з вивчення ефекту кортизолу на розвиток АГ [18, 19]. Так, J.J. Kelly зі співавт. вводили перорально кортизол і вивчали його вплив на рівень АТ [20]. Встановлено, що в здорових осіб спостерігався гіпертензивний ефект при внутрішньовенній інфузії адренкортикотропного гормону або при пероральному введенні кортизолу. Пероральний кортизол підвищував АТ залежно від дози. При дозі 80–200 мг/добу пікове підвищення САТ становило близько 15 мм рт.ст., а підвищення АТ виявлялося протягом 24 годин. АГ, спричинена кортизолом, супроводжувалася значною затримкою натрію та збільшенням об'єму циркулюючої крові. Одночасне застосування антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону не запобігало виникненню гіпертензії, спричиненої підвищенням рівнем кортизолу. Автори роблять висновок, що затримка натрію не є основним механізмом гіпертензії, спричиненої кортизолом. Прямі й непрямі показники симпатичної активності не змінювалися або пригнічувалися під час введення кортизолу, що, на думку авторів, свідчило про те, що індукована кортизолом АГ не опосередковувалася підвищенням симпатичного тону. Пригнічення системи оксиду азоту відіграло свою роль у розвитку АГ, спричиненої кортизолом. Такі потенційні механізми дії кортизолу, на думку авторів, мали

значення в низці клінічних станів, таких як синдром Кушинга, надлишок мінералокортикоїдів, гіпертензія внаслідок зловживання лакрицею і ХХН. Відомо, що період напіврозпаду кортизолу подовжується при ХХН [21]. Дослідники виявили зворотну кореляцію між концентраціями креатиніну і кортизолу в плазмі у 88 пацієнтів із підтвердженою нирковою недостатністю і дійшли висновку, що нирки є основним місцем перетворення кортизолу в кортизон [20].

J.A. Whitworth зі співавт. вивчали ефекти від введення кортизолу перорально або внутрішньовенно на здорових добровольців [22]. Вони досліджували чоловіків, які не палили, утримувалися від алкоголю й обмежували споживання кофеїну. Кортизол, що вводився внутрішньовенно або перорально, підвищував САТ (на 17 мм рт.ст.), ДАТ і середній АТ (на 16 мм рт.ст.) протягом 5-денного періоду введення. ЧСС не змінювалася. Серцевий викид збільшувався на 1,1 л/хв. Розрахунковий загальний периферичний опір не змінювався, але опір ниркових судин збільшувався. Введення кортизолу підвищувало концентрацію натрію в плазмі, глюкози, інсуліну і супроводжувалося зниженням рівня калію і реніну.

У нашому дослідженні в пацієнтів із АГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати і мали підвищений рівень кортизолу в крові і в яких не було досягнуто цільового рівня АТ, знижений рівень реніну плазми крові асоціювався зі зниженням ШКФ. Пацієнти з недосягненням цільового рівня офісного АТ приймали більшу кількість антигіпертензивних препаратів незалежно від рівня ШКФ.

S. Ali зі співавт. провели огляд досліджень з аналізу застосування й безпеки тіазидних і петльових діуретиків у пацієнтів із ХХН [23]. Існуючі дослідження не показують чіткого впливу застосування тіазидних або петльових діуретиків на ниркові або серцево-судинні події в пацієнтів із ХХН [24]. На основі проведеного аналізу автори зробили висновок, що результати їхнього дослідження підтверджують розширені показання до призначення діуретиків у пацієнтів із захворюваннями нирок, включно з хлорталідоном для лікування АГ на пізній стадії ХХН [23]. Моніторинг рівня електролітів та оцінка ШКФ мали вирішальне значення для забезпечення безпеки пацієнтів при призначенні цих препаратів хворим на ХХН.

N.T. Pham зі співавт. також вивчали застосування тіазидних діуретиків у пацієнтів із ХХН [25]. Застосування тіазидних діуретиків не рекомендувалося при пізніх стадіях ХХН, оскільки вважалося, що вони неефективні. Дані останніх досліджень свідчать про те, що тіазидні діуретики можуть бути корисними для контролю АТ на додаток до натрійурезу при існуючій ХХН [24, 25].

Отже, наше дослідження показало, що в пацієнтів із РАГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати та мали ХХН із рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², спостерігався низький показник досягнення цільового рівня офісного АТ. Також у проведеному нами дослідженні виявлено, що підвищений рівень кортизолу сироватки крові асоціювався з недосягненням цільового

рівня АТ незалежно від рівня ШКФ у хворих на АГ, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати.

Обмеження дослідження. Проведене дослідження було одноцентровим, дані аналізували ретроспективно, аналіз ефективності втручань не проводили.

Перспективи дослідження. У подальших дослідженнях слід провести аналіз виживання хворих із ХХН.

Висновки

1. Найгірші показники досягнення цільового рівня офісного АТ (12,56 %) у хворих з артеріальною гіпертензією, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати, спостерігалися серед пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м².

2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати, підвищений вміст кортизолу в сироватці крові асоціювався з недосягненням цільового рівня АТ незалежно від швидкості клубочкової фільтрації.

3. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймали три і більше антигіпертензивні препарати, знижений рівень реніну плазми крові асоціювався зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

4. Пацієнти з недосягненням цільового рівня офісного артеріального тиску приймали більшу кількість антигіпертензивних препаратів незалежно від швидкості клубочкової фільтрації.

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

Внесок авторів. Сіренко Ю.М. — ідея і план дослідження, формулювання висновків, редагування статті; Рековець О.Л. — збір матеріалу, створення бази даних, статистичний аналіз даних, написання статті.

Список літератури

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018 Sep 1. 39(33). 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2019 Feb 1. 40(5). 475. PMID: 30165516.
2. Shulman R., Cohen J.B. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: A Burden unto Itself. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Oct. 17(10). 1436-1438. doi: 10.2215/CJN.09720822. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36400566; PMCID: PMC9528274.
3. Sinnakirouchenan R., Kotchen T.A. Role of sodium restriction and diuretic therapy for "resistant" hypertension in chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2014. 34(5). 514-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.005. PMID: 25416660.
4. Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S., Aban I., Husain S., Dell'Italia L.J., Calhoun D.A. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009 Sep. 54(3). 475-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19620517; PMCID: PMC2771382.
5. Doumas M., Imprialos K.P., Kallistratos M.S., Manolis A.J. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory

hypertension. *F1000Res.* 2020 Mar 9. 9. F1000 Faculty Rev-169. doi: 10.12688/f1000research.21669.1. PMID: 32201574; PMCID: PMC7065661.

6. De Nicola L., Minutolo R., Chiodini P., Zoccali C., Castellino P., Donadio C. et al.; TARget Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int.* 2006 Feb. 69(3). 538-45. doi: 10.1038/sj.ki.5000085. PMID: 16395261.

7. Sirenko Y., Rekovets O., Torbas O. Predictors of Resistance Hypertension and Achievement of Target Blood Pressure Levels in Patients with Resistant Hypertension. *IntechOpen.* 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88126>.

8. Wolley M.J., Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr. Hypertens. Rep.* 2016 Apr. 18(5). 36. doi: 10.1007/s11906-016-0641-x. PMID: 27072829.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar. 99(3S). S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.

10. Sirenko Y.M., Mishchenko L.A., Radchenko G.D., Kupchynska O.G., Rekovets O.L. Working group of the association of cardiologists. Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment — 2020. Standards of medical care for patients with arterial hypertension. *Arterial Hypertension.* 2021. 14(2). 67-82. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.1.2021.227395> (in Ukrainian).

11. Agarwal R., Rossignol P., Budden J., Mayo M.R., Arthur S., Williams B., White W.B. Patiromer and Spironolactone in Resistant Hypertension and Advanced CKD: Analysis of the Randomized AMBER Trial. *Kidney360.* 2021 Jan 15. 2(3). 425-434. doi: 10.34067/KID.0006782020. PMID: 35369022; PMCID: PMC8785994.

12. Dasgupta I., Zoccali C. Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target < 120 mm Hg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension.* 2022 Jan. 79(1). 4-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34784720; PMCID: PMC8654101.

13. Yugar-Toledo J.C., Brunelli V., Vilela-Martin J.F., Fattori A., Moreno H. Controlled Versus Uncontrolled Resistant Hypertension: Are They in the Same Bag? *Curr. Hypertens. Rep.* 2018 Mar 27. 20(3). 26. doi: 10.1007/s11906-018-0825-7. PMID: 29589184.

14. Thomas G., Rahman M. Resistant Hypertension in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021 Mar 8. 16(3). 467-469. doi: 10.2215/CJN.14610920. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33558253; PMCID: PMC8011006.

15. Wang Y., Yu F., Bao Y., Zhang L., Wang H. Factors impacting sodium restriction in patients with chronic kidney disease: a cohort study from a Chinese center. *Int. Urol. Nephrol.* 2016 May. 48(5). 745-9. doi: 10.1007/s11255-016-1223-1. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26832130.

16. An J., Kurella Tamura M., Odden M.C., Ni L., Thomas I.C., Montez-Rath M.E., Sim J.J. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease in Two Large US Health Care Systems. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Oct. 17(10). 1457-1466. doi: 10.2215/CJN.04110422. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36400564; PMCID: PMC9528269.

17. Carcel C., Neal B., Oparil S., Rogers K., Narkiewicz K., Wang J.G. et al. Clinical characteristics, antihypertensive medication use and blood pressure control among patients with treatment-resistant hypertension: the Survey of Patients with treatment Resistant hypertension study. *J. Hypertens.* 2019 Nov. 37(11). 2216-2224. doi: 10.1097/HJH.0000000000002184. PMID: 31415307.

18. Quinkler M., Stewart P.M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Jun. 88(6). 2384-92. doi: 10.1210/jc.2003-030138. PMID: 12788832.

19. Scarinci F., Patacchioli F.R., Ghiciuc C.M., Pasquali V., Bercea R.M., Cozma S., Parravano M. Psychological Profile and Distinct Salivary Cortisol Awake Response (CAR) in Two Different Study Populations with Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Central Serous Chorioretinopathy (CSC). *J. Clin. Med.* 2020 Aug 3. 9(8). 2490. doi: 10.3390/jcm9082490. PMID: 32756367; PMCID: PMC7464438.

20. Kelly J.J., Mangos G., Williamson P.M., Whitworth J.A. Cortisol and hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 1998 Nov. 25. S51-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.1998.tb02301.x. PMID: 9809193.

21. Martens A., Duran B., Vanbesien J., Verheyden S., Rutteman B., Staels W. et al. Clinical and biological correlates of morning serum cortisol in children and adolescents with overweight and obesity. *PLoS One.* 2021 Oct 20. 16(10). e0258653. doi: 10.1371/journal.pone.0258653. PMID: 34669746; PMCID: PMC8528324.

22. Whitworth J.A., Brown M.A., Kelly J.J., Williamson P.M. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids.* 1995 Jan. 60(1). 76-80. doi: 10.1016/0039-128x(94)00033-9. PMID: 7792821.

23. Ali S., Navaneethan S.D., Virani S.S., Gregg L.P. Revisiting diuretic choice in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2022 Sep 1. 31(5). 406-413. doi: 10.1097/MNH.0000000000000814. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35894274; PMCID: PMC9455225.

24. Minutolo R., De Nicola L., Mallamaci F., Zoccali C. Thiazide diuretics are back in CKD: the case of chlorthalidone. *Clin. Kidney J.* 2022 Sep 7. 16(1). 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198. PMID: 36726437; PMCID: PMC9871852.

25. Pham N.T., Owen J.G., Singh N., Shaffi S.K. The Use of Thiazide Diuretics for the Treatment of Hypertension in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Cardiol. Rev.* 2023 Mar-Apr 01. 31(2). 99-107. doi: 10.1097/CRD.0000000000000404. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34224450.

Отримано/Received 01.02.2023

Рецензовано/Revised 24.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.04.2023 ■

Information about authors

Yuriy Sirenko, MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Director of the Department of Symptomatic Hypertension, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, clinical and regeneration medicine named after Academician MD Strazheska" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4091-4910>
Oksana Rekovets, PhD, Senior Research Fellow, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, clinical and regeneration medicine named after Academician MD Strazheska" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3925-2948>

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. Yu.M. Sirenko — research idea and plan, formulation of conclusions, editing the article; O.L. Rekovets — collection of material, creation of a database, statistical analysis of data, writing the article.

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets

State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Effect of cortisol on achieving target blood pressure levels in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease

Abstract. Background. Resistant hypertension is defined as failure to achieve the target blood pressure (BP), despite treatment with at least three antihypertensive drugs that include a diuretic, and is associated with a poor prognosis. This is caused by organ damage from long-term exposure to high blood pressure, and is also linked to diabetes mellitus, chronic kidney disease and obesity. The purpose of the work is to evaluate biological markers associated with failure to achieve the target level of blood pressure in patients taking 3 or more antihypertensive drugs, depending on the presence of chronic kidney disease. **Materials and methods.** The study included 1146 patients with resistant hypertension who took 3 or more antihypertensive drugs. They were examined using both instrumental and laboratory methods with the measurement of office blood pressure upon admission to the hospital and upon discharge, evaluation of biochemical blood parameters, levels of creatinine, blood lipids, renin, blood aldosterone, cortisol. **Results.** The average age of the patients was 57.90 ± 0.37 years. There were more women than men — 62.7 versus 36.7 %. The body mass index was 31.00 ± 0.19 kg/m².

The average office systolic/diastolic BP upon admission to the hospital was $174.60 \pm 0.64/100.50 \pm 0.38$ mm Hg. 22.4 % of patients had glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m². In the subgroup with GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m², the achievement of the target BP was 44.76 %, which is significantly higher than in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m² (12.56 %, $p < 0.05$). Blood cortisol level in the subgroups with failure to reach the target level of office blood pressure was 127.72 ± 4.20 µg/dl (with GFR < 60 ml/min/1.73 m²) and 163.71 ± 15.20 µg/dl (GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²), which was significantly higher compared to the patients with the target BP level: 6.02 ± 0.90 µg/dl (with GFR < 60 ml/min/1.73 m²; $p < 0.05$) and 47.84 ± 4.40 µg/dl (in the subgroup with GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²; $p < 0.05$). **Conclusions.** In patients with resistant hypertension, elevated blood cortisol content, regardless of GFR, was associated with failure to achieve the target level of office blood pressure.

Keywords: cortisol; resistant hypertension; chronic kidney disease; renin

UDC 616.379-008.64:615.2:546.655-31-022.532:[612.014.462.6+612.015.33] DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1269>

Z.O. Shayenko^{1,2}, O.E. Akimov¹, K.S. Neporada¹, O.V. Ligonenko¹, M.Ya. Spivak³

¹ Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

² Second City Clinical Hospital of the Poltava City Council, Poltava, Ukraine

³ D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The influence of nanodispersed cerium oxide on the development of oxidative stress and the production of nitric oxide in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. In the pathogenesis of complications of diabetes mellitus (DM), in addition to glucotoxicity, the development of oxidative stress plays a leading role. Antioxidants have been of great interest for physicians in recent years. Contemporary diabetology have been focused on the search and practical implementation of pathogenetic medications that can affect the main chains of DM and prevent its negative consequences. Purpose of the study is to determine the effect of nanodispersed cerium oxide (NCO) on the production of nitric oxide (NO), the activity of antioxidant enzymes and the intensity of lipid peroxidation in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Seventy-two patients aged 36 to 66 years, average age of 55.20 ± 6.82 years, who received treatment at the Municipal Clinical Hospital 2 in Poltava from July to December 2022 have been involved in the study. They have been divided into 2 groups: controls ($n = 35$), which included people without diabetes; experimental group ($n = 37$), which consisted of patients diagnosed with type 2 DM. **Results.** The use of NCO in patients with type 2 DM significantly reduces the activity of inducible NO synthase in the blood by 34.70 % and the activity of arginases by 52.17 % compared to the levels before treatment. The use of nanodispersed cerium oxide in the treatment of type 2 DM increases the activity of superoxide dismutase in the blood by 102.74 %, and the activity of catalase by 103.04 % compared to same indicators in the experimental group before therapy. Notably, blood malondialdehyde was significantly lower (by 2.35 times) compared to the same indicator before treatment. **Conclusions.** The use of NCO in patients with type 2 diabetes mellitus leads to an increase in antioxidant protection and a decrease in the intensity of lipid peroxidation in blood. NCO reduces the production of nitric oxide from the inducible NO synthase and weakens the competition between NO synthases and arginases for the reaction substrate. The findings of the study justify the need to include antioxidants in the pathogenetic therapy of diabetes mellitus and its complications.

Keywords: diabetes mellitus; nanodispersed cerium oxide; oxidative stress; nitric oxide

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is recognized by the WHO experts as a non-infectious epidemic and is the most frequent cause of disability and death of patients [1]. According to estimates made by the International Diabetes Federation, the global prevalence of DM will constitute 693 million in 2045 [1].

Achieving compensation of carbohydrate metabolism is a necessary condition for the prevention and treatment of all complications of DM. At the same time, the long-term

course of DM, even along with stable compensation of the disease, contributes to the development and progression of its complications [2].

Contemporary diabetology have been focused on the search, creation and practical implementation of pathogenetic medications that can affect the main chains of the mechanisms of the development of DM and prevent its negative consequences [3, 4].

It is known that, in addition to glucotoxicity, the development of oxidative stress plays a leading role in the patho-

genesis of complications of DM, therefore, in recent years, the attention of clinicians has been drawn to antioxidants, the introduction of which in the comprehensive treatment of diabetes improves its course and complications [5, 6]. At present, the positive effect of the use of antioxidants, in particular, tocopherol acetate, retinol, ascorbic acid, a complex of vitamins A, E, C, etc., has been proven in the treatment of DM [7, 8].

Cerium nanoparticles have been the issue of great interest in the field of biomedicine due to their self-regenerating antioxidant properties, which are widely studied as a promising drug for the treatment of diseases in which oxidative stress is a leading factor in their development [9, 10]. The anti-diabetic potential of nanodispersed cerium (NDC), which was substantiated by A. Khurana A. et al. on the model of streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in animals could be a novel strategy for the treatment of patients in the near future [11]. Y.H. Chen et al. demonstrated that hydrogel, containing nanocerium, significantly improved wound healing in diabetic rats by accelerating the formation of granulation tissue, collagen deposition, and angiogenesis [12].

Currently, the issue of substantiating the possibility of using NDC for the correction of endothelial dysfunction and oxidative-nitrosative stress in patients with type 2 DM is not studied sufficiently.

The aim of the study is to determine the effect of nanodispersed cerium oxide on the production of nitric oxide (NO), the activity of antioxidant enzymes and the intensity of lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus.

The paper is the fragment of the research work, entitled "Peculiarities of the development of pathological changes in the organs of the digestive system under different conditions and the development of methods for their correction". State registration number 0120U100502. Duration 2019–2023.

Materials and methods

Seventy-two patients aged 36 to 66 years, average age 55.20 ± 6.82 years, who received treatment at the Municipal Clinical Hospital 2 in Poltava in the period from July to December 2022, have been involved into the study. The patients have been assigned into 2 groups: the control group ($n = 35$), which included patients without DM; experimental group ($n = 37$), which included patients diagnosed with type 2 DM.

The inclusion criteria for patients to be included into the clinical trial were men and women with confirmed diagnosis of type 2 DM. Prior to participation in the study, patients received oral hypoglycemic drugs, carbohydrate metabolism was in a state of subcompensation. All manipulations with the patients were carried out after obtaining the signed informed consent.

The exclusion criteria were: patients who experienced an acute coronary syndrome, stroke, vascular or cavity surgery in the 6 months preceding the study, as well as patients with: uncontrolled arterial hypertension; heart failure stage 2B and 3; arrhythmias, who required special antiarrhythmic treatment; renal (creatinine level more than $200 \mu\text{mol/l}$) and liver (increase in the content of transaminases more than 2 times compared to the upper limit of the reference value) failure; acute diseases (infections, acute diseases or exacerbation of chronic diseases, injuries); decompensated

DM and conditions that limit the use of therapy (dementia, alcohol addiction, drug addiction, cancer, mental disorders); anemia, pregnancy and lactation.

All manipulations with patients were carried out after obtaining the signed informed consent with the permission of the Biomedical Ethics Commission of the Poltava State Medical University (excerpt from the Minutes No. 212 as of 27.01.2023).

Clinical, instrumental and laboratory examination included collection of complaints, anamnesis, objective examination, registration of anthropometric parameters, calculation of the body mass index, determination of blood pressure level, electrocardiography.

All patients underwent a standard laboratory examination by standard methods, which included complete blood count and biochemical blood tests, urinalysis, blood glucose test, urine glucose test, glycated hemoglobin test, microalbuminuria test.

The patients of the experimental group were offered treatment with NDC (Cerera vitamin-mineral supplement) at a dose of 20 drops of the solution once a day in the morning with water (30–50 ml) 30 minutes before meal for 20 days; the manufacturer is the D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine; PJSC "NVK DiaProph-Med".

All subjects underwent blood biochemistry. In the control group, blood test was made once and in the experimental group, blood test was made twice (once before treatment and once after treatment). The blood was tested on the activity of inducible (iNOS) and constitutive isoforms of NO synthase (cNOS) [13], arginase activity, superoxide dismutase (SOD) activity, catalase and the concentration of free malondialdehyde (MDA) [14].

The results of biochemical studies were subjected to statistical processing using the Mann-Whitney U test to determine the statistical significance of differences between the indicators in the control group and the experimental group before treatment. Comparison of the results between the experimental group before treatment and after treatment was carried out using the Wilcoxon test. The difference between indicators was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

We have found that the activity of iNOS in patients before treatment was by 2.5 times higher compared to the same indicator in the control group. The activity of arginase in the blood in this group of patients was also increased by 72.5 % as compared to the control group. Statistically, cNOS activity did not change significantly (Table 1).

The activity of antioxidant enzymes in the blood serum of patients with type 2 DM before treatment significantly decreases, namely, SOD decreases by 39.78 %, and catalase activity by 39.26 % compared to the same indicators in the control group. The concentration of MDA in the blood of patients with type 2 DM before treatment significantly increases by 3.51 times compared to the control group (Table 1). Thus, the pro-antioxidant balance in the blood of patients with type 2 DM changes in a decompensatory manner, as evidenced by the activation of lipid peroxidation along with the decrease in antiradical protection.

Table 1. Biochemical changes in the blood of patients of the control and experimental groups ($M \pm m$)

Biochemical parameters	Groups		
	Control, n = 35	Experimental, n = 37	
		Before treatment	After treatment
iNOS activity, $\mu\text{mol}/\text{min}$ per 1 g protein	0.88 ± 0.26	$2.19 \pm 0.16^*$	$1.43 \pm 0.30^{**}$
cNOS activity, $\mu\text{mol}/\text{min}$ per 1 g protein	0.049 ± 0.013	0.031 ± 0.007	0.044 ± 0.010
Arginase activity, $\mu\text{mol}/\text{min}$ per 1 g protein	0.80 ± 0.02	$1.38 \pm 0.04^*$	$0.66 \pm 0.03^{**}$
SOD activity, U	12.72 ± 0.99	$7.66 \pm 0.29^*$	$15.53 \pm 1.48^{**}$
Catalase activity, $\mu\text{kat}/\text{g}$	2.70 ± 0.11	$1.64 \pm 0.19^*$	$3.33 \pm 0.33^{**}$
MDA concentration, $\mu\text{mol}/\text{L}$	7.58 ± 0.68	$26.62 \pm 1.61^*$	$11.34 \pm 0.39^{**}$

Notes: * — the difference is statistically significant when compared with the control group ($p < 0.05$); ** — the difference is statistically significant when compared with the experimental group before treatment ($p < 0.05$).

The use of NDC in patients with type 2 DM significantly reduces the activity of iNOS in the blood by 34.70 % and the activity of arginases by 52.17 % compared to the levels before treatment. The use of nanodispersed cerium oxide does not have a statistically significant effect on cNOS activity (Table 1).

Nanodispersed cerium oxide, used for treatment of type 2 DM, increases the activity of SOD in the blood of patients by 102.74 %, and the activity of catalase by 103.04 %, compared to the same indicators in the experimental group before treatment. Moreover, blood MDA in patients is by 2.35 times significantly lower compared to the same indicator before treatment (Table 1).

The simultaneous increase in the activity of iNOS and arginase, which is observed in patients with type 2 DM before treatment, can lead to the development of endothelial dysfunction. On the one hand, the increased activity of arginases will lead to the enhanced competition between NO synthases and arginases for the substrate, which can lead to the dissociation of the constitutive NOS isoforms from their substrate and their transition to the production of reactive oxygen species.

On the other hand, excessive activity of iNOS along with increased production of reactive oxygen species in type 2 DM can lead to the formation of toxic peroxynitrite, which can also contribute to the dissociation of constitutive NOS isoforms with their substrate. Under the conditions of dissociation of the constitutive NOS isoforms (and especially the endothelial isoform) with the substrate of the reaction, the production of oxide from them will be significantly reduced, which will lead to the inability of the endothelium to control the lumen of the vessels.

Discussion

A decrease in the activity of antioxidant enzymes and an increase in the concentration of MDA indicates the development of oxidative stress in patients of the experimental group before treatment. The development of oxidative stress can be associated both with an increase in the production of reactive oxygen species in type 2 DM, and with the activation of redox-sensitive transcription factors, such as nuclear factor kappa B (NF- κ B) [15, 16].

A decrease in the concentration of MDA and an increase in the activity of antioxidant enzymes in the blood of patients

of the experimental group after treatment indicates the ability of NDC to prevent the development of oxidative stress. This property may be related to the ability of nanodispersed cerium oxide to exhibit a direct antioxidant effect, which was shown in many studies [17, 18]. The increase in the activity of antioxidant enzymes can be explained by the stimulating effect of nanodispersed cerium oxide on the transcription nuclear factor, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, which, through interaction with the antioxidant responsive element, enhances the expression of SOD and catalase [19].

A decrease in the activity of iNOS and arginase in patients of the experimental group after treatment indicates a decrease in the risk of developing endothelial dysfunction in the use of NDC in patients with type 2 diabetes mellitus. A decrease in iNOS activity is associated with the ability of nanodispersed cerium oxide to reduce the intensity of activation of the transcription factor NF- κ B [20]. The decrease in arginase activity in the use of nanodispersed cerium oxide in patients with type 2 DM can be explained by the ability of cerium to increase the expression of p53, which is a powerful repressor of arginase activity [21].

Thus, the use of NDC in the comprehensive treatment of patients with type 2 DM leads to a statistically significant increase in the antioxidant protection of the body and inhibition of the development of oxidative stress, which prevents the development of complications.

Conclusions

The course of type 2 diabetes mellitus in patients is accompanied by a decrease in antioxidant protection and an increase in the peroxidation of lipids in the blood. Type 2 diabetes mellitus leads to increased production of nitric oxide from the inducible isoform of NO synthase and increases the competition between NO synthases and arginases for the reaction substrate.

The use of nanodispersed cerium oxide in patients with type 2 diabetes mellitus leads to increased antioxidant protection and reduces the intensity of lipid peroxidation in the blood. Nanodispersed cerium oxide reduces the production of nitric oxide from the inducible isoform of NO synthase and weakens the competition between NO synthases and arginases for the reaction substrate. The findings of the study justify the need to include antioxidants in the pathogenetic therapy of diabetes mellitus and its complications.

Nanodispersed cerium oxide is an effective means of correcting the increased production of nitric oxide from the inducible isoform of NO synthase, preventing the development of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus.

References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C. et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. *Global trends in diabetes complications: a review of current evidence*. *Diabetologia*. 2019 Jan. 62(1). 3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
3. Sokolova L., Pushkarev V., Pushkarev V., Kovzun O., Tronko M. *Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review)*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 13(7). 486-498. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
4. Tisi A., Pulcini F., Carozza G., Mattei V., Flati V., Passacantando M., Antognelli C. et al. *Antioxidant Properties of Cerium Oxide Nanoparticles Prevent Retinal Neovascular Alterations In Vitro and In Vivo*. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 9. 11(6). 1133. doi: 10.3390/antiox11061133.
5. Pérez-Torres I., Manzano-Pech L., Rubio-Ruiz M.E., Soto M.E., Guarner-Lans V. *Nitrosative Stress and Its Association with Cardiometabolic Disorders*. *Molecules*. 2020 May 31. 25(11). 2555. doi: 10.3390/molecules25112555.
6. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. *Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes*. *Molecules*. 2022 Jan 30. 27(3). 950. doi: 10.3390/molecules27030950.
7. Chekalina N.I., Kazakov Y.M., Mamontova T.V., Vesnina L.E., Kaidashev I.P. *Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease*. *Wiad. Lek.* 2016. 69(3, pt 2). 475-479.
8. Skrypnik I., Maslova G., Lymanets T., Gusachenko I. *L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia*. *Exp. Oncol.* 2017 Dec. 39(4). 308-311.
9. Saiji M.A., Seal S., Godugu C. *Nanoceria, the versatile nanoparticles: promising biomedical applications*. *J. Control. Release*. 2021 Oct 10. 338. 164-189. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.08.033.
10. Gasparova I., Kubatka P., Opatrilova R., Caprnda M., Filipova S., Rodrigo L., Malan L. et al. *Perspectives and challenges of antioxidant therapy for atrial fibrillation*. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2017 Jan. 390(1). 1-14. doi: 10.1007/s00210-016-1320-9.
11. Khurana A., Tekula S., Godugu C. *Nanoceria suppresses multiple low doses of streptozotocin-induced type 1 diabetes by inhibition of Nrf2/NF- κ B pathway and reduction of apoptosis*. *Nanomedicine (London)*. 2018 Aug 1. 13(15). 1905-1922. doi: 10.2217/nmm-2018-0085.
12. Chen Y.H., Rao Z.F., Liu Y.J., Liu X.S., Liu Y.F., Xu L.J., Wang Z.Q. et al. *Multifunctional Injectable Hydrogel Loaded with Cerium-Containing Bioactive Glass Nanoparticles for Diabetic Wound Healing*. *Biomolecules*. 2021 May 8. 11(5). 702. doi: 10.3390/biom11050702.
13. Yelins'ka A.M., Akimov O.Y., Kostenko V.O. *Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response*. *Ukr. Biochem. J.* 2019. 91(1). 80-85. doi: 10.15407/UBJ91.01.080.
14. Gérard-Monnier D., Erdelmeier I., Régnard K., Moze-Henry N., Yadan J.C., Chaudière J. *Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation*. *Chem. Res. Toxicol.* 1998 Oct. 11(10). 1176-83. doi: 10.1021/tx9701790.
15. Ren Y., Li Z., Li W., Fan X., Han F., Huang Y., Yu Y. et al. *Arginase: Biological and Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Its Complications*. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022 Oct 26. 2022. 2419412. doi: 10.1155/2022/2419412.
16. Kaltschmidt C., Greiner J.F.W., Kaltschmidt B. *The Transcription Factor NF- κ B in Stem Cells and Development*. *Cells*. 2021 Aug 10. 10(8). 2042. doi: 10.3390/cells10082042.
17. Casals E., Zeng M., Parra-Robert M., Fernández-Varo G., Morales-Ruiz M., Jiménez W., Puentes V., Casals G. *Cerium Oxide Nanoparticles: Advances in Biodistribution, Toxicity, and Preclinical Exploration*. *Small*. 2020 May. 16(20). e1907322. doi: 10.1002/smll.201907322.
18. Bashandy M.M., Saeed H.E., Ahmed W.M.S., Ibrahim M.A., Shehata O. *Cerium oxide nanoparticles attenuate the renal injury induced by cadmium chloride via improvement of the NBN and Nrf2 gene expressions in rats*. *Toxicol. Res. (Camb.)*. 2022 Apr 1. 11(2). 339-347. doi: 10.1093/toxres/tfac009.
19. Chen G., Xu Y. *Biosynthesis of cerium oxide nanoparticles and their effect on lipopolysaccharide (LPS) induced sepsis mortality and associated hepatic dysfunction in male Sprague Dawley rats*. *Mater. Sci Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2018 Feb 1. 83. 148-153. doi: 10.1016/j.msec.2017.11.014.
20. Sulak M., Turgut G.C., Sen A. *Cerium Oxide Nanoparticles Biosynthesized Using Fresh Green Walnut Shell in Microwave Environment and their Anticancer Effect on Breast Cancer Cells*. *Chem. Biodivers.* 2022 Aug. 19(8). e202200131. doi: 10.1002/cbdv.202200131.
21. Li L., Mao Y., Zhao L., Li L., Wu J., Zhao M., Du W. et al. *p53 regulation of ammonia metabolism through urea cycle controls polyamine biosynthesis*. *Nature*. 2019 Mar. 567(7747). 253-256. doi: 10.1038/s41586-019-0996-7.

Received 07.02.2023

Revised 24.03.2023

Accepted 05.04.2023 ■

Information about authors

Z.O. Shayenko, Associate Professor, Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-002-8718-7589>
 O.E. Akimov, PhD, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4958-3695>
 K.S. Neparada, MD, PhD, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5430-346X>
 O.V. Ligonenko, MD, PhD, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2772-2244>
 M.Ya. Spivak, MD, PhD, D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4394-7275>

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. Z.O. Shayenko — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing the article; O.E. Akimov — data analysis and interpretation, writing the article; K.S. Neparada — editing the text, final approval of the article; O.V. Ligonenko — research concept and design, editing the article; M.Ya. Spivak — editing the text, final approval of the article.

Шаєнко З.О.^{1,2}, Акімов О.Є.¹, Непорада К.С.¹, Лігоненко О.В.¹, Співак М.Я.³

¹ Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

² КП «Друга міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м. Полтава, Україна

³ Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України, м. Київ, Україна

Вплив нанодисперсного оксиду церію на розвиток оксидативного стресу та продукцію оксиду азоту в крові хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. У патогенезі ускладнень цукрового діабету (ЦД) провідну роль, окрім глюкотоксичності, відіграє розвиток оксидативного стресу. З огляду на те, що оксидативний стрес є одним із ключових механізмів виникнення ЦД та призводить до метаболічних порушень в організмі, розглядаються різні підходи до його корекції. Важливими завданнями сучасної діабетології залишаються пошук та впровадження в практичну діяльність патогенетичних лікарських засобів, що можуть впливати на основні ланки ЦД та попереджати його негативні наслідки. **Мета дослідження:** визначити вплив нанодисперсного оксиду церію (НОЦ) на продукцію оксиду азоту, активність антиоксидантних ферментів та інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Дослідження проведене за участі 72 осіб віком від 36 до 66 років, середній вік $55,20 \pm 6,82$ року, які проходили лікування в КП «Друга міська клінічна лікарня» м. Полтави в період з липня по грудень 2022 року. Пацієнти були розподілені на дві групи: контрольну ($n = 35$), до якої увійшли особи без цукрового діабету, та експериментальну ($n = 37$), що включала хворих із діагностованим

ЦД 2-го типу. **Результати.** Використання НОЦ у пацієнтів із ЦД 2-го типу вірогідно знижує активність iNOS у крові на 34,70 % та активність аргіназ на 52,17 % порівняно з рівнем до лікування. Активність супероксиддисмутази за умов застосування нанодисперсного оксиду церію для лікування ЦД 2-го типу зростає на 102,74 %, а активність каталази — на 103,04 % порівняно з цими показниками в експериментальній групі до терапії. Уміст малонового діальдегіду в крові пацієнтів за цих умов вірогідно зменшується (у 2,35 раза) порівняно з показником до лікування. **Висновки.** Застосування НОЦ у хворих на ЦД 2-го типу приводить до підвищення антиоксидантного захисту та зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у крові. НОЦ зменшує продукцію оксиду азоту з індукцйбельної ізоформи NO-синтази та послаблює конкуренцію між NO-синтазами й аргіназами за субстрат реакції. Отримані результати дослідження обґрунтовують необхідність включення антиоксидантів у патогенетичну терапію цукрового діабету та його ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет; нанодисперсний оксид церію; оксидативний стрес; оксид азоту

The effect of the combined use of myo-inositol, vitamin D and selenium on the cytokine status in women of reproductive age with autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. In recent years, in Ukraine and other countries of the world, there has been an increase in the frequency of autoimmune thyropathies. A significant role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis (AIT) is played by cytokines whose production is increased significantly during immunopathological reactions. The purpose of study was to investigate the effect of the combined use of myo-inositol, vitamin D and selenium on the cytokine status of women with euthyroidism, subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis. **Materials and methods.** One hundred and forty-seven women aged 18–43 with AIT and 30 women of the control group were under observation. Patients of first group (n = 74) received myo-inositol at a dose of 2000 mg/day, cholecalciferol 2000 IU/day, and selenium 100 µg/day additionally to the main treatment. Patients of the second group (n = 73) received only cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium 100 µg/day additionally to the main treatment. The functional state of the thyroid gland was studied by determining the levels of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, free triiodothyronine, antibodies to thyroid peroxidase (Ab-TPO) and antibodies to thyroglobulin (Ab-TG). The state of the systemic and local inflammatory process was evaluated according to parameters of tumor necrosis factor α, interleukins 6, 10, 17, and 23. **Results.** It should be noted all patients with AIT had changes in cytokine status, with some differences depending on the clinical variant of autoimmune thyroid disease. After three months of treatment of patients of the first group with myo-inositol at a dose of 2000 mg/day, cholecalciferol 2000 IU/day and selenium 100 µg/day, and patients of the second group only with cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium at 100 µg /day, a significant difference was found between the indicators in both studied cohorts. **Conclusions.** The administration of myo-inositol, vitamin D, and selenium had a combination effect on the reduction of cytokine indicators, Ab-TPO and Ab-TG levels, which contributed to the compensation of the underlying disease.

Keywords: autoimmune thyroiditis; myo-inositol; vitamin D; selenium; cytokine status

Introduction

Thyroid disease is one of the most common pathologies in the world, with two of the most clinically important subgroups being iodine deficiency and thyroid goiter, and thyroid cancer [1]. Thyroid dysfunction is one of the leading endocrine disorders. Previous data show that about half of the population with thyroid dysfunction remains undiagnosed [2]. Ongoing monitoring of patients on thyroxine replacement therapy is important, given that 25 % of treated patients had an abnormal thyroid-stimulating hormone (TSH) [3].

A comparative analysis of thyroid cancer incidence in Ukraine after the Chernobyl accident was done in a cohort that is almost as large as the general population. On the basis of thyroid doses from radioactive iodine in individuals aged 1–18 years at the time of accident, geographic regions of Ukraine with low and high average accumulated thyroid doses were established and designated “low-exposure” and “high-exposure” territories, respectively [4].

In recent years, in Ukraine and other countries of the world, there has been an increase in the frequency of auto-

immune genesis thyropathies, among which hypofunctional states predominate [5]. Among people of working age, autoimmune thyroiditis (AIT) is 4–8 times more common for women than for men, and there is also a trend towards an increase in incidence in younger age groups [6]. Subclinical hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis is diagnosed in 10–15 % of practically healthy individuals who are in a state of euthyroidism [5, 6].

A significant role in the pathogenesis of AIT is played by cytokines, the production of which increases significantly during immunopathological reactions. In particular, pro-inflammatory cytokines have a direct effect on the synthesis of thyroid hormones by thyroid cells [7, 8]. In recent years, the growing interest in the role of myo-inositol in the pathophysiology of the thyroid gland has become the impetus for new research on its possible involvement in AIT, and combination with vitamin D and selenium will improve the compensation of the underlying disease [9, 10].

This approach avoids the progression of overt hypothyroidism and slows the onset of, or postpones, an increase in the dose of ongoing hormone therapy in these patients, expanding the therapeutic use of myo-inositol and shaping future clinical trials in the treatment of subclinical hypothyroidism.

The purpose of study is to investigate the effectiveness of the combined use of myo-inositol, vitamin D and selenium on the cytokine status of women with euthyroidism, subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis.

Materials and methods

One hundred and forty-seven women aged 18–43 years with AIT and 30 women of the control group were under observation. Patients with concomitant chronic somatic diseases with a severe or progressive course, pregnant women were excluded from the study.

Patients of the first group (n = 74) received myo-inositol at a dose of 2000 mg/day, cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day, and selenium 100 µg/day additionally to the main treatment. Patients of the second group (n = 73) received only cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium 100 µg/day additionally to the main treatment.

The patients included in the study underwent clinical, anthropometric and biochemical examination. Height (cm), body weight (kg), body mass index (kg/m²) were measured. The functional state of the thyroid gland was studied by determining the levels of TSH, free thyroxine (fT₄), free

triiodothyronine (fT₃) in blood serum using the electrochemiluminescence method on the automatic analyzer Roche Cobas-411 using reagents from the company Roche Diagnostics (Germany).

The level of antibodies to thyroid peroxidase (Ab-TPO) and antibodies to thyroglobulin (Ab-TG) was determined using a kit from Orgentec GmbH (Germany). The diagnosis of AIT was established on the basis two of the three criteria: an elevated TSH level, an increased at least twice the titer of Ab-TPO, and data from thyroid ultrasound.

The state of the systemic and local inflammatory process was evaluated according to parameters of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin (IL) 6, IL-10, IL-17, IL-23. The concentration of cytokines was studied by the method of solid-phase enzyme immunoassay by according to the manufacturer's instructions (Diacclone, Besançon, France). The concentration of TNF-α, IL-1β, IL-6, and IL-10, IL-17, IL-23 was expressed in pg/ml.

Local ethics committee approval was obtained for the study (Number: 2021-38).

The statistical processing of the obtained results was carried out using the package of programs for statistical analysis Statistica 12. To assess the degree of relationship, a correlation analysis was carried out with the calculation of the linear correlation coefficient (r) and its reliability (p). The significance of the differences between values was considered reliable at p < 0.05.

Results

Of the 147 examined patients with AIT, 48 had preserved thyroid function: their TSH level was 2.48 ± 0.81 mIU/ml, the fT₄ level was within 15.83 ± 2.71 pmol/l, the level of fT₃ was within 3.33 ± 0.37 pg/ml, the level of Ab-TPO in this group was 371.54 ± 199.08 IU/ml, and the level of Ab-TG was 335.43 ± 177.04 IU/ml.

Subclinical hypothyroidism was detected in 49 patients out of 147 examined, TSH level was 5.27 ± 0.96 mIU/ml, fT₄ level was within 12.08 ± 1.50 pmol/l, fT₃ level was 3.19 ± 0.28 pg/ml, Ab-TPO level was 739.53 ± 206.93 IU/ml, Ab-TG level was 721.98 ± 139.35 IU/ml.

Overt hypothyroidism was diagnosed in 50 patients out of 147 examined, their TSH level was within 13.30 ± 4.06 mIU/ml, fT₄ level was 9.79 ± 0.87 pmol/l, fT₃ level was 3.04 ± 0.54 pg/ml, Ab-TPO level — 940.62 ± 476.41 IU/ml, and Ab-TG — 721.27 ± 159.05 IU/ml.

Table 1. Characteristics of laboratory indicators in the first group of patients

Indicators	AIT, euthyroidism (n = 24)	AIT, subclinical hypothyroidism (n= 25)	AIT, overt hypothyroidism (n = 25)
TSH, mIU/ml	2.69 ± 0.78	5.34 ± 1.07	13.46 ± 4.85
fT ₄ , pmol/L	16.02 ± 3.02	11.85 ± 0.81	9.72 ± 0.78
fT ₃ , pg/ml	3.32 ± 0.45	3.23 ± 0.32	3.08 ± 0.72
Ab-TPO, IU/ml	355.41 ± 119.84	763.40 ± 214.32	962.30 ± 499.36
Ab-TG, IU/ml	297.95 ± 182.00	730.16 ± 133.70	716.61 ± 181.70
25(OH)D, ng/ml	21.75 ± 3.61	12.86 ± 3.08	11.63 ± 3.68

The level of 25(OH)D was determined in all patients. 25(OH)D was evaluated in the autumn-winter period. In patients with euthyroidism on the background of AIT, the level of 25(OH)D was 21.24 ± 3.78 ng/ml; in patients with subclinical hypothyroidism the level of 25(OH)D was 12.89 ± 2.69 ng/ml; and in patients with overt hypothyroidism on the background of AIT, the level of 25(OH)D was 11.97 ± 4.00 ng/ml.

After the examination, the patients were divided into two groups. The first group included 74 patients with AIT, among whom 24 people (32.44 %) were euthyroid, 25 women (33.78 %) were diagnosed with subclinical hypothyroidism, and in 25 people (33.78 %) — overt hypothyroidism was detected. The characteristics of laboratory indicators in this group are presented in Table 1.

The second group included 73 patients with AIT, among whom 24 people (32.88 %) were euthyroid, 24 women (32.88 %) were diagnosed with subclinical hypothyroidism, and 25 people (34.24 %) had overt hypothyroidism. The characteristics of laboratory indicators in this group are presented in Table 2.

Indicators of cytokine status were determined in both examined groups. It should be noted that in all patients with AIT, changes in cytokine status were detected, while there were some differences in cytokine status depending on the clinical variant of autoimmune thyroid disease. The results of

the cytokine status indicators of the status in both examined groups are presented in Tables 3, 4.

Among the patients of the first group ($n = 74$), women with subclinical hypothyroidism and manifest hypothyroidism received the main treatment with levothyroxine at a dose of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in case of subclinical hypothyroidism and 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in case of overt hypothyroidism, and additionally to the main treatment they received myo-inositol at a dose of 2000 mg/day, cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium at a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{day}$.

Among the patients of the second group ($n = 73$), women with subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism received the main treatment with levothyroxine at a dose of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for subclinical hypothyroidism and 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for overt hypothyroidism, and additionally to the main treatment they received only cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium at a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{day}$.

After three months of treatment of patients of the first group (myo-inositol at a dose of 2000 mg/day, cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium at a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{day}$), and patients of the second group only with cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium at a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{day}$, a significant difference was found between the indicators in both studied groups (Tables 5, 6).

After analyzing the results of the study, it was proved that the combination of myo-inositol at a dose of 2000 mg/day,

Table 2. Characteristics of laboratory indicators in the second group of patients

Indicators	AIT, euthyroidism (n = 24)	AIT, subclinical hypothyroidism (n = 24)	AIT, overt hypothyroidism (n = 25)
TSH, mIU/ml	2.98 ± 0.83	5.19 ± 0.84	13.15 ± 3.18
fT ₄ , pmol/L	15.65 ± 3.02	12.32 ± 1.97	9.86 ± 0.97
fT ₃ , pg/ml	3.35 ± 0.29	3.16 ± 0.25	2.99 ± 0.25
Ab-TPO, IU/ml	387.66 ± 179.21	714.66 ± 200.43	918.95 ± 461.58
Ab-TG, IU/ml	328.08 ± 92.91	713.45 ± 147.40	725.93 ± 136.33
25(OH)D, ng/ml	20.73 ± 3.95	12.92 ± 2.29	11.84 ± 3.40

Table 3. Indicators of cytokine status in the first group of patients, pg/ml

Indicators	AIT, euthyroidism (n = 24)	AIT, subclinical hypothyroidism (n = 25)	AIT, overt hypothyroidism (n = 25)
TNF- α	5.54 ± 0.67	6.94 ± 0.55	7.33 ± 0.40
IL-6	21.24 ± 2.00	23.79 ± 1.47	26.82 ± 0.69
IL-10	40.74 ± 1.68	43.02 ± 1.38	47.14 ± 1.95
IL-17	4.35 ± 0.34	4.99 ± 0.28	6.59 ± 0.63
IL-23	20.98 ± 1.46	24.23 ± 1.14	29.00 ± 1.34

Table 4. Indicators of cytokine status in the second group of patients, pg/ml

Indicators	AIT, euthyroidism (n = 24)	AIT, subclinical hypothyroidism (n = 24)	AIT, overt hypothyroidism (n = 25)
TNF- α	5.99 ± 0.81	7.09 ± 0.47	7.91 ± 0.39
IL-6	21.80 ± 2.27	24.21 ± 0.93	27.21 ± 0.76
IL-10	41.54 ± 1.93	43.51 ± 1.13	47.77 ± 1.55
IL-17	4.60 ± 0.47	4.90 ± 0.25	6.47 ± 0.41
IL-23	22.18 ± 1.76	23.92 ± 0.81	28.43 ± 1.13

cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day and selenium at a dose of 100 µg/day in the first group of patients compared to the patients of the second group, against the background of the main treatment, contributed to the probable lowering the levels of interleukins, levels of TSH, Ab-TPO, Ab-TG, as well as increasing the level of 25(OH)D. In patients with euthyroidism on the background of AIT, who did not use levothyroxine, the use of myo-inositol, cholecalciferol, and selenium significantly reduced the level of TSH, compared to the second group of patients, which will allow delaying the start of hormone replacement therapy with levothyroxine.

Discussion

The aim of this study was to study the effectiveness of the use of myo-inositol, selenium and vitamin D to achieve compensation of thyroid function in women of reproductive age with autoimmune pathology. The results of the study confirm the positive effect of the use of combination treat-

ment in women of reproductive age, which was confirmed by a significant decrease in the levels of TSH, Ab-TPO and Ab-TG in this group of patients.

Our research results correlate with modern scientific research. For example, the results of the study of S.R. Paparo et al. [11], in which 21 patients with AIT treated with myo-inositol and selenium (600 mg/83 mg) twice daily for six months, showed that after treatment, TSH levels significantly decreased in patients with an initial value of TSH in the high normal range ($2.1 < \text{TSH} < 4.0$), which indicates that combined treatment can reduce the risk of progression to hypothyroidism in patients with autoimmune thyroid diseases. Antithyroid autoantibody levels were found to decrease after treatment. In addition, the immunomodulatory effect was first confirmed by the fact that IL-10 levels also decreased after treatment [11].

Similar results were shown by a study by M. Nordio et al., in which the efficacy of a combination of myo-inositol and selenium in patients with subclinical hypo-

Table 5. Effectiveness of combination treatment in the first group of patients

Indicators	AIT, euthyroidism (n = 24)			AIT, subclinical hypothyroidism (n = 25)			AIT, overt hypothyroidism (n = 25)		
	Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P
TSH, mIU/ml	2.69 ± 0.78	1.24 ± 0.54	< 0.05	5.34 ± 1.07	1.82 ± 0.61	< 0.05	13.46 ± 4.85	2.50 ± 0.84	< 0.05
fT ₄ , pmol/L	16.02 ± 3.02	16.27 ± 2.26	> 0.05	11.85 ± 0.81	15.35 ± 1.36	< 0.05	9.72 ± 0.78	12.29 ± 1.75	< 0.05
fT ₃ , pg/ml	3.32 ± 0.45	3.17 ± 0.36	> 0.05	3.23 ± 0.32	3.48 ± 0.28	< 0.05	3.08 ± 0.72	3.10 ± 0.59	< 0.05
Ab-TPO, IU/ml	355.41 ± 119.84	213.20 ± 102.02	< 0.05	763.40 ± 214.32	402.36 ± 138.95	< 0.05	962.30 ± 499.36	461.80 ± 171.80	< 0.05
Ab-TG, IU/ml	297.95 ± 182.00	198.95 ± 110.56	< 0.05	730.16 ± 133.70	380.96 ± 74.08	< 0.05	716.61 ± 181.70	394.44 ± 145.17	< 0.05
25(OH)D, ng/ml	21.75 ± 3.61	32.27 ± 2.45	< 0.05	12.86 ± 3.08	32.64 ± 2.83	< 0.05	11.63 ± 3.68	29.68 ± 3.14	< 0.05
TNF-α, pg/ml	5.54 ± 0.67	2.61 ± 0.74	< 0.05	6.94 ± 0.55	3.43 ± 0.47	< 0.05	7.33 ± 0.40	3.36 ± 0.32	< 0.05
IL-6, pg/ml	21.24 ± 2.00	14.03 ± 1.74	< 0.05	23.79 ± 1.47	17.29 ± 1.21	< 0.05	26.82 ± 0.69	19.78 ± 1.02	< 0.05
IL-10, pg/ml	40.74 ± 1.68	35.82 ± 1.73	< 0.05	43.02 ± 1.38	37.64 ± 1.55	< 0.05	47.14 ± 1.95	40.92 ± 1.74	< 0.05
IL-17, pg/ml	4.35 ± 0.34	3.34 ± 0.40	< 0.05	4.99 ± 0.28	4.00 ± 0.25	< 0.05	6.59 ± 0.63	5.16 ± 0.55	< 0.05
IL-23, pg/ml	20.98 ± 1.46	16.66 ± 1.29	< 0.05	24.23 ± 1.14	18.08 ± 0.67	< 0.05	29.00 ± 1.34	21.76 ± 1.03	< 0.05

Table 6. Effectiveness of combination treatment in the second group of patients

Indicators	AIT, euthyroidism (n = 24)			AIT, subclinical hypothyroidism (n = 24)			AIT, overt hypothyroidism (n = 25)		
	Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P
TSH, mIU/ml	2.98 ± 0.83	2.01 ± 0.64	< 0.05	5.19 ± 0.84	2.21 ± 0.70	< 0.05	13.15 ± 3.18	2.98 ± 0.80	< 0.05
fT ₄ , pmol/L	15.65 ± 3.02	15.31 ± 2.17	> 0.05	12.32 ± 1.97	13.86 ± 2.03	< 0.05	9.86 ± 0.97	12.24 ± 1.39	< 0.05
fT ₃ , pg/ml	3.35 ± 0.29	3.26 ± 0.29	> 0.05	3.16 ± 0.25	3.21 ± 0.25	> 0.05	2.99 ± 0.25	3.34 ± 0.28	> 0.05
Ab-TPO, IU/ml	387.66 ± 179.21	325.37 ± 138.30	< 0.05	714.66 ± 200.43	524.50 ± 147.97	< 0.05	918.95 ± 461.58	695.93 ± 191.04	< 0.05
Ab-TG, IU/ml	328.08 ± 92.91	314.75 ± 145.27	< 0.05	713.45 ± 147.40	523.08 ± 123.16	< 0.05	725.93 ± 136.33	592.92 ± 121.10	< 0.05
25(OH)D, ng/ml	20.73 ± 3.95	32.21 ± 3.09	< 0.05	12.92 ± 2.29	30.86 ± 2.37	< 0.05	11.84 ± 3.40	29.20 ± 2.65	< 0.05
TNF-α, pg/ml	5.99 ± 0.81	4.85 ± 0.65	< 0.05	7.09 ± 0.47	5.44 ± 0.53	< 0.05	7.91 ± 0.39	5.87 ± 0.38	< 0.05
IL-6, pg/ml	21.80 ± 2.27	19.95 ± 2.25	> 0.05	24.21 ± 0.93	21.94 ± 0.87	< 0.05	27.21 ± 0.76	24.83 ± 0.73	< 0.05
IL-10, pg/ml	41.54 ± 1.93	40.47 ± 1.80	> 0.05	43.51 ± 1.13	40.84 ± 1.20	< 0.05	47.77 ± 1.55	44.82 ± 2.79	< 0.05
IL-17, pg/ml	4.60 ± 0.47	3.98 ± 0.39	> 0.05	4.90 ± 0.25	4.14 ± 0.19	> 0.05	6.47 ± 0.41	5.85 ± 0.38	> 0.05
IL-23, pg/ml	22.18 ± 1.76	19.17 ± 1.15	< 0.05	23.92 ± 0.81	21.54 ± 0.80	< 0.05	28.43 ± 1.13	25.85 ± 1.19	< 0.05

thyroidism was investigated. The study was designed as a double-blind randomized controlled trial. The results demonstrated the beneficial effects obtained with selenomethionine treatment in subclinical hypothyroid patients with autoantibodies (Ab-TPO and Ab-TG) present, which are further enhanced by myo-inositol co-treatment. The level of TSH significantly decreased in the group treated with selenium and myo-inositol by 31 % (4.4 ± 0.9 vs. 3.1 ± 0.6 mIU/ml, $p < 0.01$), while no changes were observed in the group treated with selenium. Ab-TPO and Ab-TG levels decreased significantly in both groups. Ab-TG decreased below the threshold value in 11 patients in the myo-inositol plus selenium therapy, versus 3 patients in the selenium monotherapy group. In patients treated with myo-inositol and selenium ultrasound results of the thyroid gland normalized [9].

Myo-inositol affects the level of TSH. In fact, inositol regulates H_2O_2 -mediated iodination, and it has been demonstrated that impaired inositol metabolism can cause TSH resistance and hypothyroidism. For this reason, myo-inositol therapy can increase the amount of the second messenger, which increases the sensitivity to TSH [12]. Disrupted inositol homeostasis is correlated with a variety of conditions, including thyroid disease, polycystic ovary syndrome, fertility disorders, diabetes, metabolic and neurological disorders [13].

The IFN- γ -inducible protein 10 (IP-10, also called CXCL10) was at first recognized as an IFN- γ -induced chemokine. CXCL10 binds to chemokine (C-X-C motif) receptor 3, contributing to the pathogenesis of various autoimmune diseases, organ specific (i.e. Graves' disease and ophthalmopathy, type 1 diabetes), or systemic (i.e. mixed cryoglobulinemia, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, or systemic sclerosis). The secretion of CXCL10 by CD4+, CD8+, and natural killer depends on IFN- γ . Stimulated by IFN- γ , CXCL10 is secreted by thyrocytes. Hence, high CXCL10 levels in peripheral fluids is a marker of a T helper 1-mediated immune response [14, 15].

Patients with AIT have high serum CXCL10, in particular, it is significantly higher in the ones with a hypoechoic ultrasonographic pattern (a sign of a more severe lymphomonocytic infiltration), and in those with hypothyroidism. Therefore, it is assumed that CXCL10 could be a marker of a stronger and more aggressive inflammatory response in the thyroid, causing then thyroid destruction and hypothyroidism [17, 18].

Recent scientific studies have demonstrated the presence of pro-inflammatory interleukins 1α , 1β , 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, TNF- α and IFN- γ in follicular cells of the thyroid gland. The results of the study by F. Esfahanian et al. demonstrate a significant increase in the level of IL-17 in the serum of patients with autoimmune thyroiditis, which indicates the significant role of this cytokine in the pathogenesis of the disease [19]. The study of L. Siemińska et al. showed a significant increase in the level of IL-6 in patients with AIT compared to the control group [20]. In addition, R.C. Marchiori et al. showed that the level of IL-6 is increased in patients with uncompensated hypothyroidism on the background of an autoimmune disease and gradually decreases after treatment [21].

In our research the positive effects of combination treatment with the use of myo-inositol, vitamin D and selenium were confirmed by a significant decrease in the levels of IL-6, IL-17, IL-23, IL-10, which correlates with the data of modern scientific research. However, the results need to be confirmed by larger studies and clinical trials, as well as further elucidation of the biochemical mechanisms that would prove that myo-inositol treatment is a convincing approach for the treatment of subclinical AIT and hypothyroidism.

Conclusions

Among 147 examined patients with autoimmune thyroiditis, vitamin D deficiency was detected in 118 of them (80.27 %). Insufficiency or deficiency of vitamin D was determined depending on thyroid gland dysfunction on the background of autoimmune thyroiditis.

In patients with autoimmune thyroiditis, abnormalities in cytokine status were detected, and they were more pronounced in the group of women with hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis.

The administration of myo-inositol, vitamin D, and selenium drugs had a combination effect on the reduction of cytokine status indicators, Ab-TPO and Ab-TG levels, which contributed to the compensation of the main disease.

References

1. Tkachenko V., Maksymets Y., Vydobets N., Kovalenko O. Analysis of the prevalence and morbidity of thyroid pathology among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(3). 272-277. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426 (in Ukrainian).
2. Tronko M., Brenner A.V., Bogdanova T., Shpak V., Olynyk V., Cahoon E.K., Drozdovitch V. et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*. 2017 Oct 15. 141(8). 1585-1588. doi: 10.1002/ijc.30857.
3. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
4. Silva J.F., Ocarino N.M., Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol. Reprod*. 2018 Nov 1. 99(5). 907-921. doi: 10.1093/biolre/iox115.
5. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018 May. 14(5). 301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
6. Jabrocka-Hybel A., Skalniak A., Piątkowski J., Turek-Jabrocka R., Vyhouskaya P., Ludwig-Słomeczyńska A., Machłowska J. et al. How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations? *J. Endocrinol. Invest*. 2018 Dec. 41(12). 1409-1416. doi: 10.1007/s40618-018-0910-4.
7. Hu X., Chen Y., Shen Y., Tian R., Sheng Y., Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health*. 2022 Oct 13. 10. 1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709.
8. Konca Degertekin C., Aktas Yilmaz B., Balos Toruner F., Kalkanci A., Turhan Iyidir O., Fidan I., Yesilyurt E. et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine*. 2016 Apr. 80. 13-7. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.011.

9. Nordio M., Basciani S. Treatment with Myo-Inositol and Selenium Ensures Euthyroidism in Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 2017. 2549491. doi: 10.1155/2017/2549491.
10. Pankiv I.V. Impact of vitamin D supplementation on the level of thyroid peroxidase antibodies in patients with autoimmune hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology.* 2016. 5(77). 78–82. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78759 (in Ukrainian).
11. Paparo S.R., Ferrari S.M., Patrizio A. Myoinositol in Autoimmune Thyroiditis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. 13. 930756. doi: 10.3389/fendo.2022.930756.
12. Grasberger H., Van Sande J., Hag-Dahood Mahameed A., Tenenbaum-Rakover Y., Refetoff S. A familial thyrotropin (TSH) receptor mutation provides in vivo evidence that the inositol phosphates/Ca²⁺ cascade mediates TSH action on thyroid hormone synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Jul. 92(7). 2816–20. doi: 10.1210/jc.2007-0366.
13. Frej A.D., Clark J., Le Roy C.I., Lilla S., Thomason P.A., Otto G.P., Churchill G. et al. The Inositol-3-Phosphate Synthase Biosynthetic Enzyme Has Distinct Catalytic and Metabolic Roles. *Mol. Cell. Biol.* 2016 May 2. 36(10). 1464–79. doi: 10.1128/MCB.00039-16.
14. Lee H.J., Li C.W., Hammerstad S.S., Stefan M., Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015 Nov. 64. 82–90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
15. Luo X., Zheng T., Mao C., Dong X., Mou X., Xu C., Lu Q. et al. Aberrant MRP14 expression in thyroid follicular cells mediates chemokine secretion through the IL-1 β /MAPK pathway in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. Connect.* 2018 Jun. 7(6). 850–858. doi: 10.1530/EC-18-0019.
16. Koehler V.F., Bojunga J. Autoimmune thyroid disease. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2021 Oct. 146(20). 1329–1336 (in German). doi: 10.1055/a-1258-5674.
17. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., Ferrannini E., Fallahi P. CXCR3, CXCL10 and type 1 diabetes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014. 25. 57–65. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.01.006.
18. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun. Rev.* 2015 Feb. 14(2). 174–80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
19. Esfahanian F., Ghelich R., Rashidian H., Jadali Z. Increased Levels of Serum Interleukin-17 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017 Jul-Aug. 21(4). 551–554. doi: 10.4103/ijem.IJEM_412_16.
20. Siemińska L., Wojciechowska C., Walczak K., Borowski A., Marek B., Nowak M., Kajdaniuk D. et al. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. *Endokrynol. Pol.* 2015. 66(5). 394–403. doi: 10.5603/EP.2015.0049.
21. Marchiori R.C., Pereira L.A., Naujorks A.A., Rovaris D.L., Meinerz D.F., Duarte M.M., Rocha J.B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr. Disord.* 2015 Jun 23. 15. 32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.

Received 01.02.2023

Revised 31.03.2023

Accepted 04.05.2023 ■

Information about authors

N. Pasyechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechko@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

V. Kulchinska, Graduate Student of the Internal Medicine Department 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2048-7576>

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. N. Pasyechko — research concept and project, text editing; V. Kulchinska — collection of material, writing the text, statistical data processing, literature review.

Пасечко Н.В., Кульчинська В.М.

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

Вплив комплексного застосування міоїнозиту, вітаміну D та селену на цитокіновий статус в жінок репродуктивного віку з автоімунним тиреоїдитом

Резюме. Актуальність. Останніми роками в Україні та інших країнах світу спостерігається збільшення частоти тиреопатій автоімунного генезу. Значну роль у патогенезі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) відіграють цитокіни, продукція яких значно підвищується при імунопатологічних реакціях. **Мета дослідження:** вивчити вплив комплексного застосування міоїнозиту, вітаміну D і селену на цитокіновий статус жінок з еутиреозом, субклінічним гіпотиреозом і явним гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 147 жінок віком 18–43 роки з АІТ і 30 жінок контрольної групи. Хворі першої групи (n = 74) додатково до основного лікування отримували міоїнозитол у дозі 2000 мг/добу, холекальциферол 2000 МО/добу та селен 100 мкг/добу. Пацієнти другої групи (n = 73) додатково до основного лікування отримували лише холекальциферол у дозі 2000 МО/добу та селен 100 мкг/добу. Функціональний стан щитоподібної залози вивчали шляхом визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, вільного трийодтироніну, антитіл до тиреоїдної

пероксидази (АТ-ТПО) і антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ). Стан системного та місцевого запального процесу оцінювали за показниками фактора некрозу пухлини α , інтерлейкінів 6, 10, 17 та 23. **Результати.** Слід зазначити, що в усіх хворих на АІТ виявлено зміни цитокінового статусу, при цьому певні відмінності спостерігалися залежно від клінічного варіанта автоімунного захворювання щитоподібної залози. Через три місяці лікування хворих першої групи препаратами міоїнозиту в дозі 2000 мг/добу, холекальциферолу 2000 МО/добу та селену 100 мкг/добу, а також пацієнтів другої групи лише препаратами холекальциферолу в дозі 2000 МО/добу та селену 100 мкг/добу виявлено вірогідну різницю між показниками в обох досліджуваних когортах. **Висновки.** Призначення препаратів міоїнозиту, вітаміну D, селену комплексно впливало на зниження показників цитокінового статусу, рівнів АТ-ТПО та АТ-ТГ, що сприяло компенсації основного захворювання.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; міоїнозитол; вітамін D; селен; цитокіновий статус

УДК 616.45-006-07-089

Кваченюк А.М.¹, Рейзін Д.В.², Воронова Л.В.³, Кваченюк К.Л.¹, Рикова О.І.⁴¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна лікарня № 8, м. Київ, Україна³ Київський міський консультативно-діагностичний центр, м. Київ, Україна⁴ Клініка «Медіком», м. Київ, Україна

Сучасна стратегія застосування фітотерапії при лікуванні захворювань щитоподібної залози

Резюме. Основна мета при лікуванні гіперпластичних захворювань щитоподібної залози — зупинка росту вузлів, лікування гіпотиреозу, нормалізація розмірів залози. Одним з перспективних засобів комбінованої терапії дифузного і змішаного зоба є фітотерапія. Найбільш часто при захворюваннях щитоподібної залози застосовують рослинний препарат кореня перстачу білого з додаванням селену і цинку Пантірокс. Аналіз застосування показав, що фітопрепарат перстачу білого, цинку і селену Пантірокс може бути рекомендований для монотерапії чи комбінованої консервативної терапії дифузного і змішаного доброякісного еутиреоїдного зоба, а також у комплексному лікуванні тиреотоксичного і гіпотиреоїдного зоба. У результаті проведеного аналізу отримано вірогідний позитивний лікувальний ефект у групі хворих, які застосовували фітопрепарат Пантірокс, який містить раціональне співвідношення коріння перстачу білого, селену і цинку. Експертна думка полягає в тому, що Пантірокс сприяє нормалізації функціонального стану і збереженню балансу гормонів щитоподібної залози. Під впливом дієтичного фітокомплексу у хворого значно поліпшується симптоматика тиреотоксикозу (зменшується розмір щитоподібної залози, зникає тремор пальців рук і покращується емоційний стан пацієнта). Фітопрепарат перстачу білого із селеном і цинком Пантірокс при використанні не має жодної серйозної побічної дії упродовж всього курсу лікування, що є демонстрацією високого профілю безпеки і можливості його використання у хворих для тривалого лікування як дієтичної рекомендації. Фітопрепарат перстачу білого із селеном і цинком Пантірокс може бути рекомендований для монотерапії чи комбінованої консервативної терапії для дифузного і змішаного еутиреоїдного зоба, а також у комплексному лікуванні хвороби Грейвса і гіпотиреозу як дієтична добавка. З огляду на відносно невелику кількість хворих у нашій серії та невеликий період спостереження, на нашу думку, є раціональним подальше вивчення застосування даної комбінації перстачу білого із селеном і цинком для оптимізації ведення хворих і вивчення найбільш ефективних схем лікування за допомогою фітопрепаратів на основі перстачу білого.

Ключові слова: щитоподібна залоза; фітотерапія; перстач білий

Вступ

Серед сучасних медико-соціальних проблем однією з найактуальніших залишається патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Це пов'язано, з одного боку, зі значною поширеністю цієї патології, а з іншого — з впливом на всі органи й системи організму у випадку дисгормональних проявів. Так, у структурі ендокринної патології серед дорослого населення міста Києва дифузний нетоксичний зоб I–II ст. становить 35 %, вузловий еутиреоїдний зоб — 5 %, дифузний токсичний зоб — 1 %, гіпотиреоз — 2 %, тиреоїдити — 4 % [1]. Крім того, рі-

вень захворюваності на дифузний нетоксичний, змішаний і вузловий нетоксичний зоб у нашій країні й усьому світі постійно збільшується [1, 2].

Тиреоїдні розлади поліетіологічні, пов'язані з нестачею йоду в довіллі, аномалією розвитку, аутоімунною патологією, запальним процесом у тканині ЩЗ, природженим дефектом ферментних систем, медикаментозною терапією, впливом несприятливих умов (Чорнобильська катастрофа), особливостей харчування (вживання струмогенних продуктів), дефіцитом мікроелементів та іншими причинами.

Про значну поширеність захворювань ЩЗ свідчить той факт, що при фізикальному обстеженні (пальпації) лікарем-ендокринологом вузли виявляють приблизно в 3–7 % населення. У той же час за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) вдається виявити клінічно невизначені тиреоїдні вузли в 20–76 % людей [3]. Схожі дані отримані й при автопсійних дослідженнях [4].

Епідеміологи відзначають приріст випадків вузлового зоба в США (у 300 000 хворих діагностується щорічно) [5].

Медико-соціальне значення гіпотиреозу визначається не тільки його поширеністю в популяції та тенденцією до подальшого зростання кількості хворих, але також і тим, що гіпофункція ЩЗ призводить до різних органних і нервово-психічних порушень, зниження інтелектуального потенціалу населення і порушення репродуктивної функції в жінок [6].

Більшість вітчизняних та іноземних дослідників пов'язують поширеність захворюваності з хронічним дефіцитом надходження йоду в організм [7]. На жаль, на даний час у нашій країні практично відсутні регіони з адекватним вживанням йоду [8].

Дефіцит йоду і селену сприяє зниженню утворення тиреоїдних гормонів, функціонування тиреоцитів порушується, змінюється їх форма з кубічної на трапецієподібну. Йодний дефіцит змінює співвідношення активних лівообертальних форм тироксину і трийодтироніну на біологічно неактивні правообертальні, що є основою розвитку як субклінічного гіпотиреозу, так і пухлинних і гіперпластичних захворювань ЩЗ. Нестача селену, вітаміну D, заліза призводить до дисфункції імунної системи та сприяє активації генетично детермінованої автоімунної патології, наприклад автоімунного тиреоїдиту або хвороби Грейвса, частота яких завжди вища в дефіцитних регіонах [9].

Загальновідомо, що йод надзвичайно важливий для повноцінного функціонування ЩЗ. Дані численних фундаментальних досліджень з біології, фармакології та клінічної медицини дають підстави стверджувати, що в профілактиці й терапії йододефіцитних станів необхідно враховувати нерозривний зв'язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікроелементів, насамперед селену, що є основним молекулярним синергістом йоду [10].

Важливе значення для функціонування ЩЗ має саме поєднаний прийом йоду і селену. Доведено, що коли йод виступає будівельним матеріалом для гормонів ЩЗ, селен забезпечує їх активацію [11]. За наявності дефіциту інших мікроелементів, у тому числі заліза і цинку, спостерігається гормональний дисбаланс у ЩЗ. Селен корисний і для імунітету, він є природним антиоксидантом, який запобігає окисному стресу [12].

Дефіцит селену асоціюється з такими патологічними змінами ЩЗ, як збільшення її об'єму, зміни ехогенності, виникнення вузлових утворень, а також призводить до зниження її антиоксидантного захисту [9].

Інтенсивність метаболізму йоду також залежить від забезпечення організму цинком [13]. Дефіцит цинку впливає на функцію ЩЗ, і навпаки, гормони ЩЗ впли-

вають на метаболізм цинку. Крім того, дослідження показали, що транспортери цинку наявні в гіпоталамусі, гіпофізі та ЩЗ, однак їх значення залишається нез'ясованим [14]. Оскільки цинк входить до складу понад двох тисяч різних білків, молекулярні механізми його впливу на ЩЗ досить різноманітні. При цьому слід підкреслити, що цинк входить до складу рецептора до трийодтироніну. У структурі цього рецептора були виявлені так звані цинкові пальці — спеціалізовані фрагменти білка, що хелатують цинк [15]. Цинковмісний фермент супероксиддисмутаза забезпечує антиоксидантний захист ЩЗ, а зниження активності цього ферменту збільшує ризик її гіперплазії [16]. Отже, дефіцит селену і цинку посилюється на тлі хронічної йодної недостатності. Адекватне надходження зазначених мікроелементів — важливий аспект профілактики й лікування тиреоїдних захворювань.

Основна мета при лікуванні гіперпластичних захворювань ЩЗ — зупинка росту вузлів; лікування гіпотиреозу (за його наявності); запобігання гормональній «автономізації»; нормалізація розмірів ЩЗ.

Попри значний прогрес у науковому розумінні фізіологічних і патологічних процесів, молекулярно-генетичних механізмів розвитку тиреоїдних захворювань, нехірургічний лікувальний арсенал на сьогодні досить обмежений — препарати гормонів ЩЗ, йоду, селену, тиреостатики та в окремих випадках — глюкокортикоїди.

При цьому загальновідомо, що тиреостатичні засоби (наприклад, тіамазол, карбімазол) мають низку побічних ефектів, що відображено в інструкціях з використання препаратів. У більшості пацієнтів тиреотоксикоз достатньо швидко рецидивує після припинення прийому тиреостатичної терапії (частота становить близько 60 %).

Американська асоціація клінічних ендокринологів підкреслює, що замісна й супресивна гормональна терапія не позбавлена обмежень і небажаних ефектів (підвищений ризик розвитку аритмій серця, остеопорозу тощо) [10]. Згідно із сучасними європейськими рекомендаціями [15], рутинне застосування левотироксину на даний час не рекомендується для пацієнтів з нетоксичним багатовузловим зобом, оскільки підтримка концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) біля нижньої межі норми пов'язана з підвищеним ризиком остеопорозу в жінок після менопаузи, а також підвищує виникнення фібриляції передсердь, особливо у хворих віком понад 60 років.

Одним з перспективних засобів у комбінованій терапії дифузного і змішаного доброякісного зоба з гіпотиреозом, еутиреозом чи тиреотоксикозом є фітотерапія. Найчастіше при захворюваннях ЩЗ використовується рослинний препарат на основі кореня перстачу білого (*Potentilla alba L.*), який на ринку України присутній як дієтична добавка Пантірокс. Окрім перстачу білого, Пантірокс ще містить у своєму складі мікроелементи селен і цинк.

Перстач білий (*Potentilla alba L.*) має помітну ефективність стосовно впливу на структуру і функцію ЩЗ. Біологічно активна сполука альбінін, що міститься

в підземній частині рослини, проявляє тиреотропну й гонадотропну активність, впливає на вироблення ТТГ, який за механізмом зворотного зв'язку впливає на синтез гормонів ЩЗ. Кореневище перстачу білого містить елементарний йод і аніон йодистої кислоти, є природним концентратом мікро- і макроелементів (мідь, цинк, селен, залізо тощо), біологічно активних компонентів, таких як флавоноїди, фенолкарбонові кислоти і сапоніни, що нормалізують обмінні процеси в організмі [16].

Завдяки біофлавоноїду кверцетину, який має виражену антиоксидантну й мембраностабілізуючу активність, забезпечується ефект стабілізації мембран тиреоцитів, регулюється проникність клітин ЩЗ, забезпечується їх захист від шкідливої дії автоантитіл і вільних радикалів, відновлюється рецепторна й гормонувидільна функції мембран тиреоцитів. Основні біологічні діючі речовини перстачу білого мають виражену антиоксидантну, протизапальну, цитостатичну, імуномодулюючу дію, а також покращують мікроциркуляцію крові в тканинах [17].

Вдалою є комбінація фітозасобу перстачу білого із селеном, який є необхідним компонентом для біосинтезу тиреоїдних гормонів. Селен ефективно знижує рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази у хворих на автоімунний тиреоїдит, покращує якість життя пацієнтів з ендокринною орбітопатією.

Крім того, вдалою є комбінація фітозасобу перстачу білого з мінералом селеном, який є необхідним компонентом для біосинтезу тиреоїдних гормонів і коферментом тиреопероксидази [23]. **Селен** — мікроелемент, що входить до складу ферментів, які відіграють важливу роль у роботі щитоподібної залози, репродуктивної, імунної систем. Селен входить до складу селеновмісних дейодиназ, які перетворюють гормон щитоподібної залози тироксин (Т4) в активну форму трийодтиронін (Т3). Селен бере участь в антиоксидантному захисті організму, активації тиреоїдних гормонів, інгібує процеси апоптозу, моделює імунітет, справляє захисний вплив на цитоплазматичні мембрани, перешкоджає порушенню хромосомного матеріалу, тобто має антимутагенні властивості [23]. Селен ефективно знижує рівень антитіл до тиреопероксидази у хворих з автоімунним тиреоїдитом, поліпшує якість життя пацієнтів з ендокринною офальмопатією. Мікроелемент входить до складу білкових сполук — селенопротеїнів, які забезпечують адекватне функціонування щитоподібної залози [23].

Мікроелемент **цинк** входить до складу білкових сполук, що мають різноманітні молекулярні механізми впливу на щитоподібну залозу, у тому числі є компонентом ядерного рецептора гормону трийодтироніну (входить до складу рецептора до Т3), що пояснює необхідність цього мікроелемента для реалізації біологічного ефекту тиреоїдних гормонів. Цинк регулює як синтез, так і механізм дії тиреоїдних гормонів. Концентрація цинку в сироватці крові також впливає на рівень Т3, Т4 і ТТГ у крові [23, 24]. Фермент супероксиддисмутаза, який містить цинк, забезпечує антиоксидантний захист щитоподібної залози [24].

Мета дослідження — оцінка ефективності, безпеки й переносимості фітопрепарату Пантірокс пацієнтами з дифузним і змішаним зобом на фоні лікування левотироксином (при гіпотиреозі) чи тиреостатичної терапії (при тиреотоксикозі), а також порівняння отриманих даних з показниками групи хворих, які отримували виключно традиційну терапію.

Крім того, метою даної роботи було оцінити ефективність монотерапії фітопрепаратом Пантірокс у хворих з еутиреоїдним дифузним та змішаним доброякісним зобом, порівнюючи з групою пацієнтів, які знаходяться під спостереженням без застосування протокольної терапії.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало дві групи хворих. Основна група — 126 хворих на дифузний і змішаний зоб (31 — дифузний зоб, еутиреоз; 21 — дифузний зоб, гіпотиреоз; 52 — змішаний зоб, еутиреоз; 22 — дифузний зоб, тиреотоксикоз). Середній вік хворих становив $42,21 \pm 2,12$ року (від 19 до 74 років). Усім пацієнтам було проведено УЗД на апараті Toshiba 240S TOSBEE (Японія) у динаміці: враховувалися об'єм ЩЗ, наявність і розмір вузлів. При УЗД досліджували динаміку вказаних параметрів з плином часу для аналізу ефективності проведеної терапії. Усім пацієнтам з вузловими утвореннями ЩЗ за показаннями проводилася тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) вузлів для підтвердження доброякісного генезу вогнищевих утворень. Хворі з малігнізованими чи підозрілими вузлами виключалися з дослідження і спрямовувалися для подальшого хірургічного лікування. Усім пацієнтам проводилося вивчення гормонального статусу ЩЗ: рівень вільного тироксину, вільного трийодтироніну, ТТГ, антитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази в крові. Хворі з підвищеним рівнем антитіл до дослідження виключалися.

Проводили оцінку ефективності проведеної терапії за такими критеріями:

- стабільність еутиреоїдного стану і швидкість його досягнення;
- швидкість компенсації гіпотиреозу й тиреотоксикозу;
- контроль рівнів вільного тироксину, вільного трийодтироніну, ТТГ.

Для компенсації гіпотиреозу використовували препарати левотироксину в середній дозі 1,46 мкг/кг/добу. При лікуванні тиреотоксикозу застосовували препарати метилтіоурацилу, тіамазолу, карбімазолу.

В основній групі хворим призначали препарат Пантірокс (одна капсула містить 350 мг чистого екстракту перстачу білого; 70 мкг елементарного селену в перерахунок з натрію селеніту; 12 мг цинку бісгліцинату) по одній капсулі двічі на добу незалежно від прийому їжі загальним курсом лікування 2 місяці.

До контрольної групи увійшли 270 пацієнтів: 45 пацієнтів з дифузним зобом, еутиреозом (динамічне спостереження); 45 — зі змішаним зобом, еутиреозом (динамічне спостереження); 45 — з дифузним зобом, еутиреозом (терапія левотироксином); 45 — з гіпо-

тиреозом (замісна терапія левотироксином); 45 — зі змішаним зобом, еутиреозом (терапія левотироксином); 45 — із хворобою Грейвса (тиреостатична терапія). Динамічне спостереження за вищевказаними показниками проводилося на початку дослідження і через 2,5 місяця.

Результати та обговорення

Під впливом проведеного лікування відбулися зміни в клінічній симптоматиці в основній і контрольних групах. Так, у пацієнтів з гіпотиреозом при відновленні тиреоїдного статусу зменшувалися млявість, швидка втомлюваність, сонливість, сухість шкіри, набряки обличчя, випадіння волосся; покращувалася пам'ять. У пацієнтів з хворобою Грейвса зменшувалися тремор, пітливість, покращився емоційний стан.

При аналізі основної та контрольних груп з дифузним зобом, гіпотиреозом відзначалася компенсація гіпотиреозу в 90,5 і 84,4 % хворих відповідно ($p > 0,05$). Але при порівнянні динаміки розмірів зоба було виявлено вірогідно більш значне зменшення сумарного об'єму ЩЗ (у 2,3 раза) в основній групі порівняно з контрольною: $3,5 \pm 0,3 \text{ см}^3$ і $1,5 \pm 0,2 \text{ см}^3$ відповідно ($p < 0,05$). Отже, додавання в схему традиційної терапії препарату Пантірокс (перстач білий, селен і цинк) у хворих на дифузний зоб, гіпотиреоз дозволяє більш ефективно зменшувати розміри зоба при однаково ефективній компенсації гіпотиреозу. У групі пацієнтів з дифузним зобом у стані еутиреозу при динамічному спостереженні було виявлено більш значне зменшення об'єму ЩЗ в основній групі порівняно з контрольною, але без статистичної вірогідності через невелику кількість хворих основної групи — $2,6 \pm 1,2 \text{ см}^3$ і $1,1 \pm 0,6 \text{ см}^3$ відповідно ($p > 0,05$). З іншого боку, порівняння основної і контрольної груп пацієнтів з дифузним зобом в стані еутиреозу, які отримували терапію левотироксином, виявило, що в основній групі лікування було вірогідно більш ефективним щодо нормалізації розмірів ЩЗ: $3,9 \pm 0,4 \text{ см}^3$ і $2,9 \pm 0,2 \text{ см}^3$ відповідно ($p < 0,05$).

Також слід відзначити, що в половини хворих після лікування покращилась ехографічна структура тканини ЩЗ.

Отже, доповнення традиційної терапії дифузного зоба фітопрепаратом Пантірокс приводить до зменшен-

ня розмірів зоба і сприяє поліпшенню суб'єктивного самопочуття хворих.

У групі хворих зі змішаним зобом в стані еутиреозу, які приймали тільки препарат Пантірокс, отримано вірогідно значиме зменшення сумарного об'єму ЩЗ порівняно з контрольною групою: $2,9 \pm 0,6 \text{ см}^3$ і $0,8 \pm 0,2 \text{ см}^3$ відповідно ($p < 0,05$). Але розміри вогнищевих утворень за 2,5–3 місяці спостережень не змінювалися.

Аналогічні дані були отримані і в групі хворих зі змішаним зобом у стані еутиреозу, які приймали терапію левотироксином. Зменшення сумарного розміру ЩЗ за даними УЗД в основній групі було більш вираженим: $4,0 \pm 0,6 \text{ см}^3$ і $2,5 \pm 0,4 \text{ см}^3$ відповідно ($p < 0,05$). Також, як і в попередній групі пацієнтів, вірогідної зміни вогнищевих утворень не знайдено.

Отже, фітопрепарат перстачу білого із селеном і цинком Пантірокс викликав вірогідно більш значиме зменшення розмірів ЩЗ у пацієнтів зі змішаним зобом в стані еутиреозу порівняно з пацієнтами, які знаходилися виключно під спостереженням чи застосовували терапію левотироксином. Роль і місце використання фітопрепарату перстачу білого із селеном і цинком для зменшення вогнищевих утворень у ЩЗ потребує подальшого вивчення на більшій групі пацієнтів, а також, за нашу думку, період спостереження у 2,5–3 місяці є недостатнім для кінцевих і більш вірогідних висновків.

У групі пацієнтів із хворобою Грейвса, які отримували традиційну терапію одночасно з препаратами перстачу білого із селеном і цинком (Пантірокс), частина пацієнтів, яка досягала компенсації, була вірогідно більшою, ніж у контрольній групі хворих, які приймали виключно тиреостатичну терапію: $77,2 \pm 9,7 \%$ і $51,1 \pm 6,1 \%$ відповідно ($p < 0,05$). Крім того, в основній групі відбулося вірогідно більш значне зменшення розмірів зоба порівняно з контрольною групою: $4,3 \pm 0,7 \text{ см}^3$ і $2,7 \pm 0,4 \text{ см}^3$ відповідно ($p < 0,05$). Отже, доповнення традиційної тиреостатичної терапії в пацієнтів із хворобою Грейвса фітопрепаратом, що містить перстач білий із селеном і цинком, прискорює досягнення компенсації тиреотоксикозу й полегшує перебіг захворювання як щодо гормональних характеристик, так і щодо зменшення розмірів зоба.

Результати використання фітопрепарату Пантірокс наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Результати застосування препарату Пантірокс у хворих з патологією щитоподібної залози

Нозологічні одиниці	Результат застосування
Дифузний зоб	Зменшення розмірів ЩЗ у 2,3 раза
Вузловий зоб	Поступове зменшення розмірів вузлів, виражена динаміка зменшення сумарного об'єму ЩЗ в 1,6–3,6 раза
Гіпотиреоз	Нормалізація функціональної активності (зменшення дози левотироксину) і відновлення ехографічної структури ЩЗ. Більш ефективний вплив на зменшення розмірів щитоподібної залози (в комплексі з гормональною терапією), прискорення компенсації гіпотиреозу, профілактика появи вузлових утворень
Хвороба Грейвса	Зменшення дози тиреостатичної терапії на 26,1 %. Зменшення сумарного об'єму ЩЗ в 1,6 раза

Додавання препарату Пантірокс є невід'ємною частиною дієтичних рекомендацій для комплексного протокольного лікування доброякісної тиреоїдної патології. Пантірокс є природним джерелом йоду і потрібних мікроелементів, селену і цинку. Ефективний як у профілактиці патології ЩЗ, так і в комплексному лікуванні хворих з вузловим і багатовузловим зобом, дифузним зобом, гіпотиреозом, тиреотоксикозом.

Основним патофізіологічним поясненням такої ефективності впливу комплексу біофлавоноїдів і мікроелементів є стабілізація мембран тиреоцитів.

Висновки

1. У результаті проведеного аналізу отримано вірогідний позитивний лікувальний ефект у групі хворих, які застосовували фітопрепарат Пантірокс, що містить раціональне співвідношення коріння перстачу білого, селену і цинку. Експертна думка полягає в тому, що Пантірокс сприяє нормалізації функціонального стану і збереженню балансу гормонів щитоподібної залози. Під впливом дієтичного фітокомплексу у хворого значно поліпшується симптоматика тиреотоксикозу (зменшується розмір щитоподібної залози, зникає тремор пальців рук і поліпшується емоційний стан пацієнта).

2. Фітопрепарат перстачу білого із селеном і цинком Пантірокс при використанні не викликає жодної серйозної побічної дії упродовж всього курсу лікування, що є демонстрацією високого профілю безпеки й можливості його використання у хворих для тривалого лікування як дієтичної добавки.

3. Фітопрепарат перстачу білого із селеном і цинком Пантірокс може бути рекомендований для монотерапії чи комбінованої консервативної терапії дифузного та змішаного еутиреоїдного зоба, а також у комплексному лікуванні хвороби Грейвса і гіпотиреозу як дієтична добавка.

4. З огляду на відносно невелику кількість хворих у нашій серії та невеликий період спостереження, на нашу думку, є раціональним подальше вивчення застосування даної комбінації перстачу білого з селеном і цинком для оптимізації ведення хворих і вивчення найбільш ефективних схем лікування за допомогою фітопрепаратів на основі перстачу білого.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Antonenko A.M., Korshun M.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.H. Epidemiologic evaluation of thyroid diseases morbidity of Ukrainian adult population from 2000 to 2013. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2018. 4(1). 52-59. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.1.8971>.
2. Kocelak P., Mossakowska M., Puzianowska-Kuźnicka M., Sworczak K., Wyszomirski A., Handzlik G. et al. Prevalence and risk factors of untreated thyroid dysfunctions in the older Caucasian adults: Results of PolSenior 2 survey. *PLoS One*. 2022 Aug 22. 17(8). e0272045. doi: 10.1371/journal.pone.0272045. PMID: 35994462; PMCID: PMC9394816.

3. Durante C., Grani G., Lamartina L., Filetti S., Mandel S.J., Cooper D.S. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6. 319(9). 914-924. doi: 10.1001/jama.2018.0898. Erratum in: *JAMA*. 2018 Apr 17. 319(15). 1622. PMID: 29509871.

4. Ramírez-González L.R., Sevilla-Vizcaino R., Monge-Reyes P., Aldaz-Dorantes J.E., Márquez-Valdez A.R., García-Martínez D., González-Ojeda A., Fuentes-Orozco C. Findings of thyroid nodules in autopsies in Western Mexico. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc*. 2017 Sep-Oct. 55(5). 594-598. PMID: 29193941.

5. Паньків В.І. Використання фітотерапії в комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. № 2(42). С. 114-117.

6. Augustynowicz D., Latteb K.P., Tomczyk M. Recent phytochemical and pharmacological advances in genus *Potentilla L. sensu lato* — An update covering the period from 2009 to 2020. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021. 266. 113412.

7. Паньків В.І. Синдром тиреотоксикозу: нові можливості корекції тиреоїдної дисфункції. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. № 1(16). С. 58-62.

8. Augustynowicz D., Latteb K.P., Tomczyk M. New perspectives for the use of *Potentilla alba* rhizomes to treat thyroid gland impairments. 2023. 89(01). 19-29.

9. 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. № 8(13). С. 526-535.

10. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocrine Practice*. 1996. 2(1). 78-84.

11. Камінський О.В., Кісельова І.А., Тепла Е.В. Клінічні можливості застосування перстачу білого в профілактиці і лікуванні патології щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2014. 68-75.

12. Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А. Клініко-лабораторні особливості застосування замісної тиреоїдної терапії в пацієнтів похилого віку. *Международный эндокринологический журнал*. 2018. 3(14). 79-82.

13. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы. *Врачебное дело*. 2012. 1-2. 1-4.

14. Кваченюк Д.А., Кваченюк А.М. Тактика ведення хворих після гемитиреоїдектомії з приводу доброякісного одностороннього еутиреоїдного зоба. *Ендокринологія*. 2020. 25(1). 89-94.

15. Severo J.S., Morais J.B.S., de Freitas T.E.C., Andrade A.L.P., Feitosa M.M., Fontenelle L.C. et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. 2019. 89(1-2). 80-88. doi: 10.1024/0300-9831/a000262.

16. Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol. Trace Elem. Res*. 2014. 159(1-3). 87-98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9.

17. Mahmoodianfard S., Vafa M., Golgiri F., Khoshniat M., Gohari M., Solati Z., Djalali M. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J. Am. Coll. Nutr*. 2015. 34(5). 391-9. doi: 10.1080/07315724.2014.926161.

Отримано/Received 16.04.2023

Рецензовано/Revised 04.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.05.2023 ■

A.M. Kvachenyuk¹, D.V. Reizin², L.V. Voronova³, K.L. Kvachenyuk¹, O.I. Rykova⁴

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine

³ Kyiv Municipal Consultative and Diagnostic Center, Kyiv, Ukraine

⁴ Clinic "Medikom", Kyiv, Ukraine

Modern strategy of using phytotherapy in the treatment of thyroid diseases

Abstract. The main aim in the treatment of thyroid hyperplasia is to stop the growth of nodes, treat hypothyroidism, normalize gland size. Phytotherapy is one of the promising means of combined therapy for diffuse and mixed goiter. Panthyrox, a herbal preparation of *Potentilla alba* root with the addition of selenium and zinc, is most often used for thyroid diseases. The analysis of its application showed that Panthyrox, a phytopreparation of *Potentilla alba*, zinc and selenium, can be recommended as monotherapy or combined conservative therapy for diffuse and mixed benign euthyroid goiter, as well as in the comprehensive treatment of thyrotoxic and hypothyroid goiter. The conducted analysis demonstrated a reliable positive therapeutic effect in the group of patients who used Panthyrox herbal preparation, which contains a rational ratio of *Potentilla alba* root, selenium and zinc. The expert opinion is that Panthyrox helps normalize the functional state of the gland and maintain the balance of thyroid hormones. Under the influence of a dietary phytocomplex, the symptoms of thyrotoxicosis in patients improve significant-

ly (the thyroid size reduces, the tremor of the fingers disappears, and the patient's emotional state improves). Panthyrox, a herbal preparation of *Potentilla alba*, selenium and zinc, does not cause any serious side effects during the entire course of treatment, which is a demonstration of a high safety profile and the possibility of its use in patients for long-term treatment as a dietary recommendation. Panthyrox, a phytopreparation of *Potentilla alba*, selenium and zinc, can be recommended as monotherapy or combined conservative therapy for diffuse and mixed euthyroid goiter, as well as in the comprehensive treatment of Graves' disease and hypothyroidism as a dietary supplement. Given the relatively small number of patients in our series and short period of observation, in our opinion, it is rational to further study the use of this combination of *Potentilla alba* with selenium and zinc to optimize the management of patients and study the most effective treatment regimens with the help of phytopreparations based on *Potentilla alba*.

Keywords: thyroid gland; phytotherapy; *Potentilla alba*

УДК 616.36-007.1:616.12-008.331

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271>Ткач С.М.^{1,2}, Паньків В.І.¹, Дорофєєв А.Е.²¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Зв'язок між вмістом 25-гідроксिवітаміну D і неалкогольною жировою хворобою печінки

Резюме. Актуальність. На сьогодні неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є вкрай поширеним захворюванням, яке вражає приблизно 25 % населення світу. Очікується, що поширеність НАЖХП у найближчі роки ще більше зросте через пандемію ожиріння, зростання захворюваності на цукровий діабет та інші фактори. Пошук факторів ризику НАЖХП, що можна модифікувати, є актуальним і невідкладним для запобігання збільшенню поширеності, захворюваності та прогресуванню цього захворювання. Останніми дослідженнями було показано, що таким фактором ризику може бути вітамін D, який завдяки своїм плейотропним ефектам модулює запалення печінки та фіброгенез, а також здатний покращити відповідь печінки на інсулін. Але остаточної думки відносно взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і ризиком виникнення та прогресування НАЖХП поки що немає. **Мета:** дослідити сироватковий рівень 25(ОН)D у хворих на НАЖХП і встановити його можливий зв'язок з розвитком і прогресуванням цього захворювання. **Матеріали та методи.** Усього обстежено 120 пацієнтів (78 жінок, 42 чоловіки) зі встановленим діагнозом НАЖХП віком від 18 до 60 років. Діагноз НАЖХП встановлювали на підставі проведеного мультимодального ультразвукового дослідження зі стеатометрією та еластографією, підвищення рівня трансаміназ при двох і більше вимірюваннях, присутності таких факторів ризику, як цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і/або ожиріння. Недостатністю 25-гідроксिवітаміну D вважали його рівень у сироватці крові ≥ 20 і < 30 нг/мл, а дефіцитом — рівень < 20 нг/мл. **Результати.** Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D ($25,7 \pm 2,6$ нг/мл) в усіх хворих з НАЖХП був значно і вірогідно нижче, ніж у групі контролю ($52,2 \pm 6,8$ нг/мл, $P < 0,01$), а у хворих на стеатогепатит (НАСГ) — нижче, ніж у хворих із простим стеатозом ($24,3 \pm 3,0$ проти $27,1 \pm 2,2$), хоча різниця була невірогідною ($P > 0,05$). У хворих з НАСГ із фіброзом печінки середній рівень 25-гідроксिवітаміну D також був нижче, ніж у всіх хворих із НАЖХП/НАСГ, особливо при вираженому фіброзі F3-4, хоча ця різниця також не досягала вірогідних значень. Нормальний статус вітаміну D спостерігався тільки в 42 хворих із НАЖХП/НАСГ (35 %), у той час як зниження рівня вітаміну D у сироватці крові спостерігали в більшості пацієнтів (78 хворих, 65 %; $P < 0,005$) у вигляді його недостатності або дефіциту в 66 (55 %) і 12 хворих (10 %) відповідно. **Висновки.** У відкритому дослідженні виявлено обернений зв'язок між рівнем 25(ОН)D і ризиком розвитку і прогресування НАЖХП. Оскільки вітамін D розглядають як модифікуючий фактор ризику НАЖХП, цей висновок може мати клінічне значення через можливу профілактичну дію вітаміну D при НАЖХП.

Ключові слова: недостатність вітаміну D; неалкогольна жирова хвороба печінки; неалкогольний стеатогепатит

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua; тел.: 380677926247

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; contact phone: 380677926247

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

Вступ

Останнім часом у розвинених країнах світу суттєво зросла кількість хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП), таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖБП), алкогольна хвороба печінки і хронічні вірусні гепатити. Зокрема, поширеність НАЖХП за останнє десятиріччя зросла в 1,9 раза, а її частка в структурі ХДЗП становить вже 75,1 % [1]. На сьогодні НАЖХП є вкрай поширеним захворюванням, що вражає приблизно 25 % населення світу [1, 2]. Очікується, що поширеність НАЖХП у найближчі роки ще більше зросте внаслідок пандемії ожиріння, зростання захворюваності на цукровий діабет та інші чинники [1, 2]. Пацієнти з НАЖХП і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) мають вищий ризик подальшого розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, серцево-судинної патології, злоякісних новоутворень і смерті порівняно з ризиком у загальній популяції [3, 4]. Пошук факторів ризику НАЖХП/НАСГ, які можна модифікувати, є актуальним і невідкладним для запобігання збільшенню поширеності, захворюваності та прогресуванню цього захворювання.

Останніми дослідженнями було показано, що таким фактором ризику може бути вітамін D, який завдяки своїм плейотропним ефектам модулює запалення печінки та фіброгенез, а також здатний покращити відповідь печінки на інсулін [5]. Встановлено обернену асоціацію між вмістом 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці (клінічний маркер статусу вітаміну D) і НАЖХП, яку спостерігали в декількох перехресних дослідженнях і дослідженнях «випадок — контроль» [6–9].

Крім того, у деяких клінічних дослідженнях спостерігали терапевтичний ефект лікування вітаміном D, такий як послаблення запалення печінки та покращення її функції [11–14]. Однак у деяких інших обсерваційних дослідженнях ці висновки не підтвердились, що заважає зробити остаточний висновок про зв'язок між вітаміном D і НАЖХП.

Слід сказати, що зв'язок між 25(OH)D і НАЖХП може залежати від генетичних особливостей та етнічного чинника [15–17]. Так, нещодавнє дослідження за участю 4614 хворих на НАЖХП і 4568 контрольних осіб зі Східного Китаю не виявило асоціації рівня 25(OH)D із ризиком розвитку НАЖХП при вивченні чотирьох генетичних варіантів [16]. Однак при інтерпретації цього результату було декілька обмежень, таких як висока поширеність дефіциту вітаміну D у досліджуваній популяції та невелика фенотипова дисперсія, що пояснювалась особливістю генетичних досліджень [16].

Отже, остаточної думки відносно взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і ризиком виникнення й прогресування НАЖХП на сьогодні немає. Тому нами проведено власне дослідження із цього питання.

Мета дослідження: дослідити сироватковий рівень 25(OH)D у хворих на НАЖХП і встановити його можливий зв'язок з розвитком і прогресуванням цього захворювання.

Матеріали та методи

Усього обстежено 120 пацієнтів (78 жінок, 42 чоловіки) зі встановленим діагнозом НАЖХП/НАСГ віком від 18 до 60 років. Діагноз НАЖХП/НАСГ встановлювали на підставі проведеного мультимодального ультразвукового дослідження (УЗД) із стеатометрією та еластографією, підвищення рівня трансаміназ при двох і більше вимірюваннях, наявності таких факторів ризику, як цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і/або ожиріння.

Критерії виключення: поточне споживання алкоголю ≥ 14 порцій на тиждень для чоловіків і не менше ніж 7 порцій на тиждень для жінок; серологічні свідчення альтернативних форм хронічних захворювань печінки (наприклад, хронічний вірусний гепатит, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Вільсона); пацієнти із цирозом печінки; баріатрична хірургія в анамнезі.

Усім хворим проводилося клініко-анамнестичне, загальноклінічне, біохімічне дослідження з визначенням показників печінкових проб і ліпідного спектра, визначення рівня 25(OH)D, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і глюкози натше, мультимодальне УЗД з визначенням стеатозу (стеатометрія) і фіброзу (еластографія) печінки (апарат Sonius фірми Sonoline). Вираженість стеатозу визначалася при стеатометрії за ступенем згасання ультразвуку (S1-S2-S3). Вираженість фіброзу печінки визначалася при еластографії за ступенем жорсткості паренхіми (F1-F4).

Недостатністю 25-гідроксिवітаміну D вважали його рівень у сироватці крові ≥ 20 і < 30 нг/мл, а дефіцитом — рівень < 20 нг/мл. Діагноз ЦД2 (68 хворих, 56,6 %) визначали при $HbA_{1c} \geq 6,5$ % і принаймні двох значеннях глюкози натше $\geq 7,0$ ммоль/л з інтервалом понад шість місяців, наявності діагнозу ЦД2, підтвердженого лікарем в історії хвороби, або постійному застосуванні цукрознижувальних засобів. Ожиріння (72 хворі, 60 %) встановлювали при значенні індексу маси тіла понад 30 кг/м².

Залежно від нозології всі пацієнти з НАЖХП рандомізовані на дві групи: перша група (72 пацієнти) — хворі з простим стеатозом, друга група (48 пацієнтів) — хворі з НАСГ. Окрему контрольну групу становили 30 умовно здорових осіб (табл. 1).

Для аналізу результатів дослідження використовувалися методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної та середньої помилки відповідного показника) та оцінки їхньої варіабельності. Статистичну обробку всіх зазначених параметрів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 7.0.

Результати

Із 120 усіх хворих на НАЖХП/НАСГ загалом 68 осіб (56,6 %) мали ЦД2, а 72 пацієнти (60 %) — ожиріння різного ступеня. Середній вік хворих становив $48,6 \pm 11,0$ року, більшість з них (78 хворих, 65 %) були жінки.

У 72 хворих (60 %) визначали простий стеатоз печінки, у 48 (40 %) — стеатогепатит з фіброзом печінки або без нього. Серед пацієнтів із ЦД2 50 хворих (73,5 %)

постійно отримували метформін. У табл. 2 і 3 подані рівень сироваткового 25-гідроксिवітаміну D і кількість хворих із простим стеатозом, НАСГ і фіброзом печінки різного ступеня залежно від статусу вітаміну D (норма, недостатність або дефіцит).

Як видно з даних табл. 2, в усіх хворих з НАЖХП/НАСГ середній рівень 25-гідроксивітаміну D ($25,7 \pm 2,6$ нг/мл) був значно і вірогідно нижче, ніж у групі контролю ($52,2 \pm 6,8$ нг/мл, $P < 0,01$), а у хворих на НАСГ — нижче, ніж у хворих із простим стеатозом ($24,3 \pm 3,0$ нг/мл проти $27,1 \pm 2,2$ нг/мл), хоча різниця була невірогідною ($P > 0,05$).

У хворих на НАСГ із фіброзом печінки (42 випадки) середній рівень 25-гідроксивітаміну D також був нижче, ніж у всіх осіб з НАЖХП/НАСГ, особливо при вираженому фіброзі F3-F4, хоча ця різниця також не досягала вірогідних значень. З даних табл. 3 можна побачити, що нормальний статус вітаміну D спостерігався тільки в 42 хворих із НАЖХП/НАСГ (35 %), у той час як зниження рівня вітаміну D у сироватці крові спостерігали в

більшості пацієнтів (78 хворих, 65 %; $P < 0,005$) у вигляді його недостатності або дефіциту — у 66 (55 %) і 12 (10 %) хворих відповідно.

У більшості пацієнтів з НАСГ і фіброзом печінки (33 з 42 хворих, 78,6 %) також виявлялися недостатність або дефіцит вітаміну D, частота виявлення яких збільшувалась у міру зростання тяжкості фіброзу від F1 до F4.

Отже, відповідно до отриманих результатів, була виявлена обернена кореляція між рівнем сироваткового 25(OH)D і наявністю НАЖХП/НАСГ і фіброзу печінки. Тобто вищі рівні 25(OH)D були чітко пов'язані зі зниженням ризику НАЖХП/НАСГ і фіброзу печінки.

Обговорення

Попередні висновки щодо зв'язку між рівнями 25(OH)D і НАЖХП були неоднозначні. Метааналіз, що включав 17 перехресних досліджень і досліджень «випадок — контроль», опублікованих до 2013 року, показав,

Таблиця 1. Базова характеристика обстежених хворих з НАЖХП/НАСГ

Базові характеристики	1-ша група, n = 72	2-га група, n = 48	Контроль, n = 30
Стать (жін/чол)	43/29	35/13	15/15
Вік (років)	$49,1 \pm 11,0$	$48,4 \pm 11,2$	$38,1 \pm 13,2$
ЦД2, n (%)	40 (55,6)	28 (58,3)	—
Ожиріння, n (%)	42 (58,3)	30 (57,7)	—
Індекс маси тіла, кг/м ²	$30,9 \pm 2,8$	$33,5 \pm 2,9$	$25,1 \pm 2,8$
АлАт, ммоль/л	$38,00 \pm 0,40$	$72,60 \pm 0,60^*$	$32,6 \pm 0,38$
АсАт, ммоль/л	$36,10 \pm 0,40$	$63,10 \pm 0,70^*$	$35,2 \pm 0,72$
Лужна фосфатаза, ммоль/л	$72,2 \pm 8,4^{**}$	$102,4 \pm 10,4^*$	$52,2 \pm 4,8$
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,6^{**}$	$5,2 \pm 0,4$
Тригліцериди, ммоль/л	$3,20 \pm 0,21^{**}$	$3,5 \pm 0,3^{**}$	$2,50 \pm 0,26$
25(OH)D, нг/мл	$27,1 \pm 2,2^{**}$	$24,3 \pm 3,0^*$	$52,2 \pm 6,8$
Краніокаудальний розмір правої частки печінки, см	$15,2 \pm 1,4$	$16,8 \pm 1,6^{**}$	$13,1 \pm 1,1$
Вираженість стеатозу	$1,88 \pm 0,18^{**}$	$2,00 \pm 0,21^{**}$	$1,28 \pm 0,22$
Жорсткість печінки, кПа	$6,2 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,7^*$	$5,8 \pm 0,9$

Примітки: * — $P < 0,01$ між 1-ю і 2-ю групами; ** — $P < 0,01$ порівняно з контролем.

Таблиця 2. Рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D у хворих на НАЖХП

Показник	Кількість хворих, n (%)	Рівень 25(OH)D, нг/мл
Усі хворі на НАЖХП	120	$25,7 \pm 2,6^*$
Простий стеатоз	72 (60)	$27,1 \pm 2,2^*$
НАСГ	48 (40)	$24,3 \pm 3,0^*$
НАСГ із фіброзом печінки	42 (100)	$24,1 \pm 2,9^*$
F1	16 (38,1)	$23,4 \pm 2,7^*$
F2	14 (33,3)	$23,1 \pm 2,8^*$
F3	10 (25)	$22,8 \pm 2,4^*$
F4	2 (5)	$22,4 \pm 2,5^*$
Контрольна група	30 (100)	$52,2 \pm 6,8$

Примітка: * — $P < 0,01$ порівняно з контролем.

Таблиця 3. Розподіл хворих за статусом вітаміну D (норма, недостатність або дефіцит) у хворих на НАЖХП/НАСГ і фіброз печінки, n (%)

Показник	Статус вітаміну D		
	Норма, n = 42	Недостатність, n = 66	Дефіцит, n = 12
Простий стеатоз, n = 72	24 (33,3)	42 (58,3)*	6 (8,3)*
НАСГ, n = 48	18 (37,5)	24 (50)*	6 (12,5)*
Фіброз печінки, n = 42	9 (21,4)	23 (54,8)	10 (23,8)
F1, n = 16	7 (43,8)	9 (43,8)	–
F2, n = 14	2 (14,3)	8 (57,1)	4 (28,6)
F3, n = 10	–	6 (60)	4 (40)
F4, n = 2	–	–	2 (100)

Примітка: * — $P < 0,01$ порівняно з нормальним рівнем вітаміну D.

що в пацієнтів із НАЖХП рівень 25(OH)D знижений і є більша ймовірність мати дефіцит вітаміну D порівняно з тими, у кого немає НАЖХП [6].

Також було показано, що ця обернена асоціація не залежить від метаболічних характеристик [8, 9, 17–19]. Крім того, рівні 25(OH)D також були обернено пов'язані зі ступенем стеатозу і фіброзу печінки [20]. Однак корейське дослідження «випадок — контроль» показало, що рівні 25(OH)D у 409 хворих з НАЖХП і 803 осіб контрольної групи без НАЖХП суттєво не відрізнялись [10]. У дослідженні, у якому було 4614 пацієнтів з НАЖХП і 4568 осіб контролю східноазійського походження, генетично прогнозовані рівні 25(OH)D також не були пов'язані з ризиком розвитку НАЖХП [16].

Навпаки, наше відкрите дослідження виявило обернений зв'язок рівня 25(OH)D з ризиком розвитку НАЖХП та її прогресування у НАСГ із фіброзом печінки. Цю розбіжність можна пояснити етнічними особливостями асоціації між 25(OH)D і НАЖХП. Так, у багатоетнічному дослідженні хворих з атеросклерозом, що включило 3484 учасників, обернений зв'язок між рівнями 25(OH)D і НАЖХП спостерігали в корінних європейців, але не в американців китайського або африканського походження та іспанців [17]. Відсутність встановленого нами зв'язку серед неєвропейців у цьому та інших дослідженнях може бути викликана недостатньою потужністю або такими неспостережуваними незрозумілими ефектами, як обернена асоціація, принаймні в азіатських популяціях [6]. Інші можливі причини, що пояснюють розбіжність результатів, можуть бути пов'язані з невеликою кількістю хворих, відсутністю гістологічної верифікації НАСГ і фіброзу, а також різними характеристиками популяції (наприклад, поширеність дефіциту вітаміну D).

Отримані нами дані можуть частково підтримувати захисну роль високих рівнів 25(OH)D при захворюваннях печінки, зокрема при НАЖХП [21]. Крім того, вітамін D впливає на імунну модуляцію, диференціацію і проліферацію клітин, а також на запальну реакцію і може впливати на ризик НАЖХП через ці шляхи [22].

Експериментальне дослідження показало, що дефіцит вітаміну D був пов'язаний зі збільшенням стеатозу печінки, лобулярним запаленням і показником активності НАЖХП у щурів [23]. Виявляється, що вітамін D також пов'язаний з активізацією запальних процесів та

окисного стресу в печінці з подальшим впливом на адипонектин, лептин, резистин, фактор некрозу пухлини і інтерлейкін-6 [23, 25–27]. Крім того, вітамін D може впливати на мікробіом кишечника та жовчні кислоти, тим самим також впливаючи на ризик НАЖХП [24, 28]. Дослідження виявило обернений зв'язок рівня 25(OH)D з ризиком розвитку та прогресування НАЖХП/НАСГ у європейців.

Висновки

У відкритому дослідженні виявлено обернений зв'язок між рівнем 25(OH)D і ризиком розвитку й прогресування НАЖХП.

Вітамін D, будучи модифікуючим фактором, може відігравати певну роль у профілактиці НАЖХП.

Причинний вплив НАЖХП на зниження рівня 25(OH)D потребує додаткового вивчення.

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

Внесок авторів. Ткач С.М. — концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту; Паньків В.І. — написання тексту, редагування; Дорофєєв А.Е. — збір та опрацювання матеріалу, редагування.

Список літератури

- Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May. 158(7). 1851–1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061595.
- Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021 Jun 5. 397(10290). 2212–2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
- Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2010 Sep 30. 363(14). 1341–50. doi: 10.1056/NEJMra0912063. PMID: 20879883.
- Younossi Z., Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*. 2016 Jun. 150(8). 1778–85. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.005. Epub 2016 Mar 12. PMID: 26980624.
- Eliades M., Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J. Gastroenterol.* 2015 Feb 14. 21(6).

- 1718-27. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1718. PMID: 25684936; PMCID: PMC4323447.
6. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N., Lazo M., Brancati F.L., Potter J.J. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013 Aug. 38(3). 246-54. doi: 10.1111/apt.12377. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23786213.
7. Zhai H.L., Wang N.J., Han B., Li Q., Chen Y., Zhu C.F. et al. Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: a cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *Br. J. Nutr.* 2016 Apr. 115(8). 1352-9. doi: 10.1017/S0007114516000386. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26888280.
8. Liu T., Xu L., Chen F.H., Zhou Y.B. Association of serum vitamin D level and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Feb. 32(2). 140-147. doi: 10.1097/MEG.0000000000001486. PMID: 31895886.
9. Hao Y.P., Ma X.J., Luo Y.Q., Ni J., Dou J.X., Hu Y.Q. et al. Serum vitamin D is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese males with normal weight and liver enzymes. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014 Sep. 35(9). 1150-6. doi: 10.1038/aps.2014.48. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25087999; PMCID: PMC4155526.
10. Ha Y., Hwang S.G., Rim K.S. The Association between Vitamin D Insufficiency and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Nutrients.* 2017 Jul 27. 9(8). 806. doi: 10.3390/nu9080806. PMID: 28749418; PMCID: PMC5579600.
11. Della Corte C., Carpino G., De Vito R., De Stefanis C., Alisi A., Cianfarani S., Overi D. et al. Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. *PLoS One.* 2016 Dec 15. 11(12). e0168216. doi: 10.1371/journal.pone.0168216. PMID: 27977757; PMCID: PMC5158039.
12. Sharifi N., Amani R., Hajiani E., Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine.* 2014 Sep. 47(1). 70-80. doi: 10.1007/s12020-014-0336-5. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24968737.
13. Lorzvand Amiri H., Agah S., Tolouei Azar J., Hosseini S., Shidfar F., Mousavi S.N. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin. Nutr.* 2017 Dec. 36(6). 1490-1497. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.020. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27720403.
14. Barchetta I., Del Ben M., Angelico F., Di Martino M., Fraioli A., La Torre G. et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2016 Jun 29. 14. 92. doi: 10.1186/s12916-016-0638-y. PMID: 27353492; PMCID: PMC4926287.
15. Rees J.M.B., Foley C.N., Burgess S. Factorial Mendelian randomization: using genetic variants to assess interactions. *Int. J. Epidemiol.* 2020 Aug 1. 49(4). 1147-1158. doi: 10.1093/ije/dy161. PMID: 31369124; PMCID: PMC7750987.
16. Wang N., Chen C., Zhao L., Chen Y., Han B., Xia F., Cheng J., Li Q., Lu Y. Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Bi-directional Mendelian Randomization Analysis. *EBioMedicine.* 2018 Feb. 28. 187-193. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.027. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29339098; PMCID: PMC5835542.
17. El Khoudary S.R., Samargandy S., Zeb I., Foster T., de Boer I.H., Li D., Budoff M.J. Serum 25-hydroxyvitamin-D and non-alcoholic fatty liver disease: Does race/ethnicity matter? Findings from the MESA cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020 Jan 3. 30(1). 114-122. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.004. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31761548; PMCID: PMC6934905.
18. Seo J.A., Eun C.R., Cho H., Lee S.K., Yoo H.J., Kim S.G. et al. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One.* 2013 Oct 9. 8(10). e75197. doi: 10.1371/journal.pone.0075197. PMID: 24130687; PMCID: PMC3793981.
19. Manco M., Ciampalini P., Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010 Jun. 51(6). 2229; author reply 2230. doi: 10.1002/hep.23724. PMID: 20513013.
20. Kim H.S., Rotundo L., Kothari N., Kim S.H., Prysopoulos N. Vitamin D Is Associated with Severity and Mortality of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A US Population-based Study. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017 Sep 28. 5(3). 185-192. doi: 10.14218/JCTH.2017.00025. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28936398; PMCID: PMC5606963.
21. Skaaby T., Husemoen L.L., Borglykke A., Jørgensen T., Thuesen B.H., Pisinger C., Schmidt L.E., Linneberg A. Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study. *Endocrine.* 2014 Sep. 47(1). 213-20. doi: 10.1007/s12020-013-0107-8. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24272594.
22. Izadi A., Aliasghari F., Gargari B.P., Ebrahimi S. Strong association between serum Vitamin D and Vaspin Levels, AIP, VAI and liver enzymes in NAFLD patients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2020 Jan. 90(1-2). 59-66. doi: 10.1024/0300-9831/a000443. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30932788.
23. Guo X.F., Wang C., Yang T., Li S., Li K.L., Li D. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020 Sep 23. 11(9). 7389-7399. doi: 10.1039/d0fo01095b. PMID: 32966467.
24. Kwok R.M., Torres D.M., Harrison S.A. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology.* 2013 Sep. 58(3). 1166-74. doi: 10.1002/hep.26390. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23504808.
25. Roth C.L., Elfers C.T., Figlewicz D.P., Melhorn S.J., Morton G.J., Hoofnagle A. et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology.* 2012 Apr. 55(4). 1103-11. doi: 10.1002/hep.24737. Epub 2012 Feb 15. PMID: 21994008.
26. Vaidya A., Williams J.S., Forman J.P. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jan. 20(1). 186-91. doi: 10.1038/oby.2011.210. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21760630; PMCID: PMC3461263.
27. Sharifi N., Amani R. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A critical and systematic review of clinical trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019. 59(4). 693-703. doi: 10.1080/10408398.2017.1389693. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29035092.
28. Tkach S., Pankiv V., Pankiv I. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(2). 109-117. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156>

Отримано/Received 26.01.2023

Рецензовано/Revised 15.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

Information about authors

Sergii Tkach, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Research Fellow, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

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

Dorofeyev Andrey, MD, DSc, Professor, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8733>

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. S.M. Tkach — research concept and design, collection and processing of material, writing the text; V.I. Pankiv — writing the text, editing; A.E. Dorofeyev — collection and processing of material, editing.

S.M. Tkach^{1,2}, V.I. Pankiv¹, A.E. Dorofeyev²

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

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Background. Today, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a very common condition that affects ~ 25 % of the world's population. The prevalence of NAFLD is expected to increase further in the coming years due to the obesity pandemic, rising incidence of diabetes and other factors. The search for modifiable risk factors for NAFLD is relevant and urgent to prevent the spread, morbidity and progression of this disease. Recent studies have shown that vitamin D may be a risk factor, which, due to its pleiotropic effects, modulates liver inflammation and fibrogenesis and can improve the liver response to insulin. But there is no definitive opinion on the relationship between vitamin D level and the risk of NAFLD. The purpose of the study was to investigate the serum level of 25(OH)D in patients with NAFLD and to establish its possible relationship with the development and progression of this disease. **Materials and methods.** A total of 120 patients (78 women, 42 men) with a diagnosis of NAFLD aged 18 to 60 years were examined. The diagnosis of NAFLD was made based on multimodal ultrasound with steatometry and elastography, increased transaminases in 2 or more measurements, the presence of risk factors such as type 2 diabetes mellitus and/or obesity. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency was considered at its serum level ≥ 20

and < 30 ng/ml, and deficiency at < 20 ng/ml. **Results.** The mean level of 25-hydroxyvitamin D (25.7 ± 2.6 ng/ml) in all patients with NAFLD was significantly and reliably lower than in the control group (52.2 ± 6.8 ng/ml, $P < 0.01$), and in people with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), it was lower than in those with simple steatosis (24.3 ± 3.0 vs. 27.1 ± 2.2), although the difference was non-significant ($P > 0.05$). In patients with NASH and liver fibrosis, the mean level of 25-hydroxyvitamin D was also lower than in all patients with NAFLD/NASH, especially in severe F3–4 fibrosis, although this difference was also non-significant. Normal vitamin D status was observed in only 42 (35 %) patients with NAFLD/NASH, while most people (78 patients, 65 %; $P < 0.005$) had a decrease in serum vitamin D levels in the form of its insufficiency or deficiency: 66 (55 %) and 12 individuals (10 %), respectively. **Conclusions.** An open-label study found an inverse relationship between 25(OH)D levels and the risk of NAFLD development and progression. Because vitamin D is considered a modifiable risk factor for NAFLD, this finding may be of clinical significance due to the possible preventive effect of vitamin D in this disease.

Keywords: vitamin D deficiency; non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis

Дроник І.С., Дутка Р.Я., Чмир Н.В., Пшик Р.С., Фаліон Р.І.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Зміни рівня кортизолу під впливом фізичного навантаження у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та у практично здорових осіб

Резюме. Актуальність. На сьогодні існують труднощі із профілактикою і діагностикою ранніх стадій артеріальної гіпертензії, особливо серед активних і працездатних молодих людей. Серед факторів, які потенціюють підвищення артеріального тиску, одним із найважливіших є хронічний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві. **Мета дослідження:** визначити та порівняти вміст кортизолу крові та малонового діальдегіду плазми у здорових осіб та пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії до та після дозованого фізичного навантаження. **Матеріали та методи.** 30 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії та 10 практично здорових осіб. Обстежувані особи виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню організмом. Тривалість навантаження дорівнювала 5 хв на кожному ступені з трихвилинним відпочинком між ними. Забір крові з ліктьової вени проводився перед велоергометриєю та через 5 хвилин після неї. У пацієнтів до та після фізичного навантаження визначали вміст кортизолу крові та малонового діальдегіду плазми. **Результати.** Відзначається вірогідне збільшення вмісту кортизолу після навантаження у здорових осіб на тлі деякого зменшення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Висловлено припущення, що оскільки в осіб з підвищеним артеріальним тиском уже підвищений вихідний рівень кортизолу, то в них підвищений поріг стресової чутливості до фізичного навантаження. Субмаксимальне велоергометричне навантаження не призводить до підвищення рівня кортизолу крові в осіб з артеріальною гіпертензією. **Висновки.** Фоновий вищий рівень кортизолу в осіб з артеріальною гіпертензією не зростає під впливом субмаксимального дозованого фізичного навантаження. Підвищення рівня малонового діальдегіду можна вважати маркером ступеня стресу для оцінки потужності фізичного навантаження. З огляду на вищевикладене можна констатувати, що активація симпатoadреналової системи під впливом емоційного стресу призводить до збільшення рівня АТ. Наявна достатня кількість свідчень, що психоемоційне навантаження є причиною артеріальної гіпертензії «білого халата» та артеріальної гіпертензії «на робочому місці».

Ключові слова: кортизол; малоновий діальдегід; фізичне навантаження; артеріальна гіпертензія

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є патогенетичним фактором великої кількості серцево-судинних захворювань (ССЗ) та причин передчасної смерті та продовжує залишатися однією з основних проблем сучасної медицини. На сьогодні існують труднощі із профілактикою і діагностикою ранніх стадій АГ, особливо серед молодих людей. Це зумовлене у тому числі й існуванням факторів навколишнього середовища, що потенціюють підвищення

артеріального тиску (АТ). Серед цих факторів одним із найважливіших є хронічний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві [1]. Варто відзначити, що стресового впливу зазнає та частина населення, яка є найбільш активною і працездатною [2, 3].

Відомо, що стрес може призводити до транзиторного підвищення АТ [4, 5], але питання, чи може гострий стресорний подразник достатньої сили призвести до постійно підвищеного АТ (тобто до АГ), ще залиша-

ється предметом дискусій [6]. Не вивчено достатньо, якої саме природи подразник має бути, як довго він має діяти, щоб призвести до значних наслідків, як визначити саме його зв'язок із підвищенням АТ або ж як оцінити кількісно його силу [7, 8]. При цьому більшість дослідників погоджуються, що виникнення АГ «білого халата» й АГ «на робочому місці» пов'язане з активацією симпатичної нервової системи.

Стрес — це реакція організму на ситуації, у яких потрібна швидка мобілізація всіх захисних сил організму. Розрізняють позитивну (еустрес) і негативну (дистрес) форми стресу. Залежно від характеру фактора, який його спричинив, стрес може бути нервово-психічним, фізичним, тепловим, холодним тощо. Незалежно від причини зміни в організмі під впливом стресу мають такі ознаки: активуються симпатoadреналова і ренін-ангіотензинова системи [1].

Термін «стрес-індукована АГ» означає гостре, транзиторне й лабільне підвищення АТ під впливом психосоціальних факторів. Вона може виникати і в людей із нормальним АТ, і в тих, хто страждає від АГ. Найбільш відомими варіантами такої АГ є АГ «білого халата» і АГ «на робочому місці». Невідомим залишається, до якої категорії слід відносити пацієнтів із цими варіантами стрес-індукованої АГ — норма або патологія. Якщо катехоламінам (норадреналіну, адреналіну) відводиться основна роль у патогенезі підвищення АТ при стресі (їх називають гормонами стресу), то незрозумілим залишається, чому в людей із панічними розладами (класична модель хронічного стресу), попри підвищений рівень норадреналіну в симпатичних нервах, не формується постійно підвищений АТ. Однозначної відповіді на ці запитання немає. Одним з можливих пояснень може бути високий рівень складності механізмів формування АГ і методологічні проблеми [9, 10].

Було проведено дослідження стану пацієнтів із резистентною АГ, у яких не було досягнуто цільового рівня систолічного АТ. У них спостерігались вірогідно вищі показники АТ, вірогідно вищий рівень кортизолу крові, вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка, частіше відзначалося ожиріння [8]. Наш організм реагує на стрес на двох рівнях: ендокринному (гормональному) й імунному. В умовах стресу відбувається пригнічення імунної системи і пришвидшення вуглеводно-білкового метаболізму. Організм витрачає велику кількість енергії. Деякі люди під впливом стресу починають вживати більшу кількість їжі, а деякі, навпаки, втрачають апетит. На ендокринному рівні активізується викид гормонів надниркових залоз (НЗ) — кортизолу, адреналіну і норадреналіну [8].

Кортизол відповідає за адаптацію організму до стресової ситуації. Це природний глюкокортикоїдний гормон, що виробляється корою НЗ. Кортизол синтезується організмом з холестерину, що надходить в організм у складі ліпопротеїнів низької щільності або синтезується в клітинах з ацетил-коензиму А [11]. Кортизол називають гормоном стресу, проте він виконує безліч функцій: регулює обмін речовин в організмі і впливає на серцево-судинну систему. У разі підвищення рівня кортизолу під час стресу прискорюється серцебиття, м'язи приходять у тонус, підвищується АТ і рівень глюкози

в крові. Крім того, порушується сон і виникає відчуття постійної тривоги [12].

Тиобарбітурова кислота (ТБК) є пізнім метаболітом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), її концентрація є ефективним маркером ПОЛ і непрямим показником активності вільнорадикальних форм кисню. Основний компонент цих метаболітів — малоновий діальдегід (МДА). Окрім ланцюгової реакції ПОЛ, виявлено ще два джерела синтезу МДА: реакція синтезу простагландинів з арахідонової кислоти за циклооксигеназним шляхом та з неліпідних речовин, деяких вуглеводів і амінокислот. Багато досліджень вказують на підвищений уміст як первинних, так і кінцевих продуктів ПОЛ у плазмі крові осіб після фізичних навантажень [13, 14]. Змагання з подолання перешкод викликали збільшення вмісту МДА в плазмі крові, при цьому концентрація ТБК-активних речовин після навантажень зменшувалася до вихідного рівня лише за 24 год. Натомість інші автори спостерігали зменшення рівня МДА одразу ж після навантажень [15, 16].

Мета роботи: визначити та порівняти вміст кортизолу крові та малонового діальдегіду плазми у здорових осіб та пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії до та після дозованого фізичного навантаження.

Матеріали та методи

Обстежено 30 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії та 10 практично здорових осіб.

Обстежувані особи виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню (МСК) організмом. Тривалість навантаження дорівнювала 5 хв на кожному ступені з трихвилинним відпочинком між ними. Забір крові з ліктьової вени проводився перед велоергометриєю та через 5 хв після неї. У пацієнтів до та після фізичного навантаження визначали вміст кортизолу крові та МДА плазми. Концентрацію МДА визначали за інтенсивністю забарвлення, що утворилося в ході реакції МДА і ТБК (оптичну щільність визначали на довжині хвилі 535 нм на спектрофотометрі). Уміст кортизолу у сироватці крові визначали методом ELISA за допомогою аналізатора Cobas 6000 і тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (номер державної реєстрації 0120U105733).

Висновок комісії з біоетики — протокол № 2 засідання комісії з питань наукових досліджень ЛНМУ від 20.02.23 р.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel та Statistica. Оцінка вірогідності різниці між групами, що порівнювалися, здійснювалася за допомогою парного критерію Стьюдента і критерію Вілкоксона. Статистично вірогідною різницю вважали за умов $p < 0,05$. Вираховували середнє значення величин (M) та стандартну помилку (m).

Результати

Контрольна та дослідна групи були порівнянні між собою за віком, масою тіла, ростом та індексом маси тіла (ІМТ) (табл. 1). У пацієнтів обох груп відзначена надлишкова маса тіла (ІМТ > 25,0 кг/м²).

У рамках дослідження нами було проаналізовано вміст кортизолу крові та МДА плазми у пацієнтів контрольної та дослідної груп до та після фізичного навантаження. Виявлено вірогідну різницю між певними показниками до і після фізичного навантаження в межах

контрольної групи та показниками в аналогічний період між контрольною і дослідною групами (табл. 2).

З'ясовано наявність вірогідної різниці ($p < 0,05$) між рівнями МДА та кортизолу до (рис. 1) і після (рис. 2) фізичного навантаження між пацієнтами контрольної та дослідної груп, які були вищими у пацієнтів дослідної групи.

Встановлено вірогідні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями кортизолу і МДА пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження (рис. 3). При цьому у

Таблиця 1. Загальна характеристика груп дослідження

Ознака	Контрольна група	Дослідна група	P
Вік, роки	43,60 ± 1,98	43,26 ± 1,07	> 0,05
Маса тіла, кг	80,60 ± 5,45	88,94 ± 4,53	> 0,05
Ріст, см	170,70 ± 3,20	173,35 ± 2,48	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	27,38 ± 4,05	29,66 ± 5,43	> 0,05

Таблиця 2. Показники пацієнтів контрольної і дослідної груп до та після фізичного навантаження

Показники	Контрольна група		Дослідна група	
	До	Після	До	Після
МДА, мкмоль/л	34,23 ± 4,90	36,13 ± 3,80	41,86 ± 3,32	40,96 ± 3,20
Кортизол, мкг/дл	9,01 ± 0,80	10,84 ± 2,00	11,75 ± 1,44	11,49 ± 1,30

Примітка: наявна вірогідна різниця ($p < 0,05$) між показниками до і після фізичного навантаження в межах групи.

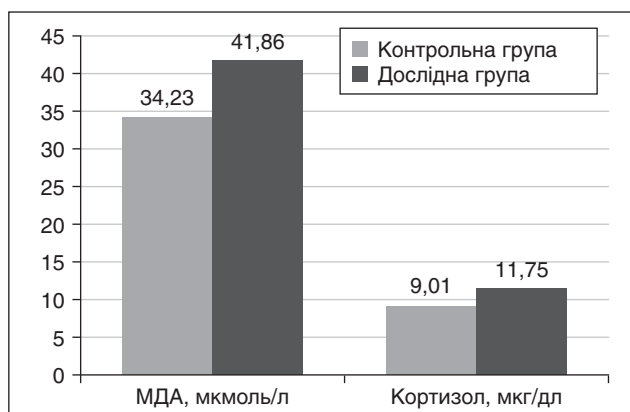


Рисунок 1. Показники у пацієнтів контрольної та дослідної групи до фізичного навантаження

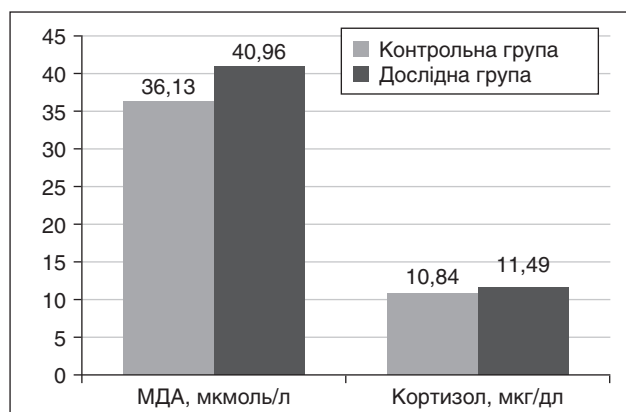


Рисунок 2. Показники у пацієнтів контрольної та дослідної групи після фізичного навантаження

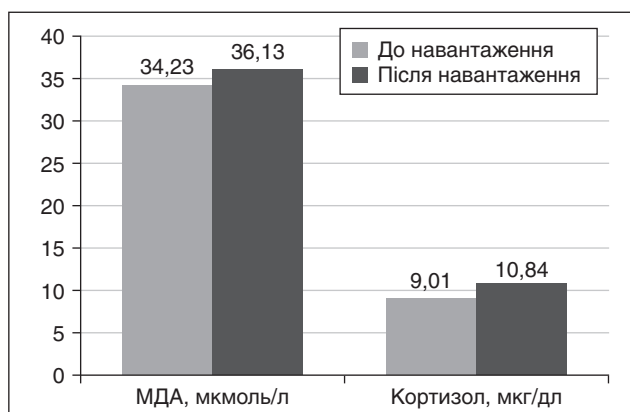


Рисунок 3. Зміна показників у пацієнтів контрольної групи під впливом фізичного навантаження

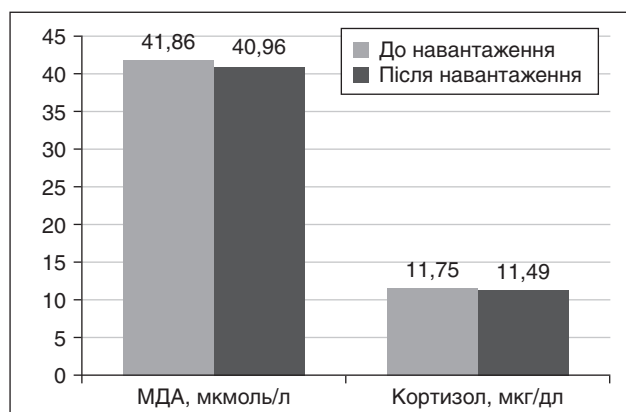


Рисунок 4. Зміна показників у пацієнтів дослідної групи під впливом фізичного навантаження

Таблиця 3. Динаміка (%) біохімічних показників венозної крові у пацієнтів контрольної та дослідної групи після фізичного навантаження

Показники	Контрольна група	Дослідна група
МДА, мкмоль/л	+5,90	-0,90
Кортизол у сироватці крові, мкг/дл	+1,83	-0,26

Примітка: наявна вірогідна різниця ($p < 0,05$) між показниками до і після фізичного навантаження в межах групи.

здорових осіб рівень обох показників після велоергометричного навантаження вірогідно зріс порівняно із вихідним.

Натомість у пацієнтів контрольної групи (хворих на АГ) (рис. 4) рівень МДА, як і кортизолу, після велоергометричного навантаження дещо знизився.

Рівень МДА у контрольній групі після фізичного навантаження зріс на 19,52 %, проте у дослідній групі знизився на 2,15 %. Подібна тенденція спостерігалась у випадку кортизолу сироватки крові: у контрольній групі його рівень зріс на 20,31 %, тоді як у дослідній групі знизився на 2,21 % (табл. 3).

Оскільки негайною відповіддю на велоергометрію є зміни рівня МДА, можна припустити, що саме він бере участь у формуванні первинної компенсаторної реакції у відповідь на фізичне напруження як в осіб з АГ, так і в практично здорових осіб.

Таким чином, визначення МДА дає можливість оцінити ступінь стресу, який впливає на організм людини. При цьому підвищення рівня МДА більшою мірою спостерігається у здорових осіб, ніж у пацієнтів з АГ.

Обговорення

Інтенсифікація процесів ПОЛ у пацієнтів з АГ розглядається як надзвичайно важливий механізм ініціації і прогресування захворювання у його ранньому періоді. У пацієнтів з АГ II–III стадії при тривалому перебігу захворювання, незважаючи на антигіпертензивну терапію, спостерігаються ознаки активації вільнорадикальних реакцій різного ступеня вираженості. Чіткі ознаки окисного стресу виявлені у 30 % випадків при тривалому перебігу АГ, у 30,9 % — помірні ознаки активації вільнорадикальних окисних процесів, у 19,6 % досліджених проявляються початкові ознаки окисного стресу і лише у 20 % не вдалося виявити інтенсифікації реакцій вільнорадикального окиснення [17, 18].

Кортизол посилює процеси пероксидації ліпідів і пригнічує функціонування системи антиоксидантного захисту [19]. Для оцінки адаптаційних процесів організму, виявлення дефектів, які призводять до розвитку різних патологічних процесів, включно з АГ, доцільно застосовувати фізичне навантаження (велоергометрію) [20]. Раннє виявлення резистентної АГ, своєчасна агресивна терапія можуть зменшити як серцево-судинну захворюваність, так і смертність [21, 22].

На сучасному етапі виділяють два типи АГ: Н-тип — АГ, пов'язана з підвищенням рівня гомоцистеїну, і С-тип АГ, при якому визначається підвищений рівень кортизолу крові [20]. С-тип гіпертензії найчастіше трапляється в молодому віці й сприяє розвитку ран-

ніх гострих інфарктів міокарда, інсультів, гострої або хронічної серцевої недостатності, раптової серцевої смерті [23].

С-тип АГ є результатом багатьох факторів, які пов'язані з нездоровим способом життя і включають ожиріння, синдром обструктивного апное сну, паління. Він діагностується за анамнезом життя пацієнта, його способом життя і рівнем кортизолу в крові, слині, сечі, волоссі [24]. Було проведено дослідження рівня кортизолу до та після фізичного навантаження (човниковий біг) серед дітей. Відзначено, що в групі дітей, у якій вихідний рівень кортизолу був вищим, спостерігалось менш виражене його підвищення після фізичного навантаження. Дітей цієї групи було віднесено до групи ризику щодо розвитку в них АГ у майбутньому [25].

Проведене дослідження щодо визначення рівня кортизолу впродовж доби в осіб з АГ. Найтісніший корелятивний зв'язок спостерігався між добовим рівнем кортизолу і рівнем АТ в осіб віком понад 50 років [19]. Для боротьби з С-типом АГ важливим залишається коригувати спосіб життя ще з дитячого й молодого віку, дотримуватися здорового харчування, виховання фізичної культури, що приведе до зменшення ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності [1, 25].

Результати багатьох досліджень протягом останніх років демонструють, що, можливо, ступінь і тривалість саме стресорної активації цієї системи, які, у свою чергу, залежать від багатьох інших факторів (умов навколишнього середовища, генетичної і конституційної схильності, індивідуальних особливостей психічної реакції, наявності супутніх захворювань або метаболічних розладів), пов'язані з виникненням АГ [22, 23].

Наявна достатня кількість свідчень, що психоемоційне навантаження є причиною АГ «білого халата» та АГ «на робочому місці». Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні цих показників на різних категоріях пацієнтів під впливом фізичних навантажень різного ступеня інтенсивності. Окрім того, цікавим залишається визначення ролі стресу в перебігу АГ, розвитку її ускладнень і можливість їх ранньої діагностики та профілактики. Ці питання не були предметом даної статті й будуть, можливо, розглядатися в майбутньому.

Висновки

Фоновий вищий рівень кортизолу в осіб з артеріальною гіпертензією не зростає під впливом субмаксимального дозованого фізичного навантаження. Найшвидше на велоергометричне навантаження реагує МДА (підвищується) на тлі незначного зниження вмісту кортизолу у хворих з гіпертонічною хворобою II стадії.

Підвищення рівня МДА можна вважати маркером ступеня стресу для оцінки потужності фізичного навантаження. З огляду на вищевикладене можна констатувати, що активація симпатоадреналової системи під впливом емоційного стресу призводить до збільшення рівня АТ.

Обмеження дослідження. Дослідження було одноцентровим.

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

Інформація про фінансування. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Інформація про внесок кожного автора. Дроник І.С. — залучення пацієнтів у дослідження, створення електронної бази даних пацієнтів, обробка клінічних даних, аналіз отриманих даних, написання тексту; Дутка Р.Я. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Чмир Н.В., Пишк Р.С., Фаліон Р.І. — залучення пацієнтів у дослідження, пошук і аналіз літератури.

Список літератури

- Sirenko Y., Radchenko G., Rekovets O. Stress and hypertension: C and H type of hypertension and causes of resistance. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(5). 251-264. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1183> (in Ukrainian).
- Precone V., Krasi G., Guerri G., Stupia L., Romeo F., Perrone M., Marinelli C., et al. Monogenic hypertension. *Acta Biomed*. 2019 Sep 30. 90(10-S). 50-52. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8759. PMID: 31577254; PMCID: PMC7233634.
- Bochar O.M., Sklyarova H.Y., Abrahamovych K.Y., Hromnats'ka N.M., Bochar V.T., Sklyarov E.Y. Metabolic syndrome, overweight, hyperleptinemia in children and adults. *Wiad Lek*. 2021. 74(2). 313-316. PMID: 33813493.
- Wirix A.J., Kaspers P.J., Nauta J., Chinapaw M.J., Kist-van Holthe J.E. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. *Obes. Rev*. 2015 Oct. 16(10). 831-42. doi: 10.1111/obr.12305. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26098701.
- Karlsson L., Wallensteen L., Nordenström A., Krmar R.T., Lajic S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adults Prenatally Exposed to Dexamethasone Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022 May 17. 107(6). e2481-e2487. doi: 10.1210/clinem/dgac081. PMID: 35148399; PMCID: PMC9113802.
- Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Res*. 2017 Jun. 39(6). 573-580. doi: 10.1080/01616412.2017.1317904. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28415916.
- Elsaid N., Saied A., Kandil H., Soliman A., Taher F., Hadi M., Giridharan G., et al. Impact of stress and hypertension on the cerebrovasculature. *Front Biosci. (Landmark Ed)*. 2021 Dec 30. 26(12). 1643-1652. doi: 10.52586/5057. PMID: 34994178.
- Khandelwal P., Deinum J. Monogenic forms of low-renin hypertension: clinical and molecular insights. *Pediatr. Nephrol*. 2022 Jul. 37(7). 1495-1509. doi: 10.1007/s00467-021-05246-x. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34414500.
- Merrigan J.J., Tufano J.J., Jones M.T. Potentiating Effects of Accentuated Eccentric Loading Are Dependent Upon Relative Strength. *J. Strength Cond. Res*. 2021 May 1. 35(5). 1208-1216. doi: 10.1519/JSC.0000000000004010. PMID: 33651736.
- Merrigan J.J., Tufano J.J., Falzone M., Jones M.T. Effectiveness of Accentuated Eccentric Loading: Contingent on Concentric Load. *Int. J. Sports Physiol. Perform*. 2021 Jan 1. 16(1). 66-72. doi: 10.1123/ijspp.2019-0769. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33186894.
- Wirix A.J., Finken M.J., von Rosenstiel-Jadoul I.A., Heijboer A.C., Nauta J., Groothoff J.W., Chinapaw M.J., Kist-van Holthe J.E. Is There an Association Between Cortisol and Hypertension in Overweight or Obese Children? *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2017 Dec 15. 9(4). 344-349. doi: 10.4274/jcrpe.4802. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28720554; PMCID: PMC5785641.
- Haddad C., Courand P.Y., Berge C., Harbaoui B., Lantelme P. Impact of cortisol on blood pressure and hypertension-mediated organ damage in hypertensive patients. *J. Hypertens*. 2021 Jul 1. 39(7). 1412-1420. doi: 10.1097/HJH.0000000000002801. PMID: 33534343.
- Merrigan J.J., Jones M.T., Malecek J., Padecky J., Omcirik D., Xu N., et al. Comparison of Traditional and Rest-Redistribution Sets on Indirect Markers of Muscle Damage Following Eccentric Exercise. *J. Strength Cond. Res*. 2022 Jul 1. 36(7). 1810-1818. doi: 10.1519/JSC.0000000000003740. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33021579.
- Mike J.N., Cole N., Herrera C., VanDusseldorp T., Krautz L., Kerksick C.M. The Effects of Eccentric Contraction Duration on Muscle Strength, Power Production, Vertical Jump, and Soreness. *J. Strength Cond. Res*. 2017 Mar. 31(3). 773-786. doi: 10.1519/JSC.0000000000001675. PMID: 27787464.
- Douglas J., Pearson S., Ross A., McGuigan M. Effects of Accentuated Eccentric Loading on Muscle Properties, Strength, Power, and Speed in Resistance-Trained Rugby Players. *J. Strength Cond. Res*. 2018 Oct. 32(10). 2750-2761. doi: 10.1519/JSC.0000000000002772. PMID: 30113915.
- Stone J.D., Merrigan J.J., Ramadan J., Brown R.S., Cheng G.T., Hornsby W.G., Smith H., et al. Simplifying External Load Data in NCAA Division-I Men's Basketball Competitions: A Principal Component Analysis. *Front Sports Act Living*. 2022 Feb 16. 4. 795897. doi: 10.3389/fspor.2022.795897. PMID: 35252854; PMCID: PMC8888863.
- Camargos A.C.R., Figueiredo P.H.S., da Fonseca S.F., de Matos M.A., Oliveira K.S.C., Neves C.D.C., Leite H.R., et al. Cortisol secretion pattern in overweight/obese and normal-weight infants: a cross-sectional study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2020 Feb 25. 33(2). 241-246. doi: 10.1515/jpem-2019-0273. PMID: 31934878.
- Camargos A.C.R., Figueiredo P.H.S., da Fonseca S.F., de Matos M.A., Oliveira K.S.C., Neves C.D.C., et al. Cortisol secretion pattern in overweight/obese and normal-weight infants: a cross-sectional study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2020 Feb 25. 33(2). 241-246. doi: 10.1515/jpem-2019-0273. PMID: 31934878.
- Martens A., Duran B., Vanbesien J., Verheyden S., Rutteman B., Staels W., Anckaert E., et al. Clinical and biological correlates of morning serum cortisol in children and adolescents with overweight and obesity. *PLoS One*. 2021 Oct 20. 16(10). e0258653. doi: 10.1371/journal.pone.0258653. PMID: 34669746; PMCID: PMC8528324.
- Kim H.T., Jin E., Lee M.H. Portable Chemiluminescence-Based Lateral Flow Assay Platform for the Detection of Cortisol in Human Serum. *Biosensors (Basel)*. 2021 Jun 10. 11(6). 191. doi: 10.3390/bios11060191. PMID: 34200643; PMCID: PMC8226682.
- Chu L., Shen K., Liu P., Ye K., Wang Y., Li C., Kang X., Song Y. Increased Cortisol and Cortisone Levels in Overweight Children. *Med. Sci. Monit. Basic Res*. 2017 Feb 9. 23. 25-30. doi: 10.12659/msmbr.902707. PMID: 28179618; PMCID: PMC5314734.

22. Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., Sholokhov L., Rychkova L. Circadian Rhythm of Salivary Cortisol in Obese Adolescents With and Without Apnea: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2022 Apr 26. 10. 795635. doi: 10.3389/fped.2022.795635. PMID: 35558378; PMCID: PMC9090445.

23. Martens A., Duran B., Vanbesien J., Verheyden S., Rutteman B., Staels W., Anckaert E., et al. Clinical and biological correlates of morning serum cortisol in children and adolescents with overweight and obesity. *PLoS One.* 2021 Oct 20. 16(10). e0258653. doi: 10.1371/journal.pone.0258653. PMID: 34669746; PMCID: PMC8528324.

24. Köchli S., Botha-Le Roux S., Uys A.S., Kruger R. Cardiorespiratory Fitness, Blood Pressure and Ethnicity Are Related to

Salivary Cortisol Responses after an Exercise Test in Children: The ExAMIN Youth SA Study. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2021 Jul 26. 18(15). 7898. doi: 10.3390/ijerph18157898. PMID: 34360198; PMCID: PMC8345404.

25. Camargos A.C.R., Figueiredo P.H.S., da Fonseca S.F., de Matos M.A., Oliveira K.S.C., Neves C.D.C., Leite H.R., et al. Cortisol secretion pattern in overweight/obese and normal-weight infants: a cross-sectional study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020 Feb 25. 33(2). 241-246. doi: 10.1515/jpem-2019-0273. PMID: 31934878.

Отримано/Received 26.01.2023

Рецензовано/Revised 07.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 05.04.2023 ■

Information about authors

Dronyk I.S., MD, PhD, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-2274-4022>
 Dutka R.Ya., MD, PhD, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>
 Chmyr N.V., PhD, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>
 Pshyk R.S., PhD, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-0201-6099>
 Fallon R.I., PhD, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3438-6074>

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

Information about funding. The funding organizations had no role in writing the article or in the decision to submit the report for publication.

Authors' contribution. I.S. Dronyk — patient enrollment in the research, creation of an electronic database of patients, processing of clinical data, analysis of the obtained data, writing the text; R.Ya. Dutka — research concept and design, editing the text; N.V. Chmyr, R.S. Pshyk, R.I. Fallon — patient enrollment in the research, literature search and analysis.

I.S. Dronyk, R.Ya. Dutka, N.V. Chmyr, R.S. Pshyk, R.I. Fallon
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Changes in the cortisol level under the influence of physical exertion in patients with hypertension and in practically healthy individuals

Abstract. Background. Today, there are difficulties with the prevention and diagnosis of early stages of hypertension, especially in active and able-bodied young people. Among the factors that potentiate an increase in blood pressure, one of the components is chronic stress, which a person often faces in modern society. The purpose of study is to evaluate and compare blood cortisol and plasma malondialdehyde content in healthy individuals and in patients with stage II hypertension before and after dosed exercises. **Materials and methods.** Thirty patients with stage II hypertension and 10 practically healthy persons were examined. Subjects performed two-stage physical exercises on a bicycle ergometer with an intensity corresponding to 50 and 75 % of the appropriate maximum oxygen consumption of the body. The duration of the load was equal to 5 minutes at each stage with a three-minute rest between them. Blood was taken from the ulnar vein before cycling ergometry and 5 minutes after it. Blood cortisol and plasma malondialdehyde content were determined in patients before and after exercises. **Results.** A significant increase

in cortisol content after exercises was noted in healthy individuals against the background of some decrease in patients with hypertension. It has been suggested that since people with high blood pressure already have an elevated initial level of cortisol, their threshold of stress sensitivity to physical exertion is increased. Submaximal bicycle ergometric load does not lead to an increase in blood cortisol levels in hypertensive patients. **Conclusions.** The background higher level of cortisol in individuals with hypertension does not increase under the influence of submaximal dosed exercises. An increase in the level of malondialdehyde can be considered a marker of the degree of stress for assessing the power of physical exertion. In view of the above, it can be stated that the activation of the sympathoadrenal system under the influence of emotional stress leads to an increase in blood pressure. There is sufficient evidence that psycho-emotional stress is a cause of white-coat hypertension and hypertension in the workplace.

Keywords: cortisol; malondialdehyde; exercises; hypertension

УДК 616-056.52+616.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1273>

Букач О.П., Буздуган І.О., Волошина Л.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Вплив лікування на генетичні предиктори та якість життя хворих на ревматоїдний артрит із цукровим діабетом типу 2, артеріальною гіпертензією та ожирінням

Резюме. Актуальність. Захворювання сполучної тканини, зокрема ревматоїдний артрит (РА), характеризуються прогресуючим пошкодженням суглобів і поліморфізмом позасуглобових уражень, які впливають на якість життя (ЯЖ). Широке впровадження базисної терапії шляхом застосування хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів має позитивні соціальні наслідки, проте набутий досвід свідчить про неможливість досягнення стійкої ремісії захворювання або зниження активності автоімунного запалення на тлі їх застосування з різних причин. Однією із цих причин є наявність коморбідної патології, що потребує персоналізованого підходу до кожного пацієнта. **Мета:** дослідити якість життя пацієнтів з РА у поєднанні із цукровим діабетом типу 2 (ЦД2), артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням залежно від поліморфізму T-786C промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту. **Матеріали та методи.** Проведене лабораторне й інструментальне обстеження 110 пацієнтів на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Державного закладу «Референс-центр з молекулярно-генетичного дослідження МОЗ України». **Результати.** При оцінці ЯЖ у досліджуваних групах встановили зниження показників за всіма шкалами. Так, при РА в поєднанні з АГ та ожирінням PF була нижче в 1,73 раза, RP — в 1,97 раза, BP — в 1,44 раза, SF — в 1,46 раза, MH — в 1,26 раза, RE — в 1,66 раза, GH — в 1,35 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ізольований РА. Щодо поліморфізму T-786C гена eNOS можна стверджувати, що в носіїв CC-генотипу були знижені всі показники ЯЖ порівняно з носіями T-алелі: PF — у 2,06 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,46 раза ($p_{TC} < 0,05$); RP — у 2,0 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,87 раза ($p_{TC} < 0,05$); BP — в 1,86 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,52 раза ($p_{TC} < 0,05$); SF — в 1,55 раза і 2,07 раза ($p_{TC} < 0,05$); MH — в 1,42 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,53 раза ($p_{TC} < 0,05$); RE — в 1,30 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,54 раза ($p_{TC} < 0,05$); VT — у 3,34 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 3,72 раза ($p_{TC} < 0,05$); GH — у 2,32 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,38 раза ($p_{TC} < 0,05$) відповідно. **Висновки.** При порівнянні показників якості життя в досліджуваних групах можна стверджувати, що найнижчі показники за всіма шкалами були у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2 і в носіїв CC-генотипу аналізованого гена, що відображало найгірший фізичний стан і психосоціальний статус пацієнта.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2; ожиріння; артеріальна гіпертензія; ревматоїдний артрит; поліморфізм T-786C промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) належить до хронічних системних автоімунних захворювань, які вражають синовіальні оболонки суглобів, в основі його патогенезу лежить системне запалення, що призводить до негативних соціально-економічних наслідків [1]. Дана патоло-

гія охоплює близько 0,5–1,0 % населення і зумовлює погіршення якості життя (ЯЖ) і зростання ризику смерті серед пацієнтів [2, 3].

Важливою є проблема коморбідної патології у хворих на РА. Причинами супутньої патології є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, при-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Букач Ольга Петрівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: bukach06@gmail.com, тел.: +380997361000

For correspondence: Bukach O.P., PhD, Assistant at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: bukach06@gmail.com, phone: +380997361000

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

чинно-наслідковий зв'язок або випадкове поєднання захворювань чи ускладнення одного захворювання іншим [4]. Поєднання РА з іншими патологічними процесами призводить до взаємного обтяження перебігу, розвитку ускладнень, загострень, суттєво погіршує лікування основного захворювання й модифікує спосіб життя пацієнта [5].

Високий ризик виникнення цукрового діабету типу 2 (ЦД2) у пацієнтів з РА пояснюється тривалим запаленням, яке призводить до розвитку інсулінорезистентності та є етіологічним фактором виникнення ЦД. Рандомізованими дослідженнями встановлено, що ЦД виникає у хворих на РА на 50 % частіше, що втричі підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень і утруднює ранню діагностику хвороби. Водночас коморбідність взаємно обтяжує перебіг РА та ЦД, знижує ефективність лікування і поглиблює фізичну й соціальну дезадаптацію пацієнтів з РА [6, 7].

Було виявлено, що близько половини хворих на РА передчасно помирають від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і їх ускладнень. Ризик виникнення фатальних серцево-судинних ускладнень у хворих на РА у 1,5–5,0 раза перевищує показник у загальній популяції [8, 9]. У дослідженні NHS (Nurse Health Study) виявили, що у хворих на РА ризик виникнення інфаркту міокарда вдвічі (довірчий інтервал (ДІ) 95% 1,25–3,29), а інсульту — в 1,48 раза (95% ДІ 0,7–3,12) вище, ніж у загальній популяції [10, 11].

Саме розвиток атеросклерозу є причиною серцево-судинної смерті серед пацієнтів з РА, яка відбувається в середньому на 10 років раніше, є частиною системного імунозапального ураження й потребує своєчасного застосування більш ранніх і агресивних лікувально-профілактичних заходів [12–14].

Останніми роками вчені виявили десятки нових ділянок у геномі людини, пов'язаних з РА, і з'ясували, що певні гени-кандидати відіграють важливу роль у розвитку й прогресуванні РА [15, 16].

Тому вивчення молекулярно-генетичних предикторів у розвитку РА, асоційованого з артеріальною гіпертензією (АГ), ожирінням і ЦД2, і його впливу на якість життя пацієнта є досить актуальним питанням сьогодення, що створить передумови для розробки первинної та вторинної профілактики, індивідуалізованого комплексного лікування і покращить якість життя пацієнта.

Мета: дослідити якість життя хворих на РА у поєднанні із цукровим діабетом типу 2, артеріальною гіпертензією та ожирінням залежно від поліморфізму *T-786C* промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (*eNOS*).

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» і Державного закладу «Референс-центр з молекулярно-генетичного дослідження МОЗ України» (м. Київ).

Рівень глікемії досліджували з використанням наборів реактивів виробництва НПП «Філісит діагностика» (Україна). Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали з використанням набору реактивів фірми «СпайнЛаб» (Харків, Україна) фотоколориметричним методом.

Верифікацію клінічного діагнозу ЦД2 проводили згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації [17]; РА — згідно з критеріями Американського коледжу ревматологів і Європейської антиревматичної ліги (ACR/EULAR 2010) [18]; АГ — згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013) [19]. Наявність ожиріння встановлювали за індексом маси тіла (ІМТ) [20].

У процесі дослідження обстежено 110 хворих на РА (40 хворих на РА без коморбідної патології — перша група, 30 хворих на РА з АГ — друга група, 20 хворих на РА в поєднанні з АГ та ожирінням — третя група, 20 хворих на РА в поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2 — четверта група і 20 практично здорових осіб (контрольна група).

Для дослідження поліморфізму *T-786C* промотору гена *eNOS* було виділено дві групи пацієнтів: група контролю (практично здорові особи, $n = 20$) і дослідна група (хворі на РА і хворі на РА з коморбідною патологією, $n = 60$).

Середній вік пацієнтів становив $48,03 \pm 14,91$ року. Гендерний розподіл засвідчив переважання жінок — 79 (71,82 %) над чоловіками — 31 (28,18 %). Тривалість захворювання у хворих на РА становила $10,63 \pm 1,31$ року, а у хворих на РА у поєднанні із ЦД2, АГ та ожирінням — $14,25 \pm 2,16$ року.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи innuPREP Blood DNA Mini Kit (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена *eNOS* (*T-786C*) (rs2070744) [21] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції і подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Специфічні фрагменти гена *eNOS* (*T-786C*) ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (2x) (Thermo Scientific, США). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *eNOS* (*T-786C*) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції *MspI FastDigest* (Thermo Scientific, США). Обробляли отримане зображення в програмі Vitran.

Усі обстежені хворі з РА отримували стандартне лікування відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» згідно з Наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014.

Базисна терапія ревматоїдного артриту містила: метотрексат у дозі 10 мг на тиждень; фолієву кислоту; метилпреднізолон у дозі 20 мг з поступовим зниженням

упродовж одного місяця; мелоксикам у дозі 15 мг внутрішньом'язово з переходом на пероральний прийом по 7,5 мг 1 раз на добу до одного місяця.

У пацієнтів з АГ, ожирінням і ЦД2 було запропоновано включити до базисної терапії телмісартан у дозі 80 мг 1 раз на добу зранку під контролем артеріального тиску (АТ); розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу ввечері після їжі, L-аргінін гідрохлорид 4,2% 100 мл внутрішньовенно з переходом на пероральний прийом L-аргінину аспартату по 5 мл тричі на добу протягом одного місяця. Хворі на РА з АГ, ожирінням і ЦД2 отримували сталу терапію метформіном у добовій дозі 1000–1500 мг.

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 9 від 27.09.2022).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel® 2007™, IBM SPSS Statistics® 23.0. При статистичному аналізі кількісних результатів дослідження вираховували середні арифметичні величини (M) і стандартну похибку (m). Відмінність у розподілі генотипів T-786C поліморфізму гена eNOS у групі контролю та хворих була перевірена на відповідність розподілу за законом Hardy-Weinberg за допомогою тесту χ^2 із двома ступенями свободи, а в контрольній — за допомогою тесту χ^2 з одним ступенем свободи, без використання корекції Єтса.

Результати

Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на РА з урахуванням ступеня ожиріння і тяжкості АГ наведено в табл. 1.

Вірогідних відмінностей у розподілі хворих на РА з урахуванням маси тіла залежно від генотипів аналізованого гена не встановили. Однак серед осіб з нор-

Таблиця 1. Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням ступеня ожиріння і тяжкості артеріальної гіпертензії, n (%)

Групи спостереження	Генотипи гена eNOS, n (%)			Загалом, n (%)	
	TT	TC	CC		
Контроль, n = 20	5 (25,0)	13 (65,0)	2 (10,0)	20 (100,0)	
За масою тіла, n = 60	Норма	11 (40,74)	12 (44,44)	4 (14,81)	27 (45,0)
	Ожиріння I	17 (58,62)	9 (31,03)	3 (10,34)	29 (48,33)
	Ожиріння II, III	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	4 (6,67)
χ^2, p	$\chi^2 = 2,72; p > 0,05$	$\chi^2 = 1,31; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	
Тяжкість АГ	АГ I	8 (40,0)	9 (45,0)	3 (15,0)	20 (33,33)
	АГ II	16 (55,17)	10 (34,48)	3 (10,34)	29 (48,33)
	АГ III	4 (36,36)	4 (36,36)	3 (27,27)	11 (18,33)
χ^2, p	$\chi^2 = 1,67; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	$\chi^2 = 1,79; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	

Таблиця 2. Динаміка гемодинамічних показників у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності коморбідної патології

Захворювання	АТ, мм рт.ст.		ЧСС, уд/хв	
	САТ	ДАТ		
Контроль	120,00 ± 1,62	73,00 ± 1,79	71,60 ± 1,08	
РА з АГ, n = 30	До лікування	146,67 ± 3,14 p < 0,05	86,67 ± 1,68 p < 0,001	78,60 ± 2,67
	Після лікування	130,83 ± 1,93 p, p ₁ < 0,05	74,67 ± 1,22 p, p ₁ < 0,05	73,87 ± 1,19 p ₁ < 0,05
РА з АГ, ожирінням, n = 20	До лікування	148,25 ± 4,38 p < 0,05	86,75 ± 2,80 p < 0,05	87,35 ± 0,97
	Після лікування	131,00 ± 2,29 p, p ₁ < 0,05	77,00 ± 1,56 p, p ₁ < 0,05	73,50 ± 0,77 p ₁ < 0,05
РА з АГ, ожирінням, ЦД2, n = 20	До лікування	158,50 ± 3,86 p < 0,05	91,50 ± 2,33 p < 0,001	89,80 ± 1,56 p ₁ < 0,05
	Після лікування	136,25 ± 2,36 p, p ₁ < 0,05	79,15 ± 1,51 p = 0,001; p ₁ < 0,05	74,65 ± 3,93 p ₁ < 0,05

Примітки: p — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; p₁ — вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування.

мальною масою тіла, а також з ожирінням I ступеня носії *T*-алелі траплялися в 5,75 і 8,67 раз частіше, ніж носії *CC*-генотипу (85,19 % проти 14,81 %, $p < 0,001$; 89,66 % проти 10,34 %, $p < 0,001$, відповідно). Статистично значущої різниці в розподілі пацієнтів залежно від ступенів АГ і генотипів гена *eNOS* також не виявили. Однак серед хворих на РА та АГ I і II ст. частіше реєстрували носіїв *T*-алелі, ніж *CC*-генотипу: при АГ I — у 5,67 раз (85,0 % проти 15,0 %; $p < 0,001$), при АГ II — у 8,67 раз (89,66 % проти 10,34 %; $p < 0,001$) відповідно, з паритетним співвідношенням при супутній АГ III ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники АТ (табл. 2), встановили, що в процесі лікування спостерігалася тенденція до зниження систолічного АТ (САТ) і діастолічного (ДАТ) у всіх групах: у першій групі — на 12,1 % ($p > 0,05$) і 16,1 % ($p < 0,05$), у другій групі — на 13,2 % ($p > 0,05$) і 12,66 % ($p > 0,05$), а в третій групі — на 16,3 % ($p < 0,05$) і 15,6 % ($p < 0,05$) відповідно. Спостерігалася позитивна динаміка щодо рівня частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих на РА у поєднанні з коморбідною патологією, зокрема у хворих на РА з АГ і ожирінням даний показник знизився на 18,8 % ($p < 0,05$), а у хворих на РА з АГ, ожирінням і ЦД2 — на 20,3 % ($p < 0,05$).

За результатами нашого дослідження рівень САТ у процесі лікування з урахуванням генетичної складової гена *eNOS* (*rs 2070744*) незначно знизився в носіїв *TT*-генотипу — на 5,1 %, у носіїв *TC*-генотипу — на 16,46 % ($p < 0,05$) і в носіїв *CC*-генотипу — на 19,66 % ($p < 0,05$). ЧСС статистично значимо не відрізнялась

після проведеного лікування при всіх поліморфних варіантах гена *eNOS* (*rs 2070744*), однак у носіїв *CC*-генотипу спостерігалось його зниження на 14,61 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Однак у процесі запропонованого лікування середні показники САТ і ДАТ знизились і наблизились до показників контролю при усіх поліморфних варіантах гена *eNOS* (*rs 2070744*), зокрема, найнижчі гемодинамічні показники були в носіїв *TT*-генотипу.

При розподілі хворих залежно від ступеня ожиріння було виявлено: ожиріння I ступеня — в 31 (77,50 %) хворого, II ступеня — у 7 (17,5 %) і III ступеня — у двох (5 %) пацієнтів. За відношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) у досліджуваних хворих спостерігався абдомінальний тип ожиріння (табл. 4).

Рівень глюкози крові натще та HbA1c були підвищеними лише у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2 (табл. 5). Зазначені показники були вищими порівняно з контрольною групою на 47,18 % ($p < 0,001$) і 48,36 % ($p < 0,001$), порівняно з хворими на РА без коморбідної патології — на 46,96 % ($p < 0,001$) і 48,12 % ($p < 0,001$), з хворими на РА з АГ — на 41,66 % ($p < 0,001$) і 40,87 % ($p < 0,001$) і з РА з АГ і ожирінням — на 37,90 % ($p < 0,001$) і 42,51 % ($p < 0,001$) відповідно. Спостерігалось підвищення рівня мікроальбумінурії та співвідношення альбуміну/креатиніну сечі у хворих на РА із ЦД2, ожирінням і АГ порівняно з контрольною групою в 1,86 і 2,01 раз і в 1,73 і 2,0 раз відповідно (табл. 5).

Таблиця 3. Динаміка артеріального тиску після лікування у хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена *eNOS* (*rs 2070744*)

Генотипи гена <i>eNOS</i>		САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.
Контроль		120,00 ± 1,62	73,00 ± 1,79
<i>TT</i> , n = 21	До лікування	137,21 ± 2,14	79,10 ± 2,42
	Після лікування	130,55 ± 2,88	77,24 ± 1,46
<i>TC</i> , n = 15	До лікування	149,63 ± 3,09; $p < 0,05$	84,09 ± 2,35; $p = 0,01$
	Після лікування	128,48 ± 3,38; $p_1 < 0,05$	76,74 ± 1,59
<i>CC</i> , n = 6	До лікування	158,41 ± 6,18; $p < 0,05$	90,00 ± 5,35; $p = 0,015$
	Після лікування	132,38 ± 5,63; $p_1 < 0,05$	80,63 ± 3,05; $p_1 < 0,05$

Примітки: p — вірогідність відмінностей показників із групою контролю; p_1 — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів з РА і ожирінням

Параметри		РА з АГ, ожирінням (n = 20)	РА з АГ, ожирінням і ЦД2 (n = 20)
Розподіл за ступенями ожиріння, n (%)	I	18 (90,0)	13 (65,0)
	II	2 (10)	5 (25,0)
	III	0	2 (10,0 %)
Окружність талії, см		91,27 ± 1,20	93,68 ± 1,20
Окружність стегон, см		92,35 ± 1,10	92,60 ± 1,10
Індекс ОТ/ОС		0,99 ± 0,03	1,01 ± 0,03

ІМТ після запропонованого лікування мав тенденцію до зниження: у пацієнтів з РА, АГ та ожирінням — на 7,8 % ($p > 0,05$), у хворих з РА, АГ, ожирінням і ЦД2 — на 7,4 % ($p > 0,05$) відповідно. У хворих на РА, асоційований із АГ, ожирінням і ЦД2, спостерігалася позитивна динаміка щодо зниження рівня глюкози крові — на 12,98 % ($p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування. Співвідношення ОТ/ОС і вміст HbA1c суттєво не змінювалися після проведеної терапії ($p > 0,05$) (табл. 6).

При застосуванні на тлі хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів телмісартану, розувастатину, L-аргініну й метформіну спостерігалася тенденція до зниження ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у всіх осіб з поліморфними варіантами гена *eNOS* (rs 2070744) ($p > 0,05$). Встановлено зниження рівня глюкози після запропонованого лікування в носіїв *CC*-генотипу на 21,66 % ($p < 0,05$) (табл. 7), без вірогідної різниці щодо носіїв *T*-алелі.

При оцінці якості життя в досліджуваних групах встановили зниження показників за всіма шкалами (табл. 8). Однак показники хворих на РА у поєднанні з АГ і ожирінням і хворих на РА, асоційований з АГ, ожирінням і ЦД2, вірогідно відрізнялися. Так, при РА у поєднанні з АГ та ожирінням показник PF (фізична активність) був нижче в 1,73 раза, RP (фізично-рольова активність) — в 1,97 раза, BP (фізичний біль) — в 1,44 раза, SF (соціальна активність) — в 1,46 раза, MH (психічне здоров'я) — в 1,26 раза, RE (емоційно-рольова активність) — в 1,66 раза, GH (загальне здоров'я) — в 1,35 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих на ізолюваний РА.

Фізична і психосоціальна неспроможність спостерігалася у хворих на РА, асоційований з АГ, ожирінням і ЦД2, у яких показник PF був вірогідно нижчий — у 2,17 раза, RP — в 1,97 раза, BP — в 1,52 раза, SF — в 1,46 раза, MH — в 1,32 раза, RE — в 1,83 раза, GH — в

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів із РА з урахуванням коморбідної патології

Показники	Контроль (n = 20)	РА (n = 40)	РА з АГ (n = 30)	РА з АГ, ожирінням (n = 20)	РА з АГ, ожирінням і ЦД2 (n = 20)
Рівень глюкози в крові, ммоль/л	4,78 ± 0,21	4,80 ± 0,21	5,28 ± 0,57	5,62 ± 0,44	9,05 ± 0,64 $p, p_1 < 0,001$ $p_2, p_3 < 0,001$
HbA1c, %	4,41 ± 0,20	4,43 ± 0,20	5,05 ± 0,49	4,91 ± 0,29	8,54 ± 0,54 $p, p_1 < 0,001$ $p_2, p_3 < 0,001$
Мікроальбумінурия, мг	16,81 ± 1,42	18,03 ± 1,42	21,68 ± 2,06	24,85 ± 2,34	31,28 ± 2,84 $p, p_1 < 0,05$ $p_2, p_3 < 0,05$
Альбумін/креатинін	2,01 ± 0,13	2,06 ± 0,13	2,18 ± 0,20	2,27 ± 0,24	4,11 ± 0,48 $p, p_1 < 0,05$ $p_2, p_3 < 0,05$
ШКФ, мл/хв	99,48 ± 1,61	99,14 ± 2,28	96,51 ± 2,81	95,36 ± 1,73	88,93 ± 4,49

Примітки: ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; p — вірогідність відмінностей показників із групою контролю; p_1 — вірогідність відмінностей показників із хворими на РА; p_2 — вірогідність відмінностей показників із хворими на РА з АГ; p_3 — вірогідність відмінностей показників із хворими на РА з АГ, ожирінням.

Таблиця 6. Динаміка антропометричних показників і вуглеводного обміну у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності коморбідної патології

Захворювання	ІМТ, кг/м ²	ОТ/ОС	Рівень глюкози, ммоль/л	HbA1c, %	
Контроль	21,57 ± 0,53	0,76 ± 0,02	4,45 ± 0,16	4,86 ± 0,30	
РА з АГ, n = 30	До лікування	24,04 ± 0,75 $p < 0,05$	0,86 ± 0,02 $p < 0,05$	5,28 ± 0,57	5,05 ± 0,49
	Після лікування	23,75 ± 0,72	0,85 ± 0,02	5,32 ± 0,45	5,03 ± 0,22
РА з АГ, ожирінням, n = 20	До лікування	30,87 ± 1,09 $p < 0,001$	0,99 ± 0,03 $p < 0,05$	5,62 ± 0,44	4,91 ± 0,29
	Після лікування	28,63 ± 1,09	0,98 ± 0,02	4,98 ± 0,34 $p_1 < 0,05$	4,86 ± 0,30
РА з АГ, ожирінням, ЦД2, n = 20	До лікування	32,75 ± 0,91 $p < 0,001$	1,01 ± 0,03 $p < 0,05$	9,05 ± 0,84 $p < 0,05$	8,54 ± 0,54
	Після лікування	30,49 ± 0,88 $p < 0,05$	1,00 ± 0,02 $p < 0,05$	8,01 ± 0,53 $p_1 < 0,05$	8,22 ± 0,50

Примітки: p — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю; p_1 — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування.

1,88 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими на РА без супутньої патології ($p < 0,05$). При порівнянні показників ЯЖ у досліджуваних групах можна стверджувати, що найнижчі показники за усіма шкалами наявні у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2, що відображало найгірший фізичний стан і психосоціальний статус пацієнта.

Щодо поліморфізму *T-786C* гена *eNOS* можна стверджувати, що в носіїв *CC*-генотипу були знижені всі показники ЯЖ порівняно з носіями *T*-алелі: *PF* — у 2,06 раза ($p_{TC} < 0,05$) і 2,46 раза ($p_{TC} < 0,05$); *RP* — у 2,0 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,87 раза ($p_{TC} < 0,05$); *BP* — в 1,86 раза

($p_{TT} < 0,05$) і 2,52 раза ($p_{TC} < 0,05$); *SF* — в 1,55 раза та в 2,07 раза ($p_{TC} < 0,05$); *MH* — в 1,42 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,53 раза ($p_{TC} < 0,05$); *RE* — в 1,30 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,54 раза ($p_{TC} < 0,05$); *VT* — у 3,34 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 3,72 раза ($p_{TC} < 0,05$); *GH* — у 2,32 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,38 раза ($p_{TC} < 0,05$) відповідно (табл. 9).

Загалом стан соматичного здоров'я вказував на недостатню спроможність виконувати повсякденні фізичні навантаження. Психічний статус за параметрами соціальної активності, суб'єктивною оцінкою обстежуваними свого настрою, відчуття задоволення, щастя, спокою (*MH*), обмеження буденної діяльності,

Таблиця 7. Динаміка антропометричних показників і вуглеводного обміну після лікування хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена *eNOS* (*rs 2070744*)

Генотипи гена <i>eNOS</i>		ІМТ, кг/м ²	ОТ/ОС	Рівень глюкози, ммоль/л	НbA1c, %
Контроль		21,57 ± 0,53	0,76 ± 0,02	4,45 ± 0,16	4,86 ± 0,30
<i>TT</i> , n = 21	До лікування	27,44 ± 0,98	0,86 ± 0,02 $p < 0,05$	5,28 ± 0,75 $p < 0,001$	5,19 ± 0,23
	Після лікування	27,01 ± 0,93	0,85 ± 0,02 $p < 0,05$	5,25 ± 0,50	5,16 ± 0,20
<i>TC</i> , n = 15	До лікування	29,69 ± 1,58 $p = 0,004$	0,98 ± 0,03 $p < 0,001$	4,96 ± 0,41	4,91 ± 0,29
	Після лікування	26,41 ± 1,52 $p_1 < 0,05$	0,96 ± 0,03 $p < 0,001$	4,82 ± 0,34	4,88 ± 0,20
<i>CC</i> , n = 6	До лікування	31,05 ± 1,57 $p = 0,01$	0,99 ± 0,05 $p = 0,002$	8,20 ± 1,44 $p < 0,001$	8,22 ± 0,50
	Після лікування	27,20 ± 1,25 $p_1 < 0,05$	0,96 ± 0,05 $p = 0,005$	6,74 ± 1,13 $p < 0,001$	7,93 ± 0,48

Примітки: *p* — вірогідність відмінностей показників із групою контролю; *p*₁ — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування.

Таблиця 8. Показники якості життя у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності супутньої патології (%)

Показники якості життя	РА, n = 40	РА з АГ, n = 30	РА з ожирінням і АГ, n = 20	РА з ожирінням, АГ та ЦД2, n = 20
Фізична активність (<i>PF</i>)	53,13 ± 3,52	44,83 ± 3,94 $p > 0,05$	30,75 ± 4,65 $p, p_1 < 0,05$	24,50 ± 4,71 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Фізично-рольова активність (<i>RP</i>)	46,88 ± 4,58	34,17 ± 5,15 $p > 0,05$	23,75 ± 6,90 $p, p_1 > 0,05$	23,75 ± 5,28 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Фізичний біль (<i>BP</i>)	38,53 ± 2,84	39,40 ± 4,17 $p > 0,05$	26,70 ± 3,64 $p, p_1 < 0,05$	25,30 ± 3,91 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Соціальна активність (<i>SF</i>)	59,38 ± 4,82	51,67 ± 4,93 $p > 0,05$	40,63 ± 5,43 $p, p_1 > 0,05$	40,63 ± 4,87 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Психічне здоров'я (<i>MH</i>)	59,90 ± 2,86	52,93 ± 3,26 $p > 0,05$	47,40 ± 4,34 $p, p_1 > 0,05$	45,40 ± 3,99 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Емоційно-рольова активність (<i>RE</i>)	60,83 ± 4,90	43,33 ± 6,42 $p < 0,05$	36,67 ± 8,34 $p, p_1 > 0,05$	33,33 ± 8,02 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Життєздатність (<i>VT</i>)	30,13 ± 3,26	32,17 ± 3,50 $p > 0,05$	24,25 ± 3,89 $p, p_1 > 0,05$	16,50 ± 3,16 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Загальне здоров'я (<i>GH</i>)	39,28 ± 2,75	37,17 ± 3,10 $p > 0,05$	29,10 ± 3,64 $p, p_1 > 0,05$	20,85 ± 3,26 $p, p_1, p_2 > 0,05$

Примітки: *p* — вірогідність відмінностей показників порівняно із хворими на РА; *p*₁ — вірогідність відмінностей показників порівняно з хворими на РА і АГ; *p*₂ — вірогідність відмінностей показників порівняно із хворими на РА, АГ і ожиріння.

Таблиця 9. Показники якості життя у хворих на ревматоїдний артрит залежно від T-786C поліморфізму гена eNOS (%)

Показники якості життя	ТТ, n = 29	ТС, n = 23	СС, n = 8
Фізична активність (PF)	34,83 ± 4,64	41,52 ± 5,21	16,88 ± 7,19 $p_{TT} < 0,05, p_{TC} < 0,05$
Фізично-рольова активність (RP)	25,00 ± 5,69	35,87 ± 5,41	12,50 ± 9,45
Фізичний біль (BP)	27,24 ± 3,85	36,91 ± 3,76	14,63 ± 5,92
Соціальна активність (SF)	38,79 ± 5,20	51,63 ± 5,57	25,00 ± 10,83 $p_{TC} < 0,05$
Психічне здоров'я (MH)	50,34 ± 3,25	54,26 ± 4,09	35,50 ± 7,84 $p_{TC} < 0,05$
Емоційно-рольова активність (RE)	37,93 ± 6,96	44,93 ± 7,14	29,17 ± 13,27
Життєздатність (VT)	20,86 ± 3,84	23,26 ± 3,73	6,25 ± 3,10 $p_{TT} < 0,05, p_{TC} < 0,05$
Загальне здоров'я (GH)	27,55 ± 3,40	28,30 ± 2,86	11,88 ± 3,77 $p_{TT} < 0,05, p_{TC} < 0,05$

Примітки: p_{TT} — вірогідність відмінностей показників порівняно з носіями ТТ-генотипу; p_{TC} — вірогідність відмінностей показників порівняно з носіями ТС-генотипу.

зумовленого емоційними проблемами (RE), свідчать про зниження соціальної взаємодії обстежуваних із колегами по роботі, друзями, родичами, відчуття неспокою, незадоволення, пригнічений настрій.

Обговорення

Враховуючи супутню патологію в пацієнтів із РА, а саме артеріальну гіпертензію, слід призначити антигіпертензивні препарати, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II. Ці препарати застосовують для профілактики та терапії ССЗ при РА [22].

Доведено, що зниження активності РА сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень, таких як гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і хронічна серцева недостатність, на 35 % [23, 24]. Але, у свою чергу, деякі дослідження суперечать одне одному стосовно впливу базисної терапії на виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на РА, зокрема щодо наявності/відсутності впливу метотрексату на розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у цій когорті пацієнтів [25].

У нашому дослідженні підвищення рівня глюкози крові натще та HbA1c пов'язано з тим, що ендокринна система впливає на структуру і функції кістково-м'язових тканин, оскільки як недостатня, так і надмірна продукція різних гормонів призводить до розвитку патологічних змін у кістках, суглобах і м'язах [26]. Зокрема, з огляду на те, що єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів є глюкоза, порушення синтетичних процесів у хрящовій, кістковій і сполучній тканинах при ЦД видається цілком вірогідним [27].

На думку багатьох дослідників, наявність органоспецифічних антитіл і антигенів головного комплексу гістосумісності HLA DR3 і HLA DR4 дала можливість припустити існування загальної імунопатогенетичної основи цих захворювань. Окремі автори відзначають, що в разі дефіциту інсуліну порушується протеїнглікановий склад кістки й хряща [28].

Цікавою, на наш погляд, є думка Е. Myasoedova та співавт. [29], які стверджують, що епідемія ожиріння останніми роками вплинула на ріст захворюваності на РА і спостерігається більше ніж у половині нових випадків РА. J.K. Karstensen і співавт. [30] було виявлено, що ожиріння призводить до підвищення частоти виникнення РА в 3,74 раза.

У хворих на РА дуже важливими є наявні супутні захворювання і суб'єктивна оцінка хворим власного самопочуття, що віддзеркалює здатність індивідуума функціонувати в суспільстві відповідно до свого соціального статусу й отримувати задоволення від життя. Тому ведення хворих на РА з постійним больовим синдромом і зниженою функціональною активністю полягає не лише в досягненні клініко-лабораторної ремісії і запобіганні прогресуванню захворювання, але й у поліпшенні загального самопочуття і ЯЖ пацієнта [31].

Отже, внутрішня напруженість, стійке занепокоєння щодо свого життя, майбутнього, аналіз вегетативних проявів захворювання вірогідно віддзеркалює погіршення ЯЖ. Суб'єктивізм відіграє певну роль у самооцінці, аналізі власного захворювання і наслідків лікування, оскільки стан здоров'я, задоволення життям, відчуття щастя, радості мають суб'єктивний характер і прямо залежать від пріоритетів в індивідуальній системі цінностей пацієнта.

Висновки

Дослідження показників ЯЖ у пацієнтів із РА в поєднанні з коморбідною патологією з урахуванням поліморфізму гена T-786C eNOS дає можливість додатково отримати інформацію про перебіг захворювання і підвищує об'єктивність оцінки лікування РА.

У хворих на РА з СС-генотипом, а також при поєднанні РА з АГ, ожирінням і ЦД2 погіршуються показники якості життя за рахунок фізичного, психічного і соціального компонентів з переважанням погіршення фізичного і психічного здоров'я.

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

Внесок авторів у написання статті. Букач О.П. — огляд літератури, основне дослідження, статистичний розрахунок і формування висновків; Буздуган І.О., Волошина Л.О. — огляд літератури.

Список літератури

- Almutairi K.B., Nossent J.C., Preen D.B., Keen H.I., Inderjeeth C.A. *The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies*. *J. Rheumatol.* 2021 May. 48(5). 669-676. doi: 10.3899/jrheum.200367. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33060323.
- Sparks J.A. *Rheumatoid Arthritis*. *Ann. Intern. Med.* 2019 Jan 1. 170(1). ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010. PMID: 30596879.
- Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., Burmester G.R., Emery P., Firestein G.S. et al. *Rheumatoid arthritis*. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. 4. 18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
- Kaluvu L., Asogwa O.A., Marzà-Florensa A., Kyobutungi C., Levitt N.S., Boateng D., Klipstein-Grobusch K. *Multimorbidity of communicable and non-communicable diseases in low- and middle-income countries: A systematic review*. *J. Multimorb. Comorb.* 2022 Sep 1. 12. 26335565221112593. doi: 10.1177/26335565221112593. PMID: 36081708; PMCID: PMC9445468.
- Bernabe-Ortiz A., Borjas-Cavero D.B., Páucar-Alfaro J.D., Carrillo-Larco R.M. *Multimorbidity Patterns among People with Type 2 Diabetes Mellitus: Findings from Lima, Peru*. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022 Jul 30. 19(15). 9333. doi: 10.3390/ijerph19159333. PMID: 35954689; PMCID: PMC9367906.
- Desai R.J., Dejene S., Jin Y., Liu J., Kim S.C. *Comparative risk of diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic or targeted synthetic disease-modifying drugs: A Cohort Study*. *ACR Open Rheumatol.* 2020. 2(4). 222-231. doi: 10.1002/acr2.11124.
- Janke K., Biester K., Krause D., Richter B., Schürmann C., Hirsch K. et al. *Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data*. *BMJ.* 2020. 370. m2288. Jul. 7. doi: 10.1136/bmj.m2288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338922>.
- Kamyshna I., Pavlovych L., Pankiv I., Pankiv V., Maslyanko V., Bytsko N., Kamyshnyi A. *The complex influence of the combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(1). 9-15. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1235>.
- Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D. et al. *Cardiovascular safety during treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheumatol.* 2019. 71. 1042-55. doi: 10.1002/art.40841.
- Targońska-Stępiak B., Piotrowski M., Zwolak R., Drelich-Zbroja A., Majdan M. *Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis*. *Cardiovasc. Ultras.* 2018. 16(1). 18. doi: 10.1186/s12947-018-0136-9.
- Mantel A., Holmqvist M., Andersson D.C., Lund L.H., Askling J. et al. *Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 69. 1275-85. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033.
- Genitsaridi I., Flouri I., Plexousakis D., Marias K., Boki K., Skopouli F. et al. *Rheumatoid arthritis patients on persistent moderate disease activity on biologics have adverse 5-year outcome compared to persistent low-remission status and represent a heterogeneous group*. *Arthritis Research & Therapy*. 2020. 22. 226. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02313-w>.
- Arts E., Poppa C., Den Broeder A., Donders R., Sandoo A., Toms T. et al. *Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms*. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75(4). 674-680. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
- Efendioğlu E.M., Kavuncuoğlu D. *The association between obesity and thyroid stimulating hormone in adults*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(6). 478-482. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215386>
- Gossec L., Salejan F., Nataf H., Nguyen M., Gaud-Listrat V., Hudry C. et al. *Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology out patient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients: CV risk assessment in rheumatology clinics*. *Arthritis Care Res.* 2013. 65(5). 712-717. doi: 10.1002/acr.21935.
- Ali Khan S., Saeed M.A., Farman S., Sajid Z., Ahmad N., Alam M. *Foot involvement as the first manifestation in rheumatoid arthritis patients in Lahore*. *Cureus*. 2021. 13(5). e15347. doi: 10.7759/cureus.15347.
- ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S. et al., on behalf of the American Diabetes Association. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1. 46(Suppl 1). S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Feb 01; PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. 3rd et al. *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 Sep. 69(9). 1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C. et al. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Hypertension*. 2018 Jun. 71(6). 1269-1324. doi: 10.1161/HYP.000000000000066. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Jun. 71(6). e136-e139. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Sep. 72(3). e33. PMID: 29133354.
- Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzie A.G., Donato K.A. et al. *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. *Circulation*. 2014 Jun 24. 129. 102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.
- Thameem F., Puppala S., Arar N.H., Stern M.P., Blangero J., Duggirala R. et al. *Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with Type 2 diabetes related traits in Mexican Americans*. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008 Jun. 5(2). 109-13. doi: 10.3132/dvdr.2008.018.
- Dijkshoorn B., Antovic A., Vedder D., Rudin A., Nordstrom D., Gudbjornsson B. et al. *Profound anticoagulant effects of initial antirheumatic treatments in early rheumatoid arthritis patients: a NORD-STAR spin-off study*. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022. 81. 40-41.2022. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2288.

23. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012 Jul. 33(14). 1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104. Epub 2012 May 19. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2013 Jan. 34(2). 158. PMID: 22611136.

24. Pogorzelska K., Krętońska A., Krawczuk-Rybak M., Sawicka-Żukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition — a systematic review. *Adv. Med. Sci.* 2020. 65(2). 310-315. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002.

25. Widdifield J., Abrahamowicz M., Paterson J.M., Huang A., Thorne J.C., Pope J.E. et al. Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2019. 46(5). 467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427.

26. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., MacFadyen J.G., Solomon D.H., Zaharris E. et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380. 752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.

27. Krijbolder D., Verstappen M., van Dijk B., Dakkak Y.J., Burgers L.E., Aleid C.B. et al. Intervention with methotrexate in arthralgia at risk for rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (treat earlier): a dou-

ble-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Randomized Controlled Trial.* 2022. 400(10348). 283-294. dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.264.

28. 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 Dec. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0. PMID: 35040301.

29. Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M., Roger V.L., Fitz-Gibbon P.D., Thorneau T.M., et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011 Mar. 70(3). 482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871.

30. Karstensen J.K., Primdahl J., Andersson M.L.E., Christensen J.R., Bremander A. Lifestyle factors in patients with rheumatoid arthritis—a cross-sectional study on two Scandinavian cohorts. *Clin. Rheumatol.* 2022 Feb. 41(2). 387-398. doi: 10.1007/s10067-021-05905-2. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34505213; PMCID: PMC8782815.

31. Martinec R., Pinjatela R., Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis — a preliminary study. *Acta Clin. Croat.* 2019 Mar. 58(1). 157-166. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.20.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 31.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

Information about authors

Bukach O.P., PhD, Assistant at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7346-0559>

Buzdugan I.O., PhD, Assistant at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4599-2360>

Voloshina L.O., MD, PhD, Professor at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4228-5775>

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. O.P. Bukach — literature review, main research, statistical calculation and drawing conclusions; I.O. Buzdugan, L.O. Voloshina — literature review.

O.P. Bukach, I.O. Buzdugan, L.O. Voloshina
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Effect of treatment on genetic predictors and quality of life in rheumatoid arthritis patients with type 2 diabetes, hypertension, and obesity

Abstract. Background. Connective tissue disease, in particular rheumatoid arthritis (RA), is characterized by a progressive joint damage and polymorphism of extra-articular lesions that affect the patient's quality of life. Although the widespread implementation of basic therapy through the use of disease-modifying antirheumatic drugs has a positive effect on social consequences, the experience gained shows the impossibility of achieving a stable remission of the disease or reducing the activity of autoimmune inflammation against the background of using these medicines in all patients for a number of reasons. One of these reasons is the presence of comorbid pathology, which requires a personalized approach to each person. The objective was to study the quality of life of patients with RA in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension and obesity depending on the *T-786C* polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter. **Materials and methods.** A laboratory and instrumental examination involved 110 patients who were treated at the clinical base of the Department of Internal Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, and Reference Center for Molecular Genetic Research of the Ministry of Health of Ukraine. **Results.** When assessing the quality of life in the studied groups, a decrease in indicators on

all scales was detected. Thus, in RA combined with hypertension and obesity, PF was 1.73 times lower, RP — 1.97 times, BP — 1.44 times, SF — 1.46 times, MH — 1.26 times, RE — 1.66 times, GH — 1.35 times ($p < 0.05$) lower than in patients with isolated RA. Taking into account the *T-786C* polymorphism of the *eNOS* gene, it can be asserted that all indicators of quality of life were reduced in the carriers of the *CC* genotype, in contrast to the carriers of the *T*-allele: PF — by 2.06 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.46 times ($p_{TC} < 0.05$); RP — by 2.0 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.87 times ($p_{TC} < 0.05$); BP — by 1.86 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.52 times ($p_{TC} < 0.05$); SF — by 1.55 and 2.07 times ($p_{TC} < 0.05$); MH — by 1.42 ($p_{TT} < 0.05$) and 1.53 times ($p_{TC} < 0.05$); RE — by 1.30 ($p_{TT} < 0.05$) and 1.54 times ($p_{TC} < 0.05$); VT — by 3.34 ($p_{TT} < 0.05$) and 3.72 times ($p_{TC} < 0.05$); GH — by 2.32 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.38 times ($p_{TC} < 0.05$), respectively. **Conclusions.** When comparing the quality of life in the studied groups, it can be stated that the lowest indicators on all scales were in patients with RA combined with hypertension, obesity and T2DM and in carriers of the *CC* genotype of the analyzed gene, which reflected the worst physical condition and psychosocial status.

Keywords: type 2 diabetes; obesity; hypertension; rheumatoid arthritis; *T-786C* polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter

Tomoyo Itonaga¹, Yukihiro Hasegawa², Shinji Higuchi³, Mari Satoh⁴, Hirotake Sawada⁵, Kazuhiro Shimura⁶, Ikuko Takahashi⁷, Noriyuki Takubo⁸, Keisuke Nagasaki⁹

¹ Department of Pediatrics, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

² Division of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

³ Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

⁴ Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

⁵ Division of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan

⁶ Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁷ Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

⁸ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

⁹ Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

Відоме та невідоме про вроджений гіпотиреоз: оновлення за 2022 рік

Резюме. На сьогодні доступні деякі високоякісні рекомендації та експертні думки щодо вродженого гіпотиреозу (ВГ). Однак деякі моменти, пов'язані з ВГ, у них не розглядаються детально. У даному огляді автори обговорюють сім клінічних питань, які, на їхню думку, є особливо важливими, сподіваючись, що привернення уваги до них допоможе дитячим ендокринологам у подальшому лікуванні ВГ. 1. Наскільки високою має бути доза левотироксину (L-T4) для початкового лікування тяжкого і перманентного ВГ? 2. Який оптимальний метод моніторингу лікування тяжкого ВГ? 3. Яка доза споживання йоду матір'ю під час вагітності впливає на функцію щитоподібної залози плода та новонародженого? 4. Чи відрізняється сироватковий тиреоглобулін у пацієнтів з варіантами подвійної оксидази 2 (DUOX2) і в пацієнтів з надлишком йоду? 5. Кому треба проводити генетичну діагностику? 6. Який показник є найкращим для того, щоб розрізнити транзиторний і перманентний ВГ? 7. Чи існує ризик раку, пов'язаний із ВГ? Автори обговорили ці теми та разом написали цей огляд, щоб поліпшити розуміння ВГ і пов'язаних з ним питань.

Ключові слова: вроджений гіпотиреоз; подвійна оксидаза 2 (DUOX2); йод; левотироксин; молекулярна генетика

Вступ

На сьогодні доступні деякі високоякісні рекомендації та експертні думки щодо вродженого гіпотиреозу (ВГ) [1–4]. Однак, незважаючи на це, оцінка якості доказів щодо деяких моментів, пов'язаних із ВГ, може становити певні труднощі для клініцистів.

У цьому огляді ми зосередилися на семи клінічних питаннях, які не були детально розглянуті в існуючих рекомендаціях, але є особливо важливими для клінічної практики в Японії (наприклад, надлишок йоду та варіації подвійної оксидази 2 [DUOX2]) або стосуються досягнень щодо досліджень і лікування ВГ. Ці клінічні проблеми не охоплюють усі аспекти ВГ, але автори намагалися знайти відповіді на питання, щодо яких на сьогодні немає чіткої доказової бази, але які мають практичну цінність.

1. Наскільки високою має бути доза левотироксину (L-T4) для початкового лікування тяжкого і перманентного ВГ?

Довгострокові ускладнення тяжкого ВГ включають затримку розвитку й затримку росту навіть за умови швидкого призначення L-T4 [4–6]. Разом з потенційним впливом гіпотиреозу у внутрішньоутробному періоді початкова доза L-T4 є важливою проблемою.

У декількох дослідженнях встановлено, що рекомендована раніше доза L-T4 — 6–8 мкг/кг/день може бути неадекватною для пацієнтів з тяжким ВГ [7, 8]. Згодом було показано, що раннє призначення L-T4 і його високі дози забезпечують адекватне лікування тяжкого ВГ [8, 9], і рекомендації з 2000 року радять призначати початкову дозу 10–15 мкг/кг/день. Однак навіть раннє призначення L-T4 і його висока доза не запобігають

тому, що коефіцієнт інтелекту (IQ) у пацієнтів з тяжким ВГ є дещо нижчим, ніж у контрольній групі [10]. Раннє призначення L-T4 не продемонструвало істотної різниці між віком на початку лікування і прогнозом щодо інтелектуального розвитку; останній асоціювався з низьким рівнем T4 під час першого візиту [10]. Отже, питання щодо оптимальної початкової дози L-T4 залишається відкритим у пацієнтів з тяжким ВГ. У цьому розділі підсумовуються звіти, опубліковані з 2010 року, щодо початкової дози L-T4 і довгострокового прогнозу в пацієнтів з тяжким ВГ.

З 2010 року було опубліковано п'ять досліджень щодо початкової дози L-T4 у пацієнтів із ВГ (табл. 1) [5, 11–14]. Цей огляд класифікує ступінь ВГ за концентрацією вільного T4 (вТ4) як тяжкий (< 0,39 нг/дл), помірний (0,39–0,78 нг/дл) і легкий (0,78–1,17 нг/дл) згідно з класифікацією, вказаною в останніх настановах [4]. Незважаючи на середню початкову дозу L-T4 12,3 мкг/кг/день, пацієнти з тяжким ВГ мали більш помітні когнітивні й моторні порушення, ніж пацієнти з легким або помірним ВГ [5]. При тяжкому ВГ, такому як атиреоз, повідомлялося про поганий руховий розвиток навіть при застосуванні L-T4 у дозі 15 мкг/кг/день [11], тоді як при інших ступенях тяжкості пацієнти не продемонстрували відмінностей від здорових братів і сестер при однакових дозах [12]. Повідомлялося про сприятливі результати при застосуванні 10–15 мкг/кг/день L-T4 у пацієнтів із ВГ через ектопічний або дисгормоногенез [11, 12].

У попередньому метааналізі оцінювали зв'язок між IQ і початковою дозою L-T4 на основі тяжкості ВГ [14]. Було вибрано 438 пацієнтів із ВГ: 156 із тяжким ВГ (початковий сироватковий рівень T4 < 2 мкг/дл або вТ4 < 3 пмоль/л) і 282 з помірним або легким ВГ (початковий сироватковий рівень T4 > 2 мкг/дл або вТ4 > 3 пмоль/л). У 157 пацієнтів (36 %; 47 з тяжким ВГ і 110 з легким/помірним ВГ) лікування було розпочато з дози > 10 мкг/кг/день. Було встановлено, що при початковій дозі < 10 мкг/кг/день пацієнти з тяжким ВГ продемонстрували значно більше зниження IQ (< 8 мкг/кг/день: –6,03; 95% довірчий інтервал [ДІ]: від –9,10 до –2,96; 8–10 мкг/кг/день: –9,2; 95% ДІ: від –15,07 до –3,33), ніж пацієнти з легким і помірним ВГ. Навпаки, доза > 10 мкг/кг/день не асоціювалася зі зниженням IQ або погіршенням якості життя навіть у пацієнтів з тяжким ВГ [14]. Пероральний прийом високих доз L-T4 скорочував час, необхідний для нормалізації рівня вТ4 [12, 14].

Однак призначення високої дози L-T4 під час початкового лікування може мати несприятливі наслідки щодо розвитку нервової системи. У 7 попередніх дослідженнях оцінювали наслідки використання високих доз L-T4, при цьому дози різнилися, і три із цих досліджень [13, 15, 16] проводилися в одній установі [13–19]. Craven et al. [17] виявили, що доза L-T4 понад 12,5 мкг/кг/день може бути надмірною, і Tuhan et al. і Vaidyanathan et al. [18, 19] так само виявили ризик надмірного лікування в пацієнтів, які отримували 12–17 мкг/кг/день. У до-

Таблиця 1. Підсумок досліджень розвитку нервової системи в разі прийому початкових доз L-T4 у пацієнтів з ВГ починаючи з 2010 р.

Автор (рік)	Предмет дослідження	Доза L-T4 (мкг/кг/день) Середнє значення (діапазон)	Тривалість оцінки	Основні результати	Література
van der Sluijs Veer L. et al. (2012)	Легкий ВГ	10,3 (5,4–10,3)	1, 2 р.	Пацієнти з тяжким ВГ мали більш помітний когнітивний і моторний дефіцит порівняно з пацієнтами з легким або помірним ВГ	[5]
	Помірний ВГ	11,8 (8,3–19,9)			
	Тяжкий ВГ	12,3 (9,0–20,1)			
Hauri-Hohl A. et al. (2011)	Атиреоз	15,0 (9,9–21,8)	7–14 р.	Пацієнти з атиреозом мають недостатній розвиток рухових функцій порівняно з тими, хто має гіпоплазію щитоподібної залози або ектопію щитоподібної залози	[11]
	Дисгенез	14,3 (12,2–23,6)			
Albert B.V. et al. (2013)	Атиреоз	15,0	У середньому 8 р.	Не було виявлено відмінностей у моторній функції між пацієнтами з ВГ і їх здоровими сиблінгами	[12]
	Ектопічна щитоподібна залоза	12,0			
	Дисгормоногенез	10,0			
Bongers-Schokking J.J. et al. (2013)	Легкий, тяжкий ВГ	8,6 (7,3–9,6)	1,8; 6, 11 р.	MDI становив $103,4 \pm 12,7$, IQ у 6 років становив $102,2 \pm 16,1$, IQ в 11 років становив $91,8 \pm 16,2$. Надмірне лікування протягом перших 2 років призвело до зниження когнітивних результатів більшою мірою, ніж недостатнє лікування	[13]
Aleksander P.E. et al. (2018)	ВГ (тяжкість не відома)	13,5 (4,4–20,8)	У середньому 18 р.	Не було виявлено відмінностей у IQ між пацієнтами з ВГ і їх здоровими сиблінгами	[14]

Примітка: MDI — індекс ментального розвитку.

слідженнях наслідків надмірного лікування L-T4 довгострокове спостереження після 2-річного постнатального періоду надмірного лікування продемонструвало нижчий IQ і підвищену частоту синдрому дефіциту уваги й гіперактивності у віці 11 років [13, 16]. Однак Aleksander et al. [14] у разі такої самої тривалості лікування надмірними дозами не виявили різниці в IQ між пацієнтами та їхніми братами і сестрами. Оскільки в кількох дослідженнях порівнювали початкову дозу L-T4 у пацієнтів з тяжким ВГ, побічні ефекти надмірного лікування L-T4 при тяжкому ВГ точно невідомі.

Згідно з дослідженнями, згаданими вище, і поточними рекомендаціями [1–4], у неонатальному періоді початковою терапією тяжкого ВГ є дози L-T4 10–15 мкг/кг/день. Пацієнтам з тяжким ВГ з атиреозом може знадобитися доза 15 мкг/кг/день [11, 20]. Клініцисти повинні визначати дозу на основі ступеня тяжкості гіпотиреозу, прийому йоду в анамнезі, захворювання щитоподібної залози в матері, ліків, які застосовувалися в перинатальному періоді, і наявності структурних аномалій щитоподібної залози. Клініцисти повинні контролювати лабораторні дані й клінічні симптоми після початку лікування L-T4, щоб уникнути призначення доз, які є недостатніми або занадто великими.

Відповідь на це питання вимагає дослідження двох доз L-T4 (10–15 і 15 мкг/кг/день), в ідеалі — у когорті пацієнтів з порівнянною тяжкістю захворювання. Кінцеві точки повинні включати не лише короткострокове спостереження щодо показників функції щитоподібної залози, але й віддалені наслідки розвитку нервової системи.

2. Який оптимальний метод моніторингу лікування тяжкого ВГ?

Як мета замісної терапії L-T4 при ВГ було запропоновано підтримання рівнів вТ4 у сироватці крові між середнім і верхньою межею норми в кожній віковій групі при підтримці рівнів ТТГ у сироватці крові в межах норми [2, 3]. Обґрунтуванням цієї рекомендації є негативна кореляція між рівнями ТТГ і вТ4 у сироватці крові. Однак Т3 має більш виражену біологічну активність, ніж Т4, і перетворення Т4 на Т3 відбувається в клітинах, що виробляють ТТГ. У нокаутних мишей з геном селенодейодинази типу 2 (DIO2) рівні Т3 у сироватці крові не відрізнялися від рівня в диких мишей, тоді як рівні Т4 і ТТГ у сироватці крові були вищими, що вказує на те, що перетворення внутрішньоклітинного Т4 у Т3 є вирішальним у регуляції ТТГ [21]. Крім того, приблизно 20 % сироваткового Т3 безпосередньо виділяється щитоподібною залозою, тоді як решта 80 % виробляється шляхом перетворення Т4 [22]. Отже, регуляція рівня ТТГ у сироватці включає не тільки рівень Т4 у сироватці крові, але й також сироватковий і локальний (у клітинах, що продукують ТТГ) рівень Т3.

Рекомендація підтримувати Т4 у верхньому діапазоні не повністю ґрунтується на доказах [2, 3]. Повідомляється, що високі рівні ТТГ порівняно з вТ4 мали приблизно 43 % немовлят з ВГ і 10 % дітей з ВГ, що свідчить про негативний зворотний зв'язок осі «гіпоталамус —

гіпофіз — щитоподібна залоза» (ГГЩЗ) і сироваткового Т4 [23]. Дійсно, у пацієнтів з тяжким ВГ, таким як атиреоз або ектопічна щитоподібна залоза, рівень ТТГ у сироватці крові не досягає нормального, незважаючи на те, що рівень вТ4 у них перевищує верхню межу нормального діапазону, а рівень вТ3 знаходиться на нижній межі нормального діапазону. Досі неясно, чи моніторинг лікування тяжкого ВГ має базуватися на рівнях ТТГ або вТ4 у сироватці крові в пацієнтів з високим рівнем ТТГ порівняно з вТ4.

Механізм, що лежить в основі дисбалансу між рівнями вТ4 і ТТГ у сироватці крові в пацієнтів з тяжким ВГ, залишається неясним. Можливо, відіграє роль той факт, що гіпотиреоз плода може бути пов'язаний з порушенням розвитку осі ГГЩЗ [24]. У людей спостерігалися епігенетичні зміни в управлінні зворотним зв'язком осі ГГЩЗ [25]. Другий можливий механізм полягає в участі Т3 у негативному зворотному зв'язку з віссю ГГЩЗ. Аплазія або тяжка гіпоплазія щитоподібної залози може спричинити зниження секреції Т3 щитоподібною залозою, що призводить до низького рівня вТ3 і неадекватного пригнічення ТТГ навіть після того, як замісна терапія L-T4 нормалізує рівні вТ4 у сироватці [26]. Інші механізми включають вплив часу забору крові на результати після перорального прийому L-T4. Повідомляється, що рівні вТ4 у сироватці крові можуть підвищуватися на 20 % через дві-дев'ять годин після введення L-T4 [27].

Хоча високий ТТГ часто спостерігається за наявності високого Т4, як обговорювалося вище, прийнятну верхню межу рівня вТ4 у сироватці крові, необхідну для нормалізації ТТГ, ще не встановлено. Рівень ТТГ нижче від нижньої межі, імовірно, свідчить про передозування L-T4. Попередні дослідження на цю тему демонстрували суперечливі результати. Передозування замісної терапії L-T4 негативно впливає на когнітивні функції та інтелектуальний розвиток дітей [13, 28]. Однак у своєму дослідженні 104 пацієнтів з перманентним ВГ (П-ВГ) Aleksander et al. не виявили зв'язку між частотою високого Т4 у віці до 2 років та IQ у віці 10 років і старше [14]. Крім того, вони припустили, що більш високі рівні Т4 у пацієнтів із ВГ можуть не свідчити про наявність «надлишкового лікування», але можуть вказувати на те, що потрібно більше Т4 для досягнення нормального рівня Т3 [14].

Нормалізація рівнів вТ3 у сироватці крові може бути важливою для пригнічення сироваткового рівня ТТГ під час лікування тяжкого ВГ. Повідомляється, що в дорослих пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії зниження ТТГ до діапазону 0,03–0,3 МО/мл під час замісної терапії L-T4 призвело до нормалізації рівня вТ3 у сироватці крові, а метаболічні маркери були еквівалентними їх передопераційним значенням [29]. У пацієнтів із ВГ, спричиненим аплазією щитоподібної залози, як і в пацієнтів, яким проводиться тотальна тиреоїдектомія, для досягнення прийнятного рівня вТ3 і метаболічних маркерів може знадобитися пригнічення рівня ТТГ до описаного вище діапазону. Однак Bagattini et al. порівняли вплив замісної терапії L-T4 (розрахунок дози на 1 кг маси тіла) на результати тесту функції щито-

подібної залози в 13 пацієнтів із вродженою аплазією щитоподібної залози (середній вік: $21,5 \pm 2,1$ року) і 23 пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії (середній вік: $24,0 \pm 2,7$ року) [24] і повідомили, що сироваткові ТТГ і вТ4 були вірогідно вищими в пацієнтів з атиреозом, ніж у пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії (ТТГ — $1,8 \pm 0,8$ МО/мл проти $1,03 \pm 0,67$ МО/мл, вТ4 — $1,32 \pm 0,18$ нг/дл проти $1,18 \pm 0,19$ нг/дл), і рівні вТ3 не відрізнялися, незважаючи на вищу дозу L-T4 на 1 кг маси тіла ($2,16 \pm 0,36$ мкг/кг/день проти $1,73 \pm 0,24$ мкг/кг/день). Вважалося, що ця різниця пов'язана з дефіцитом гормонів щитоподібної залози в плода, що призвело до зсуву значення осі ГГЩЗ щодо Т4, але детальний механізм, що лежить в основі цієї різниці, досі невідомий [24].

Отже, оптимальні параметри моніторингу для тяжкого ВГ невідомі, і незрозуміло, чи є нормалізація сироваткового ТТГ найвищим пріоритетом, яка верхня межа прийнятної рівня вТ4 і наскільки високим слід підтримувати рівень вТ3. Щоб визначити оптимальний метод моніторингу лікування тяжкого ВГ, необхідно оцінити вплив кожного параметра (ТТГ, вТ4, вТ3, відношення вТ4 до вТ3 тощо), використовуючи як результати інтелектуальний розвиток, антропометричні показники й метаболічні маркери.

3. Яка доза споживання йоду матір'ю під час вагітності впливає на функцію щитоподібної залози плода і новонародженого?

Споживання йоду матір'ю впливає на функції щитоподібної залози плода і новонародженого, оскільки йод може проникати через плацентарний бар'єр. Хоча дефіцит йоду в матері є загальновідомою причиною високих рівнів ТТГ при скринінгу новонароджених у всьому світі, про високий рівень ТТГ у новонароджених, спричинений надлишком йоду в матері, також повідомлялося в Японії [30, 31].

Надлишок йоду спричиняє гіпотиреоз через зниження регуляції синтезу гормонів щитоподібної залози, явище, відоме як ефект Вольфа — Чайкова, який зазвичай зникає протягом кількох днів у дорослих, тоді як у плода і новонародженого з незрілою щитоподібною залозою цей ефект є більш довготривалим [32]. Гіпотиреоз плода й новонародженого, пов'язаний із застосуванням йоду, підозрюють, якщо є зоб і гіпофункцію щитоподібної залози підтверджено за допомогою аналізу крові [33]. Оскільки вплив надлишку йоду в матері на плід обмежений гестаційним періодом, гіпотиреоз, що виникає в результаті, теоретично має транзиторний клінічний перебіг, причому перманентний ВГ є рідкісним винятком [31, 34].

Трансплацентарний пасаж йоду відбувається: 1) при введенні йодовмісних ліків, 2) прийому йодовмісних добавок або 3) споживанні лише їжі, що містить йод. По-перше, таблетка аміодарону, типового йодовмісного препарату, містить 37,5 мг йоду в 100 мг. Повідомляється, що частота неонатального гіпотиреозу, викликаного прийомом 200–1600 мг аміодарону під час вагітності, становить 23 % [35]. Оскільки аміодарон метаболізується

в печінці і з таблетки в дозі 100 мг приблизно 3,5 мг неорганічного йоду вивільняється в системний кровотік, прийом 200–1600 мг аміодарону еквівалентний 7–56 мг йоду [36]. Йодид калію призначають вагітним жінкам з легким ступенем хвороби Грейвса; однак це не є стандартним лікуванням. Momotani et al. повідомили, що коли вагітні жінки з легкою формою хвороби Грейвса отримували йод у дозі 6–40 мг/день, що є відносно низьким діапазоном доз для дорослих, лише у двох із 35 плодів спостерігався підвищений рівень ТТГ при нормальному рівні вТ4 [37].

Ще одна йодовмісна медична речовина, поширена в Японії, — це олієрозчинна йодована контрастна речовина (етіодизована олія), яка використовується при виконанні гістросальпінгографії (ГСГ). Фетальний і неонатальний гіпотиреоз був зареєстрований у понад 20 випадках після проведення ГСГ протягом останніх 30 років [38–40]. У Японії частота неонатального гіпотиреозу після використання цієї контрастної речовини становить 2,4 % [39]. Низька частота подібних випадків фетального або неонатального гіпотиреозу, пов'язаного з ГСГ, в інших країнах [41] свідчить про те, що на його розвиток можуть впливати певні фактори. Вважається, що більш високий рівень захворюваності в Японії пов'язаний з високим споживанням продуктів, багатих йодом, таких як морські водорості, хоча цей зв'язок не встановлено. Водорозчинна йодована контрастна речовина, яка має коротший період напіврозпаду йоду, ніж олієрозчинна версія, на сьогодні рекомендована для використання при проведенні ГСГ у безплідних жінок у Японії [39], хоча це все ще не може усунути ризик розвитку дисфункції щитоподібної залози. Відомо, що використання повідон-йодної рідини для полоскання рота під час вагітності та йодовмісних дезінфікуючих засобів під час пологів також викликає неонатальний гіпотиреоз [3]. Зважаючи на ризик щодо функції щитоподібної залози в новонародженого, замість цього слід використовувати препарати, що не містять йоду, такі як рідина для полоскання рота азулен і дезінфікуючий засіб хлоргексидин.

По-друге, про фетальний і неонатальний гіпотиреоз унаслідок вживання матір'ю харчових добавок, що містять велику кількість йоду, також повідомлялося у всьому світі [33, 42–44]. У Сполучених Штатах заохочується використання йодовмісних добавок для здорового розвитку мозку немовлят, оскільки вагітні жінки, як правило, відчувають дефіцит харчового йоду [45]. Однак кількість йоду в харчових добавках для здорового харчування не контролюється суворо регуляторними органами, такими як Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів, і може бути досить високою [46]. Крім того, добавки, що містять велику кількість йодиду калію (наприклад, 12,5 мг в одній таблетці), комерційно доступні в деяких розвинених країнах. На відміну від цього вагітні жінки в Японії зазвичай вживають достатню кількість йоду з їжею з причин, описаних нижче.

По-третє, лише надлишок йоду в їжі у матері може призвести до гіпотиреозу плода і новонародженого. У Японії, де багаті йодом морські водорості споживаються

ваються у великих кількостях, за даними Nishiyama et al., надлишок йоду в матері під час вагітності спостерігався в 15 із 34 немовлят, які дали позитивний результат скринінгу на ВГ [31]. Про такі самі висновки повідомили Asakura et al. [30]. Однак у цих звітах не розглядалася можливість одночасного виникнення генетичної аномалії, що спричиняє ВГ у досліджуваних немовлят. Потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи підвищується частота ВГ, коли до наявної генетичної схильності до ВГ додається такий фактор, як надлишок йоду.

Верхня межа добового споживання йоду залежить від країни. У Сполучених Штатах у здорових дорослих вона становить 1100 мкг [47]. Навпаки, у Японії, оскільки щоденне споживання йоду 1000–3000 мкг у дорослих не асоціюється з будь-якими побічними ефектами, верхня межа становить 3000 мкг для здорових дорослих [48]. Можливою причиною різниці між двома країнами є те, що швидкість поглинання йоду, що міститься в ламінарії, головному харчовому джерелі йоду для японців, може бути нижчою, ніж швидкість поглинання йоду, що міститься в інших продуктах харчування [49].

Кількість споживання йоду в цитованому раніше дослідженні Nishiyama et al. [31] становила 820–3200 мкг/день, що свідчить про те, що навіть щоденне споживання йоду матір'ю нижче за верхню межу 2000 мкг, що є верхньою межею для вагітних жінок у Японії [48], може вплинути на функцію щитоподібної залози в плода або новонародженого. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити відповідну верхню межу для вагітних жінок в Японії в контексті функції щитоподібної залози новонароджених після пологів.

Отже, надлишок йоду в матері може спричинити транзиторний гіпотиреоз плода і новонародженого. Хоча максимальний рівень споживання вагітними жінками невідомий, вагітних жінок слід проінформувати про ризик розвитку гіпотиреозу плода і новонародженого, спричиненого надмірним вмістом йоду в їжі.

4. Чи відрізняється сироватковий тиреоглобулін (ТГ) у пацієнтів з варіантом подвійної оксидази 2 (DUOX2) і в пацієнтів з надлишком йоду?

Як варіанти *DUOX2*, так і надлишок йоду є поширеними причинами транзиторного ВГ (Т-ВГ) із зобом у Японії [31, 50]. Однак визначити, яка із цих з двох причин наявна в конкретному випадку, лише на основі даних фізикального обстеження і результатів оцінки функції щитоподібної залози важко. Крім того, діагностика надлишку йоду непроста, оскільки його не завжди можна діагностувати за рівнем йоду в сечі через індивідуальні відмінності в чутливості до йоду, оскільки гіпотиреоз розвивається лише в невеликого відсотка пацієнтів, яким вводили йодовмісну контрастну речовину (етіодизовану олію) під час ГСГ [39]. Однак диференціація між варіантами *DUOX2* і надлишком йоду важлива для прогнозування результатів наступних спостережень. Повідомлялося про тиреоїдний зоб і гіпотиреоз у дорослих пацієнтів з варіантами *DUOX2*, що свідчить про необхідність тривалого спостереження [51].

ТГ, разом з йодом і пероксидазою, необхідний для синтезу гормонів щитоподібної залози. Рівні ТГ у сироватці крові підвищуються, коли синтез гормонів щитоподібної залози порушується через вроджені органічні дефекти, такі як ті, що спостерігаються в пацієнтів з варіантами *TPO* або *DUOX2*. У разі неонатального гіпотиреозу, викликаного надлишком йоду, також тимчасово підвищується рівень ТГ [42]. Рівень ТГ у сироватці крові часто оцінюють при діагностиці ВГ як маркер дисгормоногенезу (ДГ) і надлишку йоду. Однак в жодному попередньому дослідженні не порівнювали рівні ТГ при двох патологічних станах. У цьому розділі ми обговоримо, чи можна відрізнити ці два захворювання за рівнем ТГ у сироватці в неонатальному періоді.

Хоча існує декілька способів відповісти на це запитання, ми переглянули дослідження, у яких аналізують рівень ТГ у сироватці крові в пацієнтів з двоухалельним варіантом *DUOX2*, а також пацієнтів з явним ВГ, пов'язаним з надлишком йоду. Пацієнти з варіантом *DUOX2* демонструють широкий клінічний спектр [50, 52, 53]; тут розглядалися випадки з двоухалельним варіантом, які часто мають більш серйозні прояви. В аналізі були включені пацієнти з ВГ після ГСГ, як і в попередньому дослідженні одного з авторів [39]. Більшість випадків ВГ, спричинених проведенням ГСГ з використанням контрастної речовини на олійній основі, зареєстровано в Японії; у хворих був тяжкий ВГ, явно спричинений надлишком йоду. Нарешті, були включені пацієнти, у яких рівні ТГ були виміряні в неонатальному періоді, оскільки рівні ТГ зазвичай залежать від віку, особливо в перші місяці життя.

У дослідженнях характеристик пацієнтів із ВГ із варіантом *DUOX2* повідомлялося про високий рівень ТГ у сироватці після встановлення діагнозу. Maquo et al. вимірювали рівні ТГ у 20 із 32 пацієнтів із ВГ із варіантом *DUOX2* і виявили, що він перевищував 800 нг/мл у 17 пацієнтів [54]. У дослідженні Jin et al. рівні ТГ у сироватці крові в п'яти з десяти пацієнтів із ВГ із двоухалельним варіантом *DUOX2* становили 20,2; 101, 453, 500 і 1560 нг/мл [55]. Nagumi et al. повідомили, що рівень ТГ у сироватці крові на момент встановлення діагнозу в трьох з дев'яти пацієнтів із ВГ із двоухалельним варіантом *DUOX2* становив 1600, 1500 і 710 нг/мл відповідно [56]. Muzza et al. вивчали випадки ВГ з підвищеним рівнем ТГ у сироватці крові або гіперплазією щитоподібної залози з використанням ультразвукового дослідження (УЗД) і виявили, що 11 із 30 пацієнтів мали двоухалельний варіант, що порушує активність *DUOX2*. Незважаючи на те, що значення сироваткового ТГ у пацієнтів з варіантом *DUOX2* було таким, як і в пацієнтів без варіанта *DUOX2*, перші мали більш серйозні симптоми разом з вищим рівнем сироваткового ТГ на момент встановлення діагнозу (медіана: 655 проти 426 нг/мл; діапазон: 403–1991 проти 54,4–3000) [57].

Що стосується надлишку йоду, Satoh et al. повідомили, що гіпотиреоз розвинувся в п'яти з 212 немовлят, народжених від матерів, яким проводили ГСГ [39]. Концентрація йоду в сечі (UIC) у чотирьох із п'яти немовлят становила 1150, 940, 1570 і 319 мкг/л, це достатньо великі варіації, але все ж вони вищі, ніж середній показник UIC 121,0 мкг/л у першій сечі в новонародже-

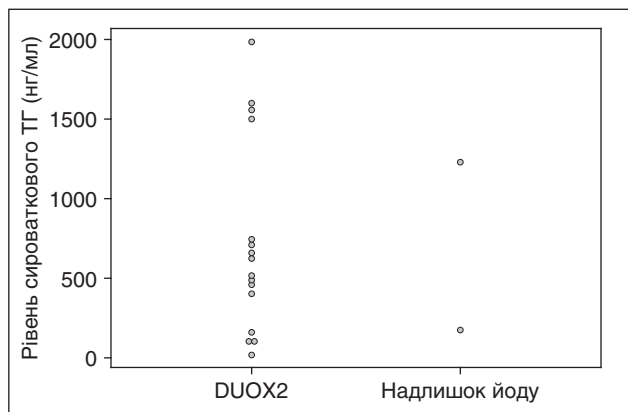


Рисунок 1. Точкова діаграма сироваткового ТГ у пацієнтів з гіпотиреозом із двохалельними варіантами *DUOX2* або надлишком йоду. Ліва діаграма показує варіант *DUOX2*, а права — надлишок йоду. Значення були взяті з попередніх звітів [39, 54–57]

них у Японії [58]. Рівень ТГ у сироватці крові у двох із п'яти немовлят становив 178,9 і 1219 нг/мл відповідно [39]. Tachibana et al. повідомили, що серед 48 немовлят з високим рівнем ТТГ, виявленим при скринінгу новонароджених, у 15 осіб з високим рівнем загального йоду в сечі (> 500 мкг/л) і гіпотиреозом рівень ТГ коливався від 111 до 7089 нг/мл [59]. Цей звіт демонструє взаємозв'язок між вмістом йоду в сечі та рівнем ТГ у сироватці крові в немовлят із ВГ, але не описує причини надлишку йоду чи діагностичні критерії.

Попередні дослідження продемонстрували складність у розрізненні гіпотиреозу, спричиненого варіантом *DUOX2* або надлишком йоду на основі лише рівня ТГ. Рівень сироваткового ТГ у новонароджених з гомозиготним або складним гетерозиготним варіантом *DUOX2* коливався від 20,2 нг/мл, що є надзвичайно низьким значенням, до 1991 нг/мл, а рівні сироваткового ТГ у двох новонароджених з надлишком йоду становили 178,9 і 1219 нг/мл відповідно, показуючи, що при двох причинах гіпотиреозу рівні ТГ можуть перекриватися (рис. 1). Різниця в сироваткових рівнях ТГ у двох немовлят з гіпотиреозом через надлишок йоду може вказувати на те, що ефект Вольфа — Чайкова і/або передача йоду плоду різняться від випадку до випадку. Причина великої варіації рівнів ТГ, пов'язаних з варіантами *DUOX2*, на сьогодні невідома. Можливі численні фактори, включно з відмінностями в тяжкості варіантів *DUOX2*, наявністю інших генетичних варіантів і споживанням йоду. Оскільки є кілька повідомлень про рівні ТГ у сироватці крові в новонароджених з гіпотиреозом, спричиненим надлишком йоду або варіантом *DUOX2*, необхідні подальші дослідження, перш ніж можна буде зробити будь-які остаточні висновки.

5. Кому треба проводити генетичну діагностику?

Молекулярні дослідження, зосереджені на обмеженій кількості генів-кандидатів, були проведені в пацієнтів зі специфічними клінічними характеристиками або сімейним анамнезом. Ідентифікація причинних генів

(табл. 2) допомогла нам зрозуміти механізми розвитку щитоподібної залози і синтезу гормонів. Більшість випадків П-ВГ класифікуються як тиреоїдна дисгенезія (ТД) або ДГ. Загальний рівень виявлення потенційно патогенних варіантів при аналізі генів-кандидатів щодо ВГ у Японії становить приблизно 20 % [56, 60–62].

Більшість випадків ТД є спорадичними, і їх етіологія не встановлена. Менше за 5 % випадків ТД пов'язані з потенційно патогенними варіантами відомих генів, які регулюють розвиток щитоподібної залози [60]. У деяких пацієнтів спостерігаються екстратиреоїдні ускладнення. Наприклад, у пацієнтів із варіантом *NKX2-1* можуть виникнути екстратиреоїдні ускладнення, такі як доброякісна хорея, тоді як у пацієнтів з варіантом *PAX8* можуть виникати вади розвитку уrogenітального тракту (табл. 2). Для ідентифікації гена-кандидата важливий ретельний фенотиповий опис пацієнтів із ВГ.

ВГ також пов'язаний з кількома іншими вадами розвитку. Нещодавні генетичні дослідження виявили гени-кандидати, пов'язані з ВГ, такі як *DYRK1A* (синдром Дауна), *TBX1* (синдром делеції 22q11.2), *JAG1* (синдром Алажиля) і *KAT6B* (синдром Одо, генітопателарний синдром) [63–67].

Навпаки, у більшості людей із ДГ у генах містяться варіанти, що кодуєть відомі компоненти механізму біосинтезу тиреоїдних гормонів. Ці варіанти викликають втрату функції, що призводить до недостатнього синтезу гормонів щитоподібної залози з компенсаторним зобом або без нього. Найбільш частим геном у групі ДГ був *DUOX2*, і фенотип зазвичай був тимчасовим [54, 56]. У разі ВГ у більшості випадків ДГ є ізольованим. Синдром Пендред (варіант *SLC26A4*), при якому в пацієнтів спостерігається сенсоневральна втрата слуху, є винятком.

Секвенування нового покоління (NGS) принесло серйозні зміни до традиційного підходу до діагностики й розуміння молекулярної основи ВГ шляхом виявлення кількох нових генів, залучених до органогенезу тканини щитоподібної залози [68]. Крім того, цільові панелі NGS уже забезпечили ефективний засіб ідентифікації варіантів генів у кодуючих ділянках відомих генів ВГ [61, 62, 69]. Хоча більшість випадків є моногенними, за допомогою цієї технології також було підтверджено олігогенне успадкування ВГ [62, 70]. Для встановлення методу діагностики олігогенних розладів необхідні подальші дослідження. Підходи NGS також зробили можливим скринінг генів у великих популяціях ВГ (незалежно від того, чи це ТД, чи ДГ), демонструючи перекриття генетичних етіологій у підгрупах ТД і ДГ [71].

Нарешті, за останні кілька років вартість NGS і час, необхідний для його проведення, зменшилися, і зараз широко використовується біоінформаційний аналіз *in silico* (хоча точність аналізу все ще не є оптимальною). Автори вважають, що ці тенденції збережуться ще деякий час. Отже, у клінічній практиці генетичне тестування з використанням NGS незабаром стане потужним інструментом для клініцистів для визначення генетичної етіології ВГ.

Хоча молекулярні й генетичні механізми, що лежать в основі ВГ, були встановлені, точна причина ВГ у багатьох випадках залишається неясною, особливо при ТД.

Таблиця 2. Короткий перелік генів, що спричиняють вроджений гіпотиреоз, і клінічні прояви

	Гени	Успадкування	Клінічні прояви
Тиреоїдна дисгенезія	<i>NKX2.1</i>	AD	Хорея, затримка розвитку, гіпотонія, респіраторний дистрес-синдром немовляти, рецидив респіраторної інфекції, ізольований ВГ, субклінічний ВГ або ВГ легкого ступеня
	<i>PAX8</i>	AD	Вади розвитку уrogenітального тракту, ізольований ВГ, ВГ легкого або тяжкого ступеня
	<i>FOXE1</i>	AR	Вовче піднебіння, аномалія волосся, атрезія хоан, роздвоєний надгортанник, атиреоз або тяжка гіпоплазія
	<i>GLIS3</i>	AR	Неонатальний діабет, кістозна дисплазія нирок, фіброз печінки, вроджена глаукома, труднощі з навчанням, аномалії скелета, широкий спектр структурних аномалій щитоподібної залози
	<i>CDCA8</i>	AD/AR	Уроджені вади серця, ізольований ВГ
	<i>JAG1</i>	AD	Синдром Алажиля, уроджені вади серця, ізольований ВГ
	<i>TSHR</i>	AD/AR	Ізольований ВГ, субклінічний або тяжкий ВГ, щитоподібна залоза нормального розміру або гіпоплазія
Дисгормоногенез	<i>TG</i>	AR	Невідповідно низький рівень ТГ при підвищенні ТТГ, тяжкий ВГ, еутиреоїдний зоб
	<i>TPO</i>	AR	Тяжкий ВГ, зоб
	<i>DUOX2</i>	AD/AR	Зоб, транзиторний або перманентний ВГ, ВГ легкого або тяжкого ступеня, найпоширеніший ВГ у населення Японії
	<i>DUOXA2</i>	AD/AR	Зоб, транзиторний або перманентний ВГ, норма або ВГ тяжкого ступеня
	<i>SLC26A4</i>	AR	Сенсоневральна глухота, зоб або нормальний розмір щитоподібної залози
	<i>SLC5A5</i>	AR	Зоб або щитоподібна залоза нормального розміру, початок у неонатальному періоді або пізній початок, еутиреоїдний стан, тяжкий ВГ
	<i>DEHAL1</i>	AD/AR	Вроджений зоб або гіпотиреоз у дитинстві
	<i>SLC26A7</i>	AR	Зоб, помірний або тяжкий ВГ

Примітки: AD — автосомно-домінантне; AR — автосомно-рецесивне.

Аналіз цілого геному, такий як аналіз екзому, може бути розглянутий для досліджень, що включають недіагностовані випадки з кількома вродженими аномаліями або сімейним анамнезом. При спробі з'ясувати етіологію також слід враховувати внесок інших генетичних факторів і факторів середовища. Перший включає регуляторні ділянки, інтронні мутації та варіанти кількості копій у генах, що становлять інтерес. У майбутньому необхідно проводити подальші дослідження альтернативних механізмів, таких як епігенетичні модифікації, щоб зрозуміти їхній внесок у розвиток ВГ [72].

6. Який показник є найкращим для того, щоб розрізнити транзиторний і перманентний ВГ?

Клінічно розрізнення між П-ВГ і Т-ВГ є одним з найважливіших питань для батьків дітей, хворих на ВГ, за винятком випадків ТД, які можна легко діагностувати за допомогою УЗД або сцинтиграфії. Зазвичай результати дослідження функції щитоподібної залози повторно оцінюють після припинення лікування L-T4 у віці 3 років або старше, щоб відрізнити П-ВГ від Т-ВГ [2, 3]. В останніх європейських узгоджених рекомендаціях щодо ВГ зазначено, що клініцист може розглянути можливість припинення лікування після 1 року [2]. Однак у цих рекомендаціях не вказані характеристики пацієнтів, лікування яких можна припинити до досягнення 3-річного віку.

Багато досліджень показали, що доза L-T4 є корисним предиктором клінічного перебігу гіпотиреозу (табл. 3) [73–89]. Більшість звітів виявили вірогідну різницю у віці 1 року, коли середня доза L-T4 для П-ВГ і Т-ВГ становила 3,1–4,5 мкг/кг/день і 1,9–3,4 мкг/кг/день відповідно [74, 76, 78, 80, 83, 84, 86, 87]. Через відмінності між дослідженнями та збіги середніх значень у двох групах повне розмежування між групами на основі дозування L-T4 було неможливим. У трьох дослідженнях припускається можливість прогнозування клінічного перебігу гіпотиреозу у віці 1 року на основі ROC-аналізу [77, 84, 85]. Площа під кривою (AUC) кривих ROC становила 0,61–0,73 у віці 1 року. Доза L-T4, що перевищує 4,7–4,9 мкг/кг/день або є нижчою за 1,7–1,8 мкг/кг/день у віці 1 року, може допомогти діагностувати П-ВГ і Т-ВГ відповідно [77, 85]. Специфічність цих порогових значень становила 97–100 %. У старшому віці як чутливість, так і специфічність були вищими, при цьому AUC кривих ROC становила 0,73–0,80 у віці 2 років і 0,82–0,83 у віці 3 років [77, 85].

Деякі дослідники повідомили, що діагностування П-ВГ і Т-ВГ було можливим у віці 90–180 днів [79, 83]. Однак чутливість і специфічність дозування L-T4 як предиктора, як правило, були нижчими в молодших популяціях. Оскільки вік 90–180 днів є надто раннім для припинення терапії L-T4, вищенаведений критерій може бути важко застосувати в клінічній практиці.



Таблиця 3. Дозування L-T4 на масу тіла як предиктор П-ВГ і Т-ВГ

Автори (рік)	Країна	n	П-ВГ : Т-ВГ	Визначення Т-ВГ	Доза L-T4 у віці 12 місяців, середнє (граничне значення)**		Доза L-T4 у віці 24 місяці, середнє (граничне значення)**		Доза L-T4 у віці 3 роки, середнє (граничне значення)**		Інші значущі фактори	Література
					П-ВГ	Т-ВГ	П-ВГ	Т-ВГ	П-ВГ	Т-ВГ		
Eugster E.A. et al. (2004)	США	33	12 : 21	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 рік*	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2,90 ± 0,83	2,00 ± 0,53		[73]
Uluvar T. et al. (2013)	Туреччина	37	20 : 17	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 3 роки*	4,07 ± 1,88	2,80 ± 1,19	2,91 ± 0,95	2,16 ± 1,11	N.A.	N.A.		[74]
Rabbiosi S. et al. (2013)	Італія	61	29 : 32	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 рік*	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2,15	1,35	Початковий рівень ТТ	[75]
Cho M.S. et al. (2014)	Корея	56	31 : 25	Еутипічна щитоподібна залоза і нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 місяць*	4,5 ± 1,5	3,1 ± 1,1	4,2 ± 0,8	2,5 ± 1,0	N.A.	N.A.	Початковий рівень ТТТ	[76]
Messina M.F. et al. (2015)	Італія	64	18 : 46	Еутипічна щитоподібна залоза і нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 місяць*	(> 4,90)	(< 1,70)	(> 4,27)	(< 1,45)	(> 4,70)	(< 0,98)		[77]
Kara C. et al. (2016)	Туреччина	122	59 : 63	Еутипічна щитоподібна залоза і нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 місяць*	3,4 ± 2,0	2,0 ± 0,7	3,3 ± 0,9	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,5	1,3 ± 0,4	Початковий рівень ТТТ і ТТ	[78]
Fu C. et al. (2017)	Китай	320	161 : 159	Еутипічна щитоподібна залоза і нормальний тест на функцію щитоподібної залози*	(> 31,25)**	(< 31,25)**	(> 31,25)**	(< 31,25)**	7,8 (> 31,25)**	38,9 (< 31,25)**	Початковий рівень ТТТ і Т4	[79]
Park I.S. et al. (2017)	Корея	165	100 : 65	Еутипічна щитоподібна залоза і нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 місяць*	4,1 ± 1,3	3,4 ± 0,8	3,9 ± 1,3	2,7 ± 0,5	3,3 ± 1,2	2,3 ± 0,5	Початковий рівень ТТТ	[80]
Zdraveska N. et al. (2018)	Македонія	76	42 : 34	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 6 місяців*	3,7 ± 0,8	2,4 ± 0,7	3,3 ± 0,7	1,9 ± 0,6	3,2 ± 0,7	1,7 ± 0,6	Початковий рівень ТТТ і Т4	[81]
Saba C. et al. (2018)	Франція	92	43 : 49	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 місяць*	2,1 (> 2,5)	3,2 (< 2,5)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Сімейний анамнез і доза L-T4 у віці 6 місяців	[82]
Oron T. et al. (2018)	Ізраїль	84	67 : 17	Еутипічна щитоподібна залоза і нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 рік*	3,4	2,1	3,0	1,9	N.A.	N.A.	Початковий рівень ТТТ і Т4	[83]
Higuchi S. et al. (2019)	Японія	34	19 : 15	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 рік*	3,1 ± 1,2 (> 2,4)	1,9 ± 0,5 (< 2-4)	N.A.	N.A.	2,4 ± 1,2 (> 1-3)	1,0 ± 0,5 (< 1-3)		[84]
Itonaga T. et al. (2019)	Японія	99	75 : 24	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози у віці 15 років	(> 4,79)	(< 1,74)	(> 4,39)	(< 1,56)	(> 3,96)	(< 1,45)	Початкова доза L-T4	[85]
Park E.S. et al. (2019)	Корея	80	71 : 9	Нормальний тест на функцію щитоподібної залози 1 рік*	4,3 ± 1,4	2,5 ± 1,4	4,9 ± 1,2	3,5 ± 1,2	4,3 ± 1,2	2,9 ± 1,2	Початковий рівень ТТТ	[86]
Asena M. et al. (2020)	Туреччина	186	132 : 54	Нормальний рівень ТТТ 6 місяців*	2,80 ± 1,22 (у 6 місяців)	2,14 ± 0,81 (у 6 місяців)	N.A.	N.A.	2,35 ± 1,29	1,41 ± 0,66		[87]
Matejek N. et al. (2021)	Німеччина	357	333 : 24	Нормальний рівень ТТТ 6 місяців*	4,4 (> 3,1)	2,8 (< 3,1)	3,9 (> 2,95)	2,3 (< 2,95)	N.A.	N.A.	Початковий рівень ТТТ	[88]

Примітки: усі значення L-T4, які було підтверджено як відкинуті, вірогідно відрізнялися між групами П-ВГ і Т-ВГ; кількісні дані виражаються як середнє ± стандартне відхилення або медіана; N.A. — не застосовується; * — тривалість після припинення лікування L-T4; ** — порогові значення через 12 місяців, 24 місяці та 3 роки були отримані з аналізу ROC; *** — середня загальна добова доза. За винятком значень, позначених ***, дозування L-T4 вказано в мкг/кг/день.

Повідомлялося про два додаткових параметри для розрізнення П-ВГ і Т-ВГ. По-перше, Yamamura et al. припустили, що це збільшення дози L-T4 у віці > 3 роки [89]. По-друге, рівень ТТГ при діагностиці також мав прогностичну цінність [76, 83], хоча в інших звітах не було виявлено суттєвої різниці в рівнях ТТГ при П-ВГ і Т-ВГ [73–75, 77, 80, 84, 85, 87, 89]. Деякі дослідження вивчали рівень ТГ під час встановлення діагнозу, хоча лише в кількох пацієнтів [75, 78].

Нещодавно Mehran et al. розробили модель для прогнозування розвитку П-ВГ і Т-ВГ у пацієнтів віком до 1 року на основі прямого поетапного багатфакторного логістичного регресійного аналізу 1047 пацієнтів із ВГ [90]. Рівняння для прогнозування ризику П-ВГ включало підтверджені рівні ТТГ, загальний Т4 < 8,2 мкг/дл, підвищення дози L-T4 до 1 року, рівень ТТГ > 10 МО/мл протягом 6 місяців, кровну спорідненість батьків, захворювання щитоподібної залози в сімейному анамнезі. Ця прогностична модель мала значно більшу діагностичну цінність, ніж ТТГ або загальний рівень Т4 окремо.

Неясно, протягом якого часу слід спостерігати за пацієнтами з підозрою на Т-ВГ після припинення лікування L-T4. У нашому попередньому дослідженні за пацієнтами з транзиторним гіпотиреозом спостерігали до досягнення ними 15-річного і більш старшого віку [85], тоді як тривалість спостереження після припинення лікування L-T4 становила < 1 року майже в усіх інших дослідженнях [73–81, 83–87]. У пацієнтів із П-ВГ у нашому дослідженні найдовший період без лікування L-T4 після його припинення становив 1,2 року [85]. Це вказує на те, що деяким пацієнтам може знадобитися повторне застосування L-T4 протягом приблизно 1 року. Тривалість спостереження після припинення прийому L-T4 повинна бути понад 1 рік. Проте кілька досліджень, крім нашого, були розроблені для спостереження за пацієнтами протягом більше ніж 1 року після припинення L-T4.

Щоб краще зрозуміти, чи є дозування L-T4 корисним предиктором, необхідно провести проспективне дослідження не лише функції щитоподібної залози, але й фізичного і розумового розвитку пацієнтів із ВГ. Розширене використання генетичного тестування прояснило спектр клінічних проявів і кореляцію генотипу й фенотипу. Зокрема, пацієнтів з варіантом *DUOX2* слід досліджувати окремо, оскільки вони зазвичай лікуються протягом короткого періоду часу, незважаючи на тяжкий гіпотиреоз під час неонатального і раннього постнатального періодів [54].

Отже, дозування L-T4 є одним з найкращих засобів для розрізнення П-ВГ і Т-ВГ. Доза L-T4 у віці 1 року мала особливо високу діагностичну точність із високою чутливістю й специфічністю. Урахування деяких інших факторів може поліпшити діагностику П-ВГ і Т-ВГ.

7. Чи існує ризик раку, пов'язаний із ВГ?

Було розглянуто кілька випадків раку щитоподібної залози як ускладнення ВГ із неонатальним гіпотиреозом або без нього, у тому числі в пацієнтів з ДГ або ТД, а також механізм канцерогенезу. Є кілька попередніх

повідомлень про рак щитоподібної залози в пацієнтів із ВГ, обумовленим ДГ, які не включали генетичний аналіз [91–95]. Нещодавно повідомлялося про рак щитоподібної залози, ускладнений ДГ, що походить від варіантів TG [96–100], TPO [101, 102], NIS [103] і PDS [104, 105] (табл. 4). Ці види раку можуть розвинутися в різному віці, але найчастіше зустрічаються в осіб середнього віку і можуть бути агресивними [91–105]. У випадках раку щитоподібної залози, асоційованого з ДГ, було виявлено невелику кількість варіантів гена, що викликає рак (табл. 4), хоча присутність таких варіантів зазвичай необхідна для канцерогенезу [106].

Механізми розвитку раку щитоподібної залози в пацієнтів з тиреоїдним ДГ ще не повністю вивчені. Постійна і тривала стимуляція ТТГ може призвести до зоба, вузлів щитоподібної залози або раку щитоподібної залози [91, 97, 100, 107–109]. ТТГ є фактором росту епітеліальних клітин щитоподібної залози, що може сприяти утворенню вузлів щитоподібної залози й прогресуванню раку [100]. У дітей і підлітків з диференційованим раком щитоподібної залози була виявлена більш висока концентрація ТТГ у сироватці крові, ніж у тих, хто мав доброякісні вузли щитоподібної залози [109]. Навпаки, великий багатовузловий зоб може розвинутися, незважаючи на раннє призначення L-T4 і досягнення нормального рівня ТТГ [99, 102]. Рак за відсутності підвищених рівнів ТТГ у сироватці крові вказує на те, що, крім рівня ТТГ, в онкогенезі можуть відігравати роль генетичні фактори та фактори навколишнього середовища, і точний ризик раку в пацієнтів із СН, які отримують замісну терапію L-T4 з раннього дитинства, на сьогодні невідомий.

Частота раку щитоподібної залози в пацієнтів з варіантом TG вища, ніж у загальних популяціях [96]. Hishinuma et al. повідомили про рак щитоподібної залози в 11 із 25 пацієнтів із варіантом TG (44 %) [110]. У більшості цих пацієнтів діагноз був встановлений до початку неонатального скринінгу, і на момент встановлення діагнозу функція щитоподібної залози була нормальною. Деякі пацієнти з варіантами TG можуть мати ТТГ у межах норми, можливо, через стійкий ТТГ-стимульований ріст щитоподібної залози, який частково компенсує вироблення гормонів щитоподібної залози [96, 111]. Поки що не ясно, чи може раннє лікування L-T4 запобігти розвитку раку щитоподібної залози; однак раннє лікування L-T4 у пацієнтів з аномаліями TG, які було діагностовано під час неонатального скринінгу, не призвело до виникнення зоба, що свідчить про те, що раннє лікування L-T4 може запобігти розвитку раку щитоподібної залози [96]. Було висунуто припущення щодо такого механізму канцерогенезу при аномаліях TG: аномальне згортання і транспортування білка ТГ до апарату Гольджі призводить до утримання аномальних білків в ендоплазматичному ретикулумі (ЕР), що може викликати канцерогенез через стрес ЕР у пацієнтів з варіантами TG [110, 112].

Біохімічні дані свідчать про те, що тиреоїдна пероксидаза (ТПО) може сприяти онкогенезу. ТПО відновлює перекис водню (H_2O_2) і приєднує йод до тирозильних залишків у ТГ. У контексті патологічного

дефіциту ТПО H_2O_2 , що виробляється DUOXs, може дифундувати через апікальну мембрану тироцитів і досягати ядра безпосередньо або через окисно-відновні сигнальні шляхи, можливо, активуючи внутрішньоклітинну НАДФН-оксидазу-4 (NOX4) у ядрі та ER. Присутність NOX4 у перинуклеарній ділянці може збільшити ядерний окиснювальний стрес і сприяти ушкодженню ДНК і геномній нестабільності [113, 114]. Однак немає повідомлень про більшу частоту раку у випадках варіанта *TPO*, ніж у загальній популяції.

Кілька досліджень пацієнтів з тиреоїдним геміагезом (ГАГ), визначеним як відсутність однієї частки щитоподібної залози, повідомляли про рак щитоподібної залози як ускладнення цього стану навіть у пацієнтів віком 14 років [115]. Рак частіше зустрічається в

жінок, ніж у чоловіків, імовірно, тому, що частота ГАГ вища серед пацієнтів жіночої статі [116] і розвивається з приблизно однаковою швидкістю в правій і лівій залишкових частках. Наскільки нам відомо, не було зареєстровано жодного випадку гіпотиреозу в пацієнта з раком, пов'язаним з ГАГ. Незрозуміло, чи частота раку щитоподібної залози в пацієнтів з ГАГ є вищою, ніж у загальній популяції.

Багато випадків раку щитоподібної залози були пов'язані з ектопією щитоподібної залози. Massine et al. узагальнили 28 випадків раку лінгвальної щитоподібної залози, які виникли у віці від 18 до 86 років до 2000 року [117]. Карцинома лінгвальної щитоподібної залози зустрічається рідко, з частотою приблизно 1% [117, 118]. Ризик злоякісної трансформації не більш

Таблиця 4. Резюме клінічних випадків тиреоїдного дисгормоногенезу з варіантами генів, асоційованих з раком щитоподібної залози

Дослідження	Вік, у якому розпочато спостереження	Вік, у якому встановлено гістологічний діагноз	Стать	Функція щитоподібної залози перед тиреоїдектомією	Вид раку	Пухлина щитоподібної залози	Варіанти гена – драйвера раку	Література
Варіант гена TG								
Hishinuma et al. (2005)	Неонатальний	27 років	Ж	Нормальна	Уніфокальний	PTC	BRAF(-), RET/PTC перестановка (-)	[96]
	NR	21 рік	Ж	NR	Мультифокальний	PTC	BRAF(-), RET/PTC перестановка (-)	
	NR	38 років	Ч	Нормальна	Уніфокальний	PTC	BRAF(-), RET/PTC перестановка (-)	
	NR	35 років	Ж	Нормальна	Мультифокальний	FTC	BRAF ^{G60E} мутація, RET/PTC перестановка (-)	
	NR	28 років	Ж	Нормальна	Мультифокальний	PTC	BRAF(-), RET/PTC перестановка (-)	
	NR	17 років	Ж	NR	Мультифокальний	PTC	BRAF ^{V599E} мутація, RET/PTC перестановка (-)	
	NR	36 років	Ж	Нормальна	Мультифокальний	PTC	BRAF(-), RET/PTC перестановка (-)	
Alzahrani et al. (2006)	1,5 року	15 років	Ч	NR	Мультифокальний	FTC	RAS(-)	[97]
Reaf et al. (2010)	Дитинство	31 рік	Ж	Гіпотиреоз	Мультифокальний	FVPTC	RAS(-), BRAF(-), p53(-), PAX8/PPAR-γ перестановка (-)	[98]
Fukata (2010)	Неонатальний	27 років	Ж	NR	Мультифокальний	FVPTC, FTC	Не визначено	[99]
Yoon et al. (2020)	14 років	46 років	Ж	Гіпотиреоз	Уніфокальний	Анапластичний	BRAF ^{G60E} (-)	[100]
Варіант гена TPO								
Medeiros-Neto et al. (1998)	Пренатальний	Неонатальний	Ж	NR	Уніфокальний	FTC	Не визначено	[101]
Chertok Shacham et al. (2012)	Неонатальний (NS+)	6 років	Ж	Гіпотиреоз	Уніфокальний	FTC	Не визначено	[102]
Варіант гена NIS								
Agretti et al. (2016)	1 рік	40 років	Ж	Гіпотиреоз	Мультифокальний	FVPTC	BRAF(-), H,K,N RAS(-)	[103]
Варіант гена PDS								
Camargo et al. (2001)	Дитинство	53 роки	Ж	Гіпотиреоз	Уніфокальний	FTC, анапластичний	Патологічна експресія p53	[104]
Sakurai et al. (2013)	34 роки	37 років	Ч	Нормальна	Мультифокальний	FVPTC	BRAF(-)	[105]

Примітки: TG — тиреоглобулін; TPO — тиреоїдна пероксидаза; NIS — транспортер натрію та йоду; PDS — синдром Пендредта; NR — не надано інформацію; PTC — папілярний рак щитоподібної залози; FTC — фолікулярний рак щитоподібної залози; FVPTC — фолікулярний варіант папілярного раку щитоподібної залози.

імовірний, ніж при ортотопічній щитоподібній залозі, а фактори ризику (іонізуюче випромінювання, сімейний анамнез тощо) однакові [117]. Досі генетичний аналіз факторів транскрипції в пацієнтів з ектопічним раком щитоподібної залози не дав жодних вірогідних результатів.

Отже, ризик раку щитоподібної залози може бути вищим у пацієнтів з варіантом TG, але залишається невідомим, чи частота раку в інших пацієнтів із П-ВГ і Т-ВГ не є вищою, ніж у загальній популяції. Необхідне ретельне подальше спостереження з фізикальним обстеженням і УЗД, особливо в пацієнтів з погано контрольованим захворюванням і, як наслідок, збереженням підвищеного рівня ТТГ або в пацієнтів з вузлами щитоподібної залози чи зобом. Визначення ризику раку, асоційованого з ВГ, тиреоїдним ДГ і ТД, є складним через рідкість раку щитоподібної залози в дитячому віці та потребу в тривалому спостереженні для досягнення значущих кінцевих точок.

Список літератури

- Rose S.R., Brown R.S., Foley T., Kaplowitz P.B., Kaye C.I., Sundararajan S. et al. American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006. 117. 2290-303.
- Leger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. 363-84.
- Nagasaki K., Minamitani K., Anzo M., Adachi M., Ishii T., Onigata K. et al. Mass Screening Committee Japanese Society for Pediatric Endocrinology Japanese Society for Mass Screening. Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2015. 24. 107-33.
- van Trotsenburg P., Stoupa A., Leger J., Rohrer T., Peters C., Fugazzola L. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021. 31. 387-419.
- van der Sluijs Veer L., Kempers M.J., Wiedijk B.M., Last B.F., Grootenhuis M.A., Vulsma T. Evaluation of cognitive and motor development in toddlers with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2012. 33. 633-40. [Medline] [CrossRef]
- Ng S.M., Anand D., Weindling A.M. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. CD006972.
- Dubuis J.M., Glorieux J., Richer F., Deal C.L., Dussault J.H., Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. 81. 222-7. [Medline]
- Bongers-Schokking J.J., Koot H.M., Wiersma D., Verkerk P.H., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 2000. 136. 292-7. [Medline] [CrossRef]
- Salerno M., Militerni R., Bravaccio C., Micillo M., Capalbo D., Di M.S. et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002. 12. 45-52. [Medline] [CrossRef]
- Dimitropoulos A., Molinari L., Etter K., Torresani T., Lang-Muritano M., Jenni O.G. et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr. Res.* 2009. 65. 242-8. [Medline] [CrossRef]
- Hauri-Hohl A., Dusoczky N., Dimitropoulos A., Leuchter R.H., Molinari L., Caflisch J. et al. Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment. *Pediatr. Res.* 2011. 70. 614-8. [Medline] [CrossRef]
- Albert B.B., Heather N., Derraik J.G., Cutfield W.S., Woules T., Tregurtha S. et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 3663-70. [Medline] [CrossRef]
- Bongers-Schokking J.J., Resing W.C., de Rijke Y.B., de Ridder M.A., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 4499-506. [Medline] [CrossRef]
- Aleksander P.E., Bruckner-Spieler M., Stoehr A.M., Lankes E., Kuhnen P., Schnabel D. et al. Mean high-dose l-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. 103. 1459-69. [Medline] [CrossRef]
- Bongers-Schokking J.J., Resing W.C., Oostdijk W., de Rijke Y.B., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Individualized treatment to optimize eventual cognitive outcome in congenital hypothyroidism. *Pediatr. Res.* 2016. 80. 816-23. [Medline] [CrossRef]
- Bongers-Schokking J.J., Resing W.C.M., Oostdijk W., de Rijke Y.B., de Muinck Keizer-Schrama S.M.P.F. Relation between early over- and undertreatment and behavioural problems in preadolescent children with congenital hypothyroidism. *Horm. Res. Paediatr.* 2018. 90. 247-56. [Medline] [CrossRef]
- Craven M., Frank G.R. Does initial dosing of levothyroxine in infants with congenital hypothyroidism lead to frequent dose adjustments secondary to iatrogenic hyperthyroidism on follow-up? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. 31. 597-600. [Medline] [CrossRef]
- Tuhan H., Abaci A., Cicek G., Anik A., Catli G., Demir K. et al. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016. 29. 133-8. [Medline] [CrossRef]
- Vaidyanathan P., Pathak M., Kaplowitz P.B. In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12 pg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012. 25. 849-52. [Medline] [CrossRef]
- Uytendaele M., Lambert S., Tenoutasse S., Boros E., Ziereisen F., Van Vliet G. et al. Congenital hypothyroidism: Long-term experience with early and high levothyroxine dosage. *Horm. Res. Paediatr.* 2016. 85. 188-97. [Medline] [CrossRef]
- Schneider M.J., Fiering S.N., Pallud S.E., Parlow A.F., St Germain D.L., Galton V.A. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Mol. Endocrinol.* 2001. 15. 2137-48. [Medline] [CrossRef]
- Peeters R.P., Visser T.J. Metabolism of Thyroid Hormone. 2017 2017/01/01. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

23. Fisher D.A., Schoen E.J., La Franchi S., Mandel S.H., Nelson J.C., Carlton E.I. et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. 85. 2722-7. [Medline] [CrossRef]
24. Bagattini B., Cosmo C.D., Montanelli L., Piaggi P., Ciampi M., Agretti P. et al. The different requirement of L-T4 therapy in congenital athyreosis compared with adult-acquired hypothyroidism suggests a persisting thyroid hormone resistance at the hypothalamic-pituitary level. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 171. 615-21. [Medline] [CrossRef]
25. Cavaliere H., Medeiros-Neto G.A., Rosner W., Kourides I.A. Persistent pituitary resistance to thyroid hormone in congenital versus later-onset hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 1985. 8. 527-32. [Medline] [CrossRef]
26. Wiersinga W.M. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. 10. 164-74. [Medline] [CrossRef]
27. Ain K.B., Pucino F., Shiver T.M., Banks S.M. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid.* 1993. 3. 81-5. [Medline] [CrossRef]
28. Alvarez M., Iglesias Fernandez C., Rodriguez Sanchez A., Dulin Lniguez E., Rodriguez Arnao M.D. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm. Res. Paediatr.* 2010. 74. 114-20. [Medline] [CrossRef]
29. Ito M., Miyauchi A., Hisakado M., Yoshioka W., Ide A., Kudo T. et al. Biochemical markers reflecting thyroid function in athyreotic patients on levothyroxine monotherapy. *Thyroid.* 2017. 27. 484-90. [Medline] [CrossRef]
30. Asakura Y., Adachi M., Tachibana K. Influence of iodine excess on neonatal thyroid function (in Japanese). *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2002. 106. 644-9.
31. Nishiyama S., Mikeda T., Okada T., Nakamura K., Kotani T., Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid.* 2004. 14. 1077-83. [Medline] [CrossRef]
32. Theodoropoulos T., Braverman L.E., Vagenakis A.G. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science.* 1979. 205. 502-3. [Medline] [CrossRef]
33. Connelly K.J., Boston B.A., Pearce E.N., Sesser D., Snyder D., Braverman L.E. et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J. Pediatr.* 2012. 161. 760-2. [Medline] [CrossRef]
34. Markou K., Georgopoulos N., Kyriazopoulou V., Vagenakis A.G. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001. 11. 501-10. [Medline] [CrossRef]
35. Lomenick J.P., Jackson W.A., Backeljauw P.F. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J. Perinatol.* 2004. 24. 397-9. [Medline] [CrossRef]
36. Rao R.H., McCready V.R., Spathis G.S. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. 62. 563-8. [Medline] [CrossRef]
37. Momotani N., Hisaoka T., Noh J., Ishikawa N., Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. 75. 738-44. [Medline]
38. Omoto A., Kurimoto C., Minagawa M., Shozu M. A case of fetal goiter that resolved spontaneously after birth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 3910-1. [Medline] [CrossRef]
39. Satoh M., Aso K., Katagiri Y. Thyroid dysfunction in neonates born to mothers who have undergone hysterosalpingography involving an oil-soluble iodinated contrast medium. *Horm. Res. Paediatr.* 2015. 84. 370-5. [Medline] [CrossRef]
40. Sasaki Y., Kikuchi A., Murai M., Kanasugi T., Isurugi C., Oyama R. et al. Fetal goiter associated with preconception hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. 49. 275-6. [Medline] [CrossRef]
41. van Welie N., Roest I., Portela M., van Rijswijk J., Koks C., Lambalk C.B. et al. H2Oil Study Group Thyroid function in neonates conceived after hysterosalpingography with iodinated contrast. *Hum. Reprod.* 2020. 35. 1159-67. [Medline] [CrossRef]
42. Thomas J.V., Collett-Solberg P.F. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Horm. Res.* 2009. 72. 344-7. [Medline]
43. Overcash R.T., Marc-Aurele K.L., Hull A.D., Ramos G.A. Maternal iodine exposure: a case of fetal goiter and neonatal hearing loss. *Pediatrics.* 2016. 137. e20153722. [Medline] [CrossRef]
44. Hardley M.T., Chon A.H., Mestman J., Nguyen C.T., Geffner M.E., Chmait R.H. Iodine-induced fetal hypothyroidism: diagnosis and treatment with intra-amniotic levothyroxine. *Horm. Res. Paediatr.* 2018. 90. 419-23. [Medline] [CrossRef]
45. Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C., Brock-Utne A.C., Brumberg H.L., Campbell C.C. et al. Council on Environmental Health. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics.* 2014. 133. 1163-6. [Medline] [CrossRef]
46. Leung A.M., Pearce E.N., Braverman L.E. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2009. 360. 939-40. [Medline] [CrossRef]
47. Food and Nutrition Board. 8. Iodine. In: Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients, editor. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* Washington (DC): National Academy Press; 2001. P. 258-89.
48. Study Group for dietary reference intakes. *Dietary reference intakes for Japanese 2020 ver. Japan: Ministry of Health, Labor and Welfare; 2020 (in Japanese).*
49. Takamura N., Hamada A., Yamaguchi N., Matsushita N., Tarasiuk I., Ohashi T. et al. Urinary iodine kinetics after oral loading of potassium iodine. *Endocr. J.* 2003. 50. 589-93. [Medline] [CrossRef]
50. Maruo Y., Takahashi H., Soeda I., Nishikura N., Matsui K., Ota Y. et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93. 4261-7. [Medline] [CrossRef]
51. Ohye H., Fukata S., Hishinuma A., Kudo T., Nishihara E., Ito M. et al. A novel homozygous missense mutation of the dual oxidase 2 (DUOX2) gene in an adult patient with large goiter. *Thyroid.* 2008. 18. 561-6. [Medline] [CrossRef]
52. Moreno J.C., Bikker H., Kempers M.J., van Trotsenburg A.S., Baas F., de Vijlder J.J. et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347. 95-102. [Medline] [CrossRef]
53. Pfarr N., Korsch E., Kaspers S., Herbst A., Stach A., Zimmer C. et al. Congenital hypothyroidism caused by new mutations in the thyroid oxidase 2 (THOX2) gene. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006. 65. 810-5. [Medline] [CrossRef]
54. Maruo Y., Nagasaki K., Matsui K., Mimura Y., Mori A., Fukami M. et al. Natural course of congenital hypothyroidism by dual

- oxidase 2 mutations from the neonatal period through puberty. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 174. 453-63. [Medline] [CrossRef]
55. Jin H.Y., Heo S.H., Kim Y.M., Kim G.H., Choi J.H., Lee B.H. et al. High frequency of DUOX2 mutations in transient or permanent congenital hypothyroidism with eutopic thyroid glands. *Horm. Res. Paediatr.* 2014. 82. 252-60. [Medline] [CrossRef]
56. Narumi S., Muroya K., Asakura Y., Aachi M., Hasegawa T. Molecular basis of thyroid dysmorphogenesis: genetic screening in population-based Japanese patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. E1838-42. [Medline] [CrossRef]
57. Muzza M., Rabbiosi S., Vigone M.C., Zamproni I., Cirello V., Maffini M.A. et al. The clinical and molecular characterization of patients with dysmorphogenic congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for DUOX2 defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. E544-53. [Medline] [CrossRef]
58. Fuse Y., Ogawa H., Fujita M., Arata N., Harada S., Ohashi T. et al. Maternal-neonatal relationship of iodine metabolism in perinatal period: Changes in urinary iodine excretion in Japanese mothers and newborn infants. Presented at 15th International & 14th European Congress of Endocrinology. 2012. Florence, Italy. *Endocrine Abstracts.* 2012. 29. P1640.
59. Tachibana M., Miyoshi Y., Fukui M., Onuma S., Fukuoka T., Satomura Y. et al. Urinary iodine and thyroglobulin are useful markers in infants suspected of congenital hypothyroidism based on newborn screening. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism. J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2021. [CrossRef]
60. Narumi S., Muroya K., Asakura Y., Adachi M., Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95. 1981-5. [Medline] [CrossRef]
61. Tanaka T., Aoyama K., Suzuki A., Saitoh S., Mizuno H. Clinical and genetic investigation of 136 Japanese patients with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020. 33. 691-701. [Medline] [CrossRef]
62. Yamaguchi T., Nakamura A., Nakayama K., Hishimura N., Morikawa S., Ishizu K. et al. Targeted next-generation sequencing for congenital hypothyroidism with positive neonatal TSH screening. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105. e2825-33. [Medline] [CrossRef]
63. de Filippis T., Marelli F., Nebbia G., Porazzi P., Corbetta S., Fugazzola L. et al. JAG1 loss-of-function variations as a novel predisposing event in the pathogenesis of congenital thyroid defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101. 861-70. [Medline] [CrossRef]
64. Gannon T., Perveen R., Schlecht H., Ramsden S., Anderson B., Kerr B. et al. DDD study Further delineation of the KAT6B molecular and phenotypic spectrum. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015. 23. 1165-70. [Medline] [CrossRef]
65. Fu C., Luo S., Zhang Y., Fan X., D'Gama A.M., Zhang X. et al. Chromosomal microarray and whole exome sequencing identify genetic causes of congenital hypothyroidism with extra-thyroidal congenital malformations. *Clin. Chim. Acta.* 2019. 489. 103-8. [Medline] [CrossRef]
66. Fagman H., Liao J., Westerlund J., Andersson L., Morrow B.E., Nilsson M. The 22q11 deletion syndrome candidate gene *Tbx1* determines thyroid size and positioning. *Hum. Mol. Genet.* 2007. 16. 276-85. [Medline] [CrossRef]
67. Kariyawasam D., Rachdi L., Carre A., Martin M., Houlier M., Janel N. et al. DYRK1A BAC transgenic mouse: a new model of thyroid dysgenesis in Down syndrome. *Endocrinology.* 2015. 156. 1171-80. [Medline] [CrossRef]
68. de Filippis T., Gelmini G., Paraboschi E., Vigone M.C., Di Frenna M., Marelli F. et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Hum. Mol. Genet.* 2017. 26. 2507-14. [Medline] [CrossRef]
69. Fan X., Fu C., Shen Y., Li C., Luo S., Li Q. et al. Next-generation sequencing analysis of twelve known causative genes in congenital hypothyroidism. *Clin. Chim. Acta.* 2017. 468. 76-80. [Medline] [CrossRef]
70. Makretskaya N., Bezlepina O., Kolodkina A., Kiyayev A., Vasilyev E.V., Petrov V. et al. High frequency of mutations in 'dysmorphogenesis genes' in severe congenital hypothyroidism. *PLoS One.* 2018. 13. e0204323. [Medline] [CrossRef]
71. Peters C., van Trotsenburg A.S.P., Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur. J. Endocrinol.* 2018. 179. R297-317. [Medline] [CrossRef]
72. Stoupa A., Kariyawasam D., Muzza M., de Filippis T., Fugazzola L., Polak M. et al. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine.* 2021. 71. 696-705. [Medline] [CrossRef]
73. Eugster E.A., LeMay D., Zerlin J.M., Pescovitz O.H. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 2004. 144. 643-7. [Medline] [CrossRef]
74. Unuvar T., Demir K., Abaci A., Buyukgebiz A., Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013. 5. 170-3. [Medline] [CrossRef]
75. Rabbiosi S., Vigone M.C., Cortinovis F., Zamproni I., Fugazzola L., Persani L. et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 1395-402. [Medline] [CrossRef]
76. Cho M.S., Cho G.S., Park S.H., Jung M.H., Suh B.K., Koh D.G. Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower L-thyroxine doses. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014. 19. 141-5. [Medline] [CrossRef]
77. Messina M.F., Aversa T., Salzano G., Zirilli G., Sferlazzas C., De Luca F. et al. Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with Eutopic gland. *Horm. Res. Paediatr.* 2015. 84. 159-64. [Medline] [CrossRef]
78. Kara C., Gunindi F., Can Yilmaz G., Aydin M. Transient congenital hypothyroidism in Turkey: an analysis on frequency and natural course. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016. 8. 170-9. [Medline] [CrossRef]
79. Fu C., Luo S., Li Y., Li Q., Hu X., Li M. et al. The incidence of congenital hypothyroidism (CH) in Guangxi, China and the predictors of permanent and transient CH. *Endocr. Connect.* 2017. 6. 926-34. [Medline] [CrossRef]
80. Park I.S., Yoon J.S., So C.H., Lee H.S., Hwang J.S. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017. 22. 115-8. [Medline] [CrossRef]
81. Zdraveska N., Zdravkovska M., Anastasovska V., Sukarova-Angelovska E., Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr. Connect.* 2018. 7. 278-85. [Medline] [CrossRef]
82. Saba C., Guilmin-Crepon S., Zenaty D., Martinier L., Paulsen A., Simon D. et al. Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: a regional cohort study. *Thyroid.* 2018. 28. 959-67. [Medline] [CrossRef]

83. Oron T., Lazar L., Ben-Yishai S., Tenenbaum A., Yackobovitch-Gavan M., Meyerovitch J. et al. Permanent vs transient congenital hypothyroidism: assessment of predictive variables. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. 103. 4428-36. [Medline] [CrossRef]
84. Higuchi S., Hasegawa Y. Levothyroxine dosages less than 2.4 pg/kg/day at 1 year and 1.3 pg/kg/day at 3 years of age may predict transient congenital hypothyroidism. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2019. 28. 127-33. [Medline] [CrossRef]
85. Itonaga T., Higuchi S., Shimura K., Nagasaki K., Satoh M., Takubo N. et al. Levothyroxine dosage as predictor of permanent and transient congenital hypothyroidism: a multicenter retrospective study in Japan. *Horm. Res. Paediatr.* 2019. 92. 45-51. [Medline] [CrossRef]
86. Park E.S., Yoon J.Y. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. *BMC Pediatr.* 2019. 19. 453. [Medline] [CrossRef]
87. Asena M., Demiral M., Unal E., Ocal M., Demirbilek H., Ozbek M.N. Validity of six month L-thyroxine dose for differentiation of transient or permanent congenital hypothyroidism. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2020. 12. 275-80. [Medline] [CrossRef]
88. Matejek N., Tittel S.R., Haberland H., Rohrer T., Busemann E.M., Jorch N. et al. Predictors of transient congenital primary hypothyroidism: data from the German registry for congenital hypothyroidism (AQUAPE "HypoDok"). *Eur. J. Pediatr.* 2021. 180. 2401-8. [Medline] [CrossRef]
89. Yamamura H., Kokumai T., Furuya A., Suzuki S., Tanahashi Y., Azuma H. Increase in doses of levothyroxine at the age of 3 years and above is useful for distinguishing transient and permanent congenital hypothyroidism. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2020. 29. 143-9. [Medline] [CrossRef]
90. Mehran L., Azizi F., Mousapour P., Cheraghi L., Yarahmadi S., Amirshakeri G. et al. Development of a risk prediction model for early discrimination between permanent and transient congenital hypothyroidism. *Endocrine.* 2021. 73. 374-83. [Medline] [CrossRef]
91. Cooper D.S., Axelrod L., DeGroot L.J., Vickery A.L. Jr, Maloof F. Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. 52. 294-306. [Medline] [CrossRef]
92. Medeiros-Neto G., Stanbury J. Thyroid malignancy and dysmorphogenetic goiter. *Inherited disorders of the thyroid system.* 1st ed. Boca Raton, FL 1994. P. 207-18.
93. Drut R., Moreno A. Papillary carcinoma of the thyroid developed in congenital dysmorphogenetic hypothyroidism without goiter: Diagnosis by FNAB. *Diagn. Cytopathol.* 2009. 37. 707-9. [Medline] [CrossRef]
94. Şıklar Z., Berberoğlu M., Yağmurlu A., Hacıhamdioğlu B., Savaş Erdeve S., Fitöz S. et al. Synchronous occurrence of papillary carcinoma in the thyroid gland and thyroglossal duct in an adolescent with congenital hypothyroidism. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2012. 4. 30-3. [Medline] [CrossRef]
95. Eremija J., Milenkovic T., Mitrovic K., Todorovic S., Vukovic R., Plavsic L. The first case of papillary thyroid carcinoma in an adolescent with congenital dysmorphogenetic hypothyroidism in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2014. 71. 1078-80. [Medline] [CrossRef]
96. Hishinuma A., Fukata S., Kakudo K., Murata Y., Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid.* 2005. 15. 1079-84. [Medline] [CrossRef]
97. Alzahrani A.S., Baitei E.Y., Zou M., Shi Y. Clinical case seminar: metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91. 740-6. [Medline] [CrossRef]
98. Raef H., Al-Rijjal R., Al-Shehri S., Zou M., Al-Mana H., Baitei E.Y. et al. Biallelic p.R2223H mutation in the thyroglobulin gene causes thyroglobulin retention and severe hypothyroidism with subsequent development of thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95. 1000-6. [Medline] [CrossRef]
99. Fukata S. A case of thyroglobulin mutations (In Japanese). *Journal of the Japan Thyroid Association.* 2010. 1. 53-5.
100. Yoon J.H., Hong A.R., Kim H.K., Kang H.C. Anaplastic thyroid cancer arising from dysmorphogenetic goiter: c.3070T>C and novel c.7070T>C mutation in the thyroglobulin gene. *Thyroid.* 2020. 30. 1676-80. [Medline] [CrossRef]
101. Medeiros-Neto G., Gil-Da-Costa M.J., Santos C.L., Medina A.M., Silva J.C., Tsou R.M. et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. 83. 4162-6. [Medline]
102. Chertok Shacham E., Ishay A., Irit E., Pohlenz J., Tenenbaum-Rakover Y. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma developed in dysmorphogenetic multinodular goiter due to thyroid peroxidase gene mutation. *Thyroid.* 2012. 22. 542-6. [Medline] [CrossRef]
103. Agretti P., Bagattini B., De Marco G., Di Cosmo C., Dionigi G., Vitti P. et al. Papillary thyroid cancer in a patient with congenital goitrous hypothyroidism due to a novel deletion in NIS gene. *Endocrine.* 2016. 54. 256-8. [Medline] [CrossRef]
104. Camargo R., Limbert E., Gillam M., Henriques M.M., Fernandes C., Catarino A.L. et al. Aggressive metastatic follicular thyroid carcinoma with anaplastic transformation arising from a long-standing goiter in a patient with Pendred's syndrome. *Thyroid.* 2001. 11. 981-8. [Medline] [CrossRef]
105. Sakurai K., Hata M., Hishinuma A., Ushijima R., Okada A., Taeda Y. et al. Papillary thyroid carcinoma in one of identical twin patients with Pendred syndrome. *Endocr. J.* 2013. 60. 805-11. [Medline] [CrossRef]
106. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. 7. 569-80. [Medline] [CrossRef]
107. McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D., Ladenson P.W., Cooper D.S., Ding E.L. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97. 2682-92. [Medline] [CrossRef]
108. Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., Angelos P., Benvenista S., Cerutti J.M. et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015. 25. 716-59. [Medline] [CrossRef]
109. Zheng J., Li C., Lu W., Wang C., Ai Z. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget.* 2016. 7. 34918-29. [Medline] [CrossRef]
110. Hishinuma A. Thyroglobulin gene abnormalities. *Rinsho Byori.* 2005. 53. 935-41 (in Japanese). [Medline]
111. Hishinuma A., Ieiri T., Fukata S., Miyauchi A. Thyroglobulin gene abnormalities. *Nihon Rinsho.* 2005. 63 (Suppl. 10). 31-5 (in Japanese). [Medline]
112. De Jaco A., Dubi N., Camp S., Taylor P. Congenital hypothyroidism mutations affect common folding and trafficking in the o/p-hydrolase fold proteins. *FEBS J.* 2012. 279. 4293-305. [Medline] [CrossRef]
113. Kryston T.B., Georgiev A.B., Pissis P., Georgakilas A.G. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2011. 711. 193-201. [Medline] [CrossRef]

114. Ameziane El Hassani R., Buffet C., Leboulleux S., Dupuy C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *Endocr. Relat. Cancer*. 2019. 26. R131-43. [Medline] [CrossRef]

115. Hamburger J.I., Hamburger S.W. Thyroidal hemiagenesis. Report of a case and comments on clinical ramifications. *Arch. Surg.* 1970. 100. 319-20. [Medline] [CrossRef]

116. Greening W.P., Sarker S.K., Osborne M.P. Hemiagenesis of the thyroid gland. *Br. J. Surg.* 1980. 67. 446-8. [Medline] [CrossRef]

117. Massine R.E., Durning S.J., Koroscil T.M. Lingual thyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 2001. 11. 1191-6. [Medline] [CrossRef]

118. Sturniolo G., Violi M.A., Galletti B., Baldari S., Campenni A., Vermiglio F. et al. Differentiated thyroid carcinoma in lingual thyroid. *Endocrine*. 2016. 51. 189-98. [Medline] [CrossRef]

Оригінал статті надрукований у *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2023. 32(1). 11-25. doi: 10.1297/cpe.2022-0016 ■

Tomoyo Itonaga¹, Yukihiro Hasegawa², Shinji Higuchi³, Mari Satoh⁴, Hirotake Sawada⁵, Kazuhiro Shimura⁶, Ikuko Takahashi⁷, Noriyuki Takubo⁸, Keisuke Nagasaki⁹

¹ Department of Pediatrics, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

² Division of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

³ Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

⁴ Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

⁵ Division of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan

⁶ Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁷ Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

⁸ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

⁹ Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

Knowns and unknowns about congenital hypothyroidism: 2022 update

Abstract. Several excellent guidelines and expert opinions on congenital hypothyroidism (CH) are currently available. Nonetheless, these guidelines do not address several issues related to CH in detail. In this review, the authors chose the following seven clinical issues that they felt were especially deserving of closer scrutiny in the hope that drawing attention to them through discussion would help pediatric endocrinologists and promote further interest in the treatment of CH. 1. How high should the levothyroxine (L-T4) dose be for initial treatment of severe and permanent CH? 2. What is the optimal method for monitoring treatment of severe CH? 3. At what

level does maternal iodine intake during pregnancy affect fetal and neonatal thyroid function? 4. Does serum thyroglobulin differ between patients with a dual oxidase 2 (DUOX2) variants and those with excess iodine? 5. Who qualifies for a genetic diagnosis? 6. What is the best index for distinguishing transient and permanent CH? 7. Is there any cancer risk associated with CH? The authors discussed these topics and jointly edited the manuscript to improve the understanding of CH and related issues.

Keywords: congenital hypothyroidism; the dual oxidase 2 (DUOX2); iodine; levothyroxine; molecular genetics

УДК 616.379-008.64: 616.37-002-036.12

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1274>

Пашковська Н.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Когнітивні порушення при цукровому діабеті 2-го типу: перспективи застосування метформіну

Резюме. В огляді проведений аналіз даних літератури щодо епідеміології, механізмів розвитку, особливостей перебігу когнітивних порушень при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2), а також перспективи їх лікування і профілактики. ЦД визнаний незалежним чинником когнітивних порушень і асоціюється з підвищенням ризиком розвитку слабоумства, основними причинами якого є хвороба Альцгеймера і судинна деменція. Результати досліджень останніх років показали, що ЦД2 унаслідок інсулінорезистентності та низки інших механізмів прискорює старіння мозку і зниження когнітивних функцій від помірних когнітивних порушень до деменції, ризик розвитку якої збільшується майже удвічі. Епідеміологічні, нейровізуалізаційні й автопсихічні дослідження засвідчують наявність як цереброваскулярних, так і нейродегенеративних механізмів ураження головного мозку при ЦД2. Поганий глікемічний контроль пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій, а більша тривалість діабету — з їх погіршенням. Відповідно до чинних рекомендацій щорічний скринінг показаний дорослим віком 65 років і старшим для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції. Стратегія лікування і профілактики когнітивних порушень при ЦД повинна бути індивідуалізована таким чином, щоб звести до мінімуму виникнення як гіперглікемії, так і гіпоглікемії, а також має бути ефективною щодо запобігання розвитку судинних ускладнень. Особи похилого віку з когнітивними порушеннями повинні мати менш суворі показники глікемії, зокрема глікований гемоглобін < 8,0 %. Результати експериментальних і клінічних досліджень довели, що метформін має цілий спектр нейроспецифічних властивостей, які загалом запобігають прогресуванню діабетичних церебральних порушень і забезпечують ноотропний ефект. Встановлено, що препарат може поліпшити когнітивні функції і настрої у пацієнтів із ЦД2, а також запобігає розвитку деменції, у тому числі альцгеймерівського типу. Застосування метформіну дозволяє зберегти когнітивні функції за рахунок потужного гіпоглікемізуючого ефекту, низького ризику гіпоглікемії, а також позитивного впливу на інші патогенетичні ланки розвитку діабетичних церебральних змін — інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, дисліпідемію, запалення, мікро- і макроваскулярні порушення, що робить його пріоритетним у лікуванні пацієнтів із ЦД будь-якого віку.

Ключові слова: цукровий діабет; предіабет; інсулінорезистентність; когнітивні порушення; деменція; метформін

Досягнення в медицині, охороні здоров'я і підвищення життєвих стандартів призвели до збільшення глобальної очікуваної тривалості життя з менше ніж 60 років на початку 70-х років минулого сторіччя до майже 70 у 2019 році, а до 2075 року прогнозується її зростання до 82 років.

Демографічне старіння супроводжується зростанням поширення вікових розладів, серед яких важливе місце посідають когнітивні порушення, у тому числі деменція.

Остання є найтяжчою формою набутого слабоумства, нові випадки якої у світі реєструються кожні 3 секунди, у понад 10 мільйонів осіб щорічно. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2020 році у світі налічувалося понад 55 мільйонів людей із цією недугою. За прогнозами, це число подвоюватиметься кожні 20 років і становитиме 82 мільйони у 2030 році та 155 мільйонів у 2050 році [1].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Пашковська Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: nvpashkovska@gmail.com

For correspondence: Natalia Pashkovska, MD, DSc, Professor, Head of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology Department, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com

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

Основну частку (від 60 до 80 %) становлять когнітивні порушення, зумовлені деменцією альцгеймерівського типу. За даними нещодавнього аналізу, понад 100 мільйонів осіб у світі мають хворобу Альцгеймера або зумовлені нею легкі когнітивні порушення [2].

Поширення деменції є серйозним викликом не тільки старіючим суспільствам, але й країнам з низьким і середнім рівнем доходу і становить надзвичайно важливу медико-соціальну проблему, оскільки пацієнти вимагають постійного фізичного й психологічного догляду, що спричиняє колосальні економічні збитки [1].

Темпи когнітивних втрат серед населення, вочевидь, будуть зростати через появу нових передумов їх розвитку, серед яких важливу роль відіграє пандемія SARS-CoV-2. Вважається, що пряме проникнення вірусу в центральну нервову систему, а також системні механізми, такі як цитокиновий шторм, сприяють нейрозапаленню в цих пацієнтів. Серед додаткових чинників відзначають когнітивні порушення внаслідок гіпоксії та штучної вентиляції легень, а також посттравматичного стресового розладу [3].

Поширення частоти тривожних і депресивних розладів також украй негативно позначається на когнітивній сфері. З початку повномасштабного вторгнення Росії в Україну чи не кожен українець зазнав неминучого впливу війни на ментальне здоров'я, а за оцінками ВООЗ, майже 10 мільйонів людей в Україні можуть мати розлад психічного здоров'я.

Цукровий діабет (ЦД) визнаний незалежним чинником розвитку когнітивних порушень і асоціюється з підвищеним ризиком розвитку слабоумства, основними причинами якого є хвороба Альцгеймера і судинна деменція [4, 5]. Згідно з результатами метааналізів, при ЦД ризик розвитку деменції протягом життя становить від 25 до 91 % [5].

За даними Міжнародної діабетичної федерації, у 2021 році ЦД був офіційно зареєстрований у 537 мільйонів людей, або 10,5 % населення світу, більшість з яких мали ЦД 2-го типу (ЦД2), що характеризується хронічною гіперглікемією і резистентністю до інсуліну і має серйозні медичні й соціально-економічні наслідки.

Когнітивні порушення визнаються серйозним ускладненням ЦД2 [4]. Епідеміологічні, нейровізуалізаційні й автопсихічні дослідження засвідчують наявність як цереброваскулярних, так і нейродегенеративних механізмів ураження головного мозку при ЦД2. Ризик розвитку дементних порушень при цьому захворюванні підвищується майже вдвічі, зокрема судинної деменції — у 2,3 раза, а хвороби Альцгеймера — у 1,5 раза [5]. Водночас з'являється все більше даних, що при ЦД2 частіше трапляється деменція змішаного типу — судинна й альцгеймерівська [6, 7]. Також при ЦД2 реєструється зростання поширеності помірних когнітивних порушень (переддеменції), які є доклінічною стадією деменції, що, за даними нещодавнього метааналізу, сягає 45 % [8].

В оновлених Стандартах допомоги при ЦД Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2023) зазначено, що літні люди із ЦД зазнають більшого ризику по-

рушення когнітивних функцій, прояви яких бувають від легкої виконавчої дисфункції до втрати пам'яті та явної деменції. Поганий глікемічний контроль пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій, а більша тривалість діабету — з їх погіршенням [9].

Останнім часом з'являється все більше даних, що предіабет також збільшує ризик зниження когнітивних функцій, особливо в жінок, у яких за наявності предіабету і легких когнітивних порушень реєструється не тільки більш ранній початок деменції, але й суттєвіший гіпометаболізм кори головного мозку, ніж у чоловіків [10].

За результатами дослідження масштабної біомедичної бази даних UK Biobank, що містить детальну генетичну інформацію і дані про здоров'я понад півмільйона жителів Великої Британії, ЦД2 прискорює старіння мозку і зниження когнітивних функцій. Оскільки інсулінорезистентність зменшує утилізацію глюкози в мозку, цей хронічний дефіцит енергії негативно позначається на структурі та функціях головного мозку. При цьому інсулінорезистентність нейронів призводить до їх значного пошкодження ще задовго до моменту офіційного діагностування ЦД2 [11].

У свою чергу, порушення когнітивної сфери при ЦД перешкоджають адаптації хворого, негативно впливають на прихильність до лікування, погіршують виконання лікувальних рекомендацій, зокрема щодо дієти, прийому пероральних антидіабетичних препаратів, інсулінотерапії, самоконтролю тощо, що унеможливає задовільну компенсацію захворювання й становить серйозну загрозу щодо прогресування інвалідизуючих ускладнень, виникнення епізодів гіпоглікемії, підвищує серцево-судинний ризик і смертність [12].

Варто зазначити, що ЦД є фактором ризику розвитку деменції в людей як старшого, так і середнього віку. Більше того, встановлено, що зв'язок між ЦД і хворобою Альцгеймера в останніх сильніший. Також доведено, що початок ЦД у середньому віці пов'язаний з вищим ризиком деменції порівняно з маніфестацією захворювання в літніх осіб [13]. Тому поліпшення ранньої діагностики, лікування і профілактики когнітивних порушень є найефективнішим заходом для запобігання виникненню деменції при ЦД.

Водночас, як зазначено в Стандартах ADA 2023 року, клінічні випробування специфічних втручань, включно з інгібіторами холінестерази й глутаматергічними антагоністами, не показали позитивної терапевтичної користі в підтримці або значному поліпшенні когнітивних функцій або в запобіганні розвитку когнітивних порушень [9].

Отже, попри прогресування сучасної медичної науки, на сьогодні практично не існує ефективних методів лікування когнітивних розладів, тому особливого значення набуває розробка запобіжних заходів. З огляду на це необхідне встановлення чинників ризику і механізмів розвитку когнітивних порушень з метою їх модифікації і розробки ефективної терапії.

На сьогодні висунуто переконливі гіпотези щодо формування як судинних, так і метаболічних порушень, що лежать в основі когнітивних втрат при ЦД2.

До чинників і механізмів розвитку відносять гіпер- і гіпоглікемію, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність головного мозку й зміну передачі сигналів інсуліну, формування кінцевих продуктів глікації, конкуренцію інсуліндеградуючого ферменту з пригніченням деградації β -амілоїдних пептидів із накопиченням церебрального амілоїду і тау-білків, мікро- і макро- васкулярні церебральні порушення, нейрозапалення, гострі порушення мозкового кровообігу, наявність інших хронічних ускладнень, таких як нейропатія і ретинопатія, синдром діабетичної стопи тощо [4, 14, 15]. Зрештою, причина багатofакторна, однак провідна роль належить хронічній гіперглікемії та інсулінорезистентності.

Поперечні й поздовжні дослідження з використанням методів нейровізуалізації вказують на зв'язок між ЦД і розвитком атрофії мозку, особливо на рівні гіпокампа й мигдалини. Також виявляють зв'язок між ЦД та ішемічними інсультами, як кортикальними, так і підкірковими мікроінфарктами [16].

Традиційно вважалося, що головний мозок нечутливий до інсуліну, перш за все тому, що останній не стимулює поглинання глюкози в центральній нервовій системі. Проте за останні 20 років остаточно з'ясовано, що інсулін є важливим гормоном, який у високих концентраціях міститься в мозку людини й бере участь у реалізації численних церебральних функцій через дію на наявні в ньому в значній кількості рецептори, особливо в ділянках, найбільш відомих своєю роллю в пізнанні (у гіпокампі, енторинальній і фронтальній корі головного мозку). Інсулін разом з інсуліноподібним фактором росту 1 шляхом впливу на церебральний метаболізм глюкози й клітинну функцію безпосередньо забезпечує і позитивно впливає на вищі когнітивні процеси, такі як увага, навчання і пам'ять. Він також має нейропротекторну дію, запобігаючи пошкодженню, викликаному ішемією, β -амілоїдною токсичністю й окиснювальним стресом [4, 17, 18]. У процесі нормального старіння спостерігається зниження загальної концентрації інсуліну в мозку, а також неповноцінна здатність інсуліну зв'язуватися з рецепторами, з чим пов'язують розвиток когнітивної дисфункції.

Провідним чинником розвитку когнітивних порушень при ЦД є хронічна гіперглікемія, зі ступенем прояву якої асоціюється когнітивний дефіцит. Результати багатьох досліджень у хворих на ЦД обох типів продемонстрували тісний зв'язок рівня глікемії і глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з порушеннями вищих мозкових функцій. Зокрема, за даними дослідження ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes trial), підвищений рівень HbA_{1c} пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій. Проте зростання показника глікемії натше не корелювало з погіршенням результатів психодіагностичних тестів, що, на думку науковців, є свідченням негативного впливу на когнітивні функції саме хронічної гіперглікемії, а не одиничного сплеску рівня глюкози в крові [19]. Водночас іншими дослідниками повідомляється, що високий рівень середньодобової глікемії пов'язаний з підвищеним ризиком деменції [20].

Тому кращий контроль рівня глюкози в крові є необхідним для профілактики розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД2.

У пацієнтів із ЦД2 також встановлена негативна кореляція між показниками когнітивних функцій і рівнями інсуліну та індексом інсулінорезистентності НОМА, що вказує на роль інсулінорезистентності й гіперінсулінемії в розвитку церебральних порушень при цьому захворюванні [21]. З іншого боку, гірша функція β -клітин, як важлива причина дефіциту інсуліну в мозку, також може мати несприятливий вплив на пізнавальні функції і пов'язана з когнітивними порушеннями [22].

При цьому гіперглікемія, активуючи процеси вільнорадикального окиснення й неферментативного глікозилювання білків, поліоловий шлях метаболізму глюкози, утворення кінцевих продуктів глікації, призводить до ендотеліальної дисфункції, гемореологічних порушень з розвитком мікроваскулярних уражень головного мозку, а наявність інсулінорезистентності й гіперінсулінемії додатково сприяє розвитку дисліпідемії, артеріальної гіпертензії і церебрального атеросклерозу, що загалом сприяє розвитку церебральних уражень [4, 23].

На сьогодні існують переконливі докази того, що надзвичайно важливим чинником розвитку й прогресування когнітивних дисфункцій є гіпоглікемія, оскільки нормальне функціонування головного мозку безпосередньо залежить від рівня глюкози як основного джерела енергії для забезпечення церебрального метаболізму.

Короточасні когнітивні ефекти гіпоглікемії очевидні: навіть легка її форма викликає симптоми сплутаності свідомості й когнітивні труднощі, у той час як тяжкі випадки здатні спричинити церебральні аномалії, особливо в корі й гіпокампі. Так, у когортному дослідженні ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) гіпоглікемія була пов'язана зі зменшенням загального об'єму мозку [24]. Перспективне дослідження (ET2DS, The Edinburgh Type 2 Diabetes Study) показало, що як анамнез гіпоглікемії, так і виникнення гіпоглікемії пов'язані з вираженою когнітивною дисфункцією [25]. З іншого боку, гостра гіпоглікемія, окрім нейроглікопенічних реакцій, провокує серцево-судинні кризи й гемореологічні порушення на тлі активації симпатoadреналової системи й гормональної дизрегуляції. При цьому гемодинамічні й гемореологічні порушення, що розвиваються на тлі ендотеліальної дисфункції, оксидативний стрес, порушення з боку цитокінової ланки імунної регуляції, активація чинників апоптозу тощо підвищують ризик формування локальних вогнищ тканинної ішемії та маніфестних судинних подій.

У свою чергу, порушення когнітивних функцій підвищує ризик виникнення гіпоглікемії у зв'язку з поганою прихильністю пацієнтів до лікування, зокрема недотриманням дієтичних рекомендацій, передозуванням гіпоглікемізуючих препаратів тощо. Так, у дослідженні ADVANCE тяжка когнітивна дисфункція сприяла значному (більше ніж удвічі) підвищенню ризику гіпоглікемії [26].

При цьому наявність когнітивних порушень перешкоджає розпізнаванню гіпоглікемії, наданню своє-

часної й адекватної медичної допомоги, становить небезпеку щодо виникнення тяжких гіпоглікемічних епізодів і різноманітних ускладнень (падіння, розвитку гострих серцево-судинних подій тощо), що загрожують фатальними наслідками [24, 27]. Так, у когорті GERODIAB рівень смертності був у два рази вище в пацієнтів з < 24 балами за MMSE порівняно з особами з > 24 балами за MMSE після 2 років спостереження [27].

Дослідження останніх років показують, що когнітивна дисфункція при ЦД2 на тлі хвороби Альцгеймера може бути пов'язана з інсулінорезистентністю головного мозку, яка призводить до нейродегенерації, що дозволило науковцям вважати деменцію своєрідним «діабетом мозку» або «діабетом типу 3» [4, 7, 28].

Дана гіпотеза підтверджується тим, що рівень інсуліну і кількість інсулінових рецепторів у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, особливо в ділянках мозку, пов'язаних з навчанням і пам'яттю, є значно більшими, ніж у здорових осіб. Як вже зазначалося, інсулін і його сигнальні шляхи не тільки регулюють метаболізм глюкози та енергії, але й модулюють навчання і пам'ять. Оскільки структури, пов'язані з пізнанням, такі як гіпокамп і енторинальна кора, мають високу щільність рецепторів інсуліну і можуть місцево виробляти інсулін, перешкода на будь-якому шляху сигналізації інсуліну може призвести до когнітивної дисфункції, основна частина якої пов'язана з пам'яттю, увагою і виконавчими функціями [28, 29].

Зумовлена інсулінорезистентністю дисфункція сигналізації інсуліну є ядром нейродегенеративного каскаду при хворобі Альцгеймера, асоціюється з аполіпопротеїном Е, викликає утворення амілоїдних бляшок, які негативно впливають як на короточасну, так і на довгострокову пам'ять, а також на пізнавальну функцію через збільшення гіперфосфорилування білка тау, накопичення β -амілоїду і окиснювальний стрес, що призводить до мітохондріальної дисфункції, апоптозу, секреції прозапальних цитокінів і нейродегенерації. Важлива роль у цьому належить зумовленій інсулінорезистентністю гіперпродукції аміліну з посиленням відкладання його депозитів у головному мозку [4, 28]. Унаслідок зумовлених ЦД судинних і обмінних порушень відбувається поступове зменшення сірої речовини головного мозку, зміни її мікроструктури й атрофія білої речовини.

Як показали результати численних досліджень, у хворих на ЦД2 ступінь когнітивних порушень асоціюється не тільки з показниками вуглеводного обміну, але й з іншими компонентами метаболічного синдрому — надлишковою масою тіла, артеріальною гіпертензією, дисліпидемією, а також з гострими порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі. При цьому ризик розвитку когнітивних розладів зберігається навіть за умов їх корекції, що може бути свідченням визначальної ролі порушень вуглеводного обміну у формуванні діабетичних церебральних порушень. Наявність метаболічного синдрому підвищує ризик прогресування від легкого когнітивного порушення до деменції, а його біомаркери пов'язані зі швидкістю зниження когнітивних функцій [30].

Незважаючи на нестачу методів лікування для запобігання когнітивним порушенням або їх усунення, раннє їх виявлення має важливі наслідки для менеджменту діабету.

Відповідно до оновлених Стандартів ADA [9] щорічний скринінг показаний дорослим віком 65 років і старше для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції. Також він додатково повинен проводитись у випадках, коли особа демонструє значне погіршення клінічного стану внаслідок посилення проблем із самообслуговуванням, таких як помилки в розрахунку дози інсуліну, труднощі з підрахунком вуглеводів, пропуски їжі, ін'єкцій інсуліну і труднощі з розпізнаванням, запобіганням або лікуванням гіпоглікемії. Для цього пропонується кілька простих психодіагностичних тестів, наприклад коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE), її скорочена версія Mini-Cog, а також Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), що можуть допомогти визначити осіб, які потребують нейропсихологічного обстеження, особливо тих, у яких є підозра на деменцію.

Нейровізуалізація, зокрема магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ), разом з дослідженням церебральної гемодинаміки й визначенням специфічних біомаркерів може підтвердити діагностику деменції. Візуальні шкали МРТ дають простіший і швидший варіант оцінки атрофії мозку і більш придатні для рутинної клінічної практики [31].

Посилення ранньої профілактики когнітивних порушень є найефективнішим заходом для контролю виникнення деменції.

Оскільки провідним чинником як ЦД2, так і деменції є гіперглікемія та інсулінорезистентність, саме на них мають бути спрямовані основні зусилля щодо лікування й профілактики даних захворювань.

Важлива роль у цьому належить модифікації способу життя. За рекомендаціями ВООЗ, ризик розвитку деменції можна знизити, якщо регулярно займатися фізичними вправами, не курити, уникати шкідливого вживання алкоголю, контролювати свою вагу, правильно харчуватись і підтримувати нормальні рівні артеріального тиску, холестерину й глюкози в крові. Необхідною також є нормалізація маси тіла, оскільки надмірна вага й ожиріння можуть посилити судинні розлади і тим самим спровокувати деменцію [32]. На сьогодні ожиріння визнано найбільш важливим модифікованим фактором ризику деменції в Сполучених Штатах Америки, і за значущістю воно обійшло гіподинамію, куріння, депресію, низьку освіту, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію і втрату слуху [33].

Оскільки хронічна гіперглікемія відіграє провідну роль у розвитку церебральних діабетичних порушень, запорукою запобігання розвитку та прогресуванню когнітивних розладів при ЦД є задовільний контроль вуглеводного обміну. Водночас питання переваг максимальної компенсації ЦД2 є суперечливим.

Задовільний глікемічний контроль асоціюється з менш вираженими когнітивними порушеннями. Зокрема, у нещодавньому китайському довгостроковому

дослідженні CHARLS когнітивні функції в літніх пацієнтів з ЦД, які активно лікувалися, були кращими, ніж в осіб без діабету. Депресія, куріння, вживання алкоголю й абнормальна вага послаблювали цей ефект [34]. На відміну від цього в дослідженні ACCORD MIND, яке проводилось у 52 клінічних центрах Північної Америки із залученням близько 3000 хворих на ЦД2, продемонстровано, що активний контроль глікемії не пов'язаний з поліпшенням когнітивних результатів [35]. Крім того, інтенсивний глікемічний контроль може бути небезпечним в аспекті ризику гіпоглікемічних реакцій, що негативно позначаються на когнітивних функціях.

Отже, стратегія лікування й профілактики когнітивних порушень при ЦД повинна бути індивідуалізована таким чином, щоб звести до мінімуму виникнення як гіперглікемії, так і гіпоглікемії, а також має бути ефективною щодо запобігання розвитку судинних ускладнень. Відповідно до Стандартів ADA 2023 року особи похилого віку з когнітивними порушеннями повинні мати менш суворі глікемічні показники, зокрема $HbA_{1c} < 8,0\%$ [9].

Останнім часом широко вивчається питання впливу виду гіпоглікемізуючої терапії на пізнавальні функції пацієнтів з різними варіантами когнітивних порушень і деменції. Оскільки результати багатьох досліджень надали переконливі докази щодо ролі інсулінорезистентності в розвитку когнітивних порушень при ЦД2, найбільш перспективними цукрознижувальними засобами для запобігання їх розвитку визнані препарати з групи сенситаїзерів інсуліну [23].

На сьогодні, згідно з рекомендаціями авторитетних лікарських організацій, зокрема Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету, засобом першого вибору для терапії ЦД2 визнаний метформін. Введений у клінічну практику понад 65 років тому, метформін на сьогодні є найбільш дослідженим протидіабетичним препаратом і призначається найчастіше.

Експертами ADA зазначається, що ефективний, безпечний і доступний за вартістю метформін може знизити ризик серцево-судинних подій і смерті [36]. На сьогодні це єдиний препарат, який рекомендований для лікування предіабету, що разом із модифікацією способу життя довів свою ефективність у профілактиці ЦД2.

Призначення метформіну дозволяє знизити концентрацію глюкози в крові на 20 %, а вміст HbA_{1c} — на 1,5 % від початкового в пацієнтів з надмірною масою тіла, включених з метою інтенсивного контролю глікемії в дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Терапія метформіном дозволила значно знизити ризик розвитку макросудинних діабетичних ускладнень, включно зі смертю з причини діабету, смертю з будь-якої причини, будь-яких пов'язаних з діабетом кінцевих точок. Це єдиний препарат, що знижує ризик смерті від інфаркту міокарда на 39 %, а інсульту — на 41 % [37]. Завдяки цьому метформін включено до переліку життєво важливих лікарських препаратів, затверджених ВООЗ.

Основним у механізмі дії метформіну є зменшення продукції глюкози печінкою, що корелює зі зниженням рівня глікемії. Під його впливом спостерігається підвищення числа й афінності рецепторів інсуліну, а також експресії й активності транспортерів глюкози, їх транслокація з внутрішньоклітинного пулу на клітинну мембрану. Наведені вище процеси приводять до збільшення поглинання глюкози печінкою, м'язовою і жировою тканинами, активації синтезу печінкового глікогену. Препарат впливає на всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті, сповільнюючи його швидкість, що дозволяє знизити постпрандіальну глікемію. Також один з механізмів анорексигенної дії метформіну пов'язаний із впливом препарату на метаболізм глюкагоноподібного пептиду 1, що регулює харчову поведінку.

Встановлений активуючий вплив метформіну на клітинний фермент АМФ-кіназу, яка відіграє ключову роль у перенесенні глюкози через мембрану за допомогою GLUT4 і окиснення вільних жирних кислот, що відповідає ефекту обмеження калорійності харчування й уповільнює біологічне старіння. Препарат також має гіполіпідемічний ефект, зменшує рівень вільних жирних кислот і їх окиснення в тканинах, рівень загального холестерину, тригліцеридів і атерогенних фракцій ліпопротеїнів, а також знижує проникнення ліпідів у клітинні й позаклітинні компоненти атероматозних бляшок. Підтверджено позитивний вплив метформіну на функцію ендотелію і діастолічну функцію. Препарат знижує глікацію, окиснювальний стрес і агрегацію тромбоцитів, уповільнює диференціацію моноцитів у макрофаги в судинній стінці, що дозволяє поліпшити релаксацію судин і спричиняє гіпотензивну дію [23, 38].

Поряд із серцево-судинними перевагами виникає все більше доказів того, що метформін може бути корисним при інших вікових захворюваннях, таких як рак, когнітивні порушення і деменція. Крім того, препарат виявив ефективність при різних інших захворюваннях, таких як синдром полікістозних яєчників, остеопороз, пародонтит, запальні захворювання кишечника, неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, і як засіб проти старіння в цілому [39].

Оскільки метформін може впливати на обмін речовин і клітинні процеси, пов'язані з розвитком вікових захворювань, його вважають найбільш перспективним геропротектором. З огляду на це на сьогодні розпочаті клінічні випробування Metformin in Longevity Study (MILES) і Targeting Aging with Metformin (TAME), метою яких є вивчення впливу метформіну на старіння. Попередній аналіз результатів дослідження MILES показує, що метформін може викликати зміни транскрипції, що запобігають старінню. Водночас вважається, що сприятливий вплив метформіну на старіння і тривалість здоров'я є не прямим, а опосередкованим через його вплив на клітинний метаболізм і є результатом антигіперглікемічної дії, підвищення чутливості до інсуліну, зниження окиснювального стресу й захисної дії на ендотелій і функції судин [40].

Отже, метформін має унікальні плейотропні ефекти, що впливають на основні патогенетичні ланки розвитку церебральних діабетичних уражень: хронічну гіперглікемію, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, інкретиновий дефіцит, гіперліпідемію, запалення судинної стінки й ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, порушення реологічних властивостей крові, запобігає розвитку гострих порушень мозкового кровообігу і відзначається високим спектром безпеки щодо виникнення гіпоглікемічних реакцій. При цьому протизапальна, антиоксидантна й проавтофагічна дія препарату спрямована на потенційні механізми розвитку нейродегенеративних ускладнень та інших неврологічних розладів [38, 39, 41].

Тому останнім часом зусилля науковців спрямовані на встановлення ролі метформіну в лікуванні захворювань, що супроводжуються зниженням когнітивних функцій. Результати досліджень довели, що, окрім перерахованих механізмів, метформін має цілий спектр нейроспецифічних властивостей, які загалом запобігають прогресуванню діабетичних церебральних порушень і забезпечують ноотропний ефект [42–44]. Слід зазначити, що він проникає через гематоенцефалічний бар'єр і може безпосередньо діяти на центральну нервову систему. Встановлено, що метформін може поліпшити когнітивні функції і настрої у пацієнтів із ЦД2, а також справляє сприятливий вплив на багато неврологічних розладів, включно з депресією, хворобою Альцгеймера і низкою спадкових неврологічних захворювань [43].

Насамперед відзначається нейропротективна активність метформіну, яка забезпечується за рахунок активації AMPK-залежних шляхів і гальмування сигналізації mTOR у нервових клітинах, що стимулює ангіогенез, нейрогенез, індукцію автофагії і зменшення нейрозапалення [42]. Доведено, що на тлі застосування препарату відзначається збільшення нейротрофічних факторів у головному мозку, посилюється інтенсивність нейрогенезу в гіпокампі, зменшується нейрональний апоптоз і оксидативний стрес. Також існують дані, що застосування метформіну відновлює когнітивні функції шляхом інгібування поділу мітохондрій і зниження оксидативного стресу [44].

Цей препарат ефективно пригнічує утворення β -амілоїду, зменшення фосфорилювання і загальний рівень τ у і запобігає розвитку й прогресуванню хвороби Альцгеймера [38–40, 43]. Показано, що на тлі застосування метформіну виявлено значне погіршення експресії й активності β -секретази VACE1 — аспаратної протеази, найбільш відомої своєю участю в утворенні β -амілоїду, що веде до зменшення його продукування [45]. Усе це дозволило послабити дефіцит просторової пам'яті та зменшити втрату нейронів в експериментальних моделях.

На особливу увагу заслуговує той факт, що метформін знижує активність ацетилхолінестерази, що відповідає за деградацію ацетилхоліну — нейромедіатора, який бере безпосередню участь у процесі навчання й запам'ятовування [46]. Також показано, що препарат

здатний поліпшувати відновлення нервових клітин мозку після інсульту за рахунок гальмування утворення пероксинітриду [47].

Встановлені церебропротективні й ноотропні ефекти метформіну підтверджуються результатами клінічних досліджень.

Численними роботами показано, що застосування метформіну асоціюється зі зниженням частоти деменції й поліпшенням пізнавальних функцій. Зокрема, за даними нещодавнього метааналізу із залученням 10 досліджень, які включали понад 250 тисяч учасників, метформін значно зменшував виникнення когнітивної дисфункції в пацієнтів із ЦД2 [48].

Згідно з результатами популяційного дослідження, проведеного в Сінгапурі, лікування метформіном пацієнтів із ЦД2 терміном понад 6 років пов'язане із суттєвим (більше ніж утричі) зниженням ризику когнітивних порушень [49]. В іншому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні 6-місячне лікування метформіном пацієнтів із ЦД2 на додаток до поліпшення когнітивних функцій мало опосередкований антидепресивний ефект [50].

У проспективному дослідженні The Sydney Memory and Ageing Study було встановлено, що використання метформіну пов'язане із зниженням на 81 % ризику виникнення деменції порівняно з тими, хто його не використовував [51]. У масштабному обсерваційному дослідженні із залученням даних понад 67 тисяч жителів Тайваню було встановлено, що прийом метформіну асоціюється зі зниженням ризику розвитку деменції [52].

Існує кілька інтервенційних досліджень метформіну щодо когнітивних функцій і деменції в осіб без діабету. У плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю суб'єктів без діабету з легкими когнітивними порушеннями або легкою деменцією щоденна доза 2000 мг метформіну протягом восьми тижнів була пов'язана зі сприятливим впливом на виконавчу функцію, навчання, пам'ять і здатність до концентрації уваги [53]. В іншому рандомізованому клінічному дослідженні призначення вперше метформіну пацієнтам з помірними когнітивними порушеннями на тлі надлишкової маси тіла й ожиріння привело до значного поліпшення когнітивних функцій після 12 місяців лікування [54].

Найчастіше відзначають ефективність препарату при нейродегенеративних захворюваннях.

У масштабному дослідженні, проведеному в США, при застосуванні метформіну в осіб із ЦД похилого віку (до аналізу включено дані понад 6 тисяч пацієнтів) ризик розвитку нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороби Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона й слабоумства, через 1 рік від початку прийому не мав статистично значущих відмінностей, через 2 роки знизився на 29 %, у період від двох до чотирьох років — на 41 % і при застосуванні понад 4 роки — на 84 % порівняно з особами, які не отримували препарат [55].

Проведення великого метааналізу показало, що пацієнти із ЦД2, які приймали метформін, мали менший ризик розвитку хвороби Альцгеймера [56].

Нешодавній метааналіз із вивчення результатів 14 популяційних когортних досліджень (17 індивідуальних порівнянь) за участю близько 400 тисяч учасників показав, що вплив метформіну суттєво пов'язаний зі зниженням ризику розвитку всіх підтипів деменції. Ефект був більш помітним у пацієнтів, які мали тривалу експозицію метформіну (4 роки і більше), тоді як при короткочасному прийомі не було виявлено такого значного ефекту [57].

Більшістю дослідників відзначається перевага метформіну щодо збереження когнітивних функцій порівняно з іншими антидіабетичними препаратами, насамперед препаратами сульфонілсечовини, інсуліну, особливо з використанням базально-болюсних схем введення, що, на думку більшості науковців, пов'язано з меншою частотою гіпоглікемічних реакцій [34, 58]. Опубліковані дані про позитивний вплив на церебральний метаболізм і когнітивні функції агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібіторів дипептидилпептидази-4 та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, зокрема в комплексі з метформіном, які вимагають підтвердження в більш тривалих дослідженнях [23, 29, 59, 60].

Також в аспекті когнітивних порушень, особливо в осіб старшого віку, особливого значення набуває підвищення прихильності до лікування, зокрема шляхом спрощення схем лікування, зниження кратності призначення лікувальних засобів, оскільки пацієнти цієї категорії нерідко просто забувають про необхідність чергового прийому препарату [9]. З урахуванням усього вищезазначеного оптимальним гіпоглікемізуючим препаратом для запобігання когнітивним порушенням і їх лікування у хворих на ЦД2 є препарат метформіну в пролонгованій формі з модифікованим уповільненим вивільненням, який призначається тільки один раз на добу. Окрім забезпечення прихильності пацієнтів до лікування, кращої переносимості, зокрема низької частоти шлунково-кишкових розладів, за даними низки досліджень, препарат відзначається більш високою ефективністю порівняно зі звичайною формою метформіну.

Отже, застосування метформіну дозволяє зберегти когнітивні функції за рахунок потужного гіпоглікемізуючого ефекту, низького ризику гіпоглікемії, а також позитивного впливу на інші патогенетичні ланки розвитку діабетичних церебральних змін — інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, дисліпідемію, запалення, мікро- і макроваскулярні порушення, що робить його пріоритетним у лікуванні пацієнтів із ЦД будь-якого віку.

Глюкофаж® і Глюкофаж® XR — оригінальні препарати метформіну з клінічним досвідом застосування понад 65 років

Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують лікарські засоби компанії Асіно — звичайний метформін (Глюкофаж®) і препарат пролонгованого вивільнення (Глюкофаж® XR). Саме

оригінальний метформін використовували в тривалих багатоцентричних рандомізованих контрольованих дослідженнях. Тобто всі доведені переваги — ефективний контроль глікемії без ризику гіпоглікемії, зниження ризику інфаркту міокарда, зменшення асоційованої з діабетом смертності та позитивний вплив на тривалість життя пацієнтів із діабетом 2-го типу — належать саме препарату Глюкофаж®. Важливо, що значуще поліпшення макросудинних результатів у пацієнтів, які отримували Глюкофаж®, зберігалось впродовж 5 років після завершення дослідження UKPDS.

Слід зауважити, що Глюкофаж® XR — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2-го типу, а й для його профілактики.

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

Список літератури

1. *Dementia. Fact sheet. World Health Organization. 2020.* <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. Gustavsson A., Norton N., Fast T., Frölich L., Georges J., Holzappel D. et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement.* 2023 Feb. 19(2). 658-670. doi: 10.1002/alz.12694. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35652476.
3. Toniolo S., Scarioni M., Di Lorenzo F., Hort J., Georges J., Tomic S., Nobili F., Frederiksen K.S.; Management Group of the EAN Dementia and Cognitive Disorders Scientific Panel. Dementia and COVID-19, a Bidirectional Liaison: Risk Factors, Biomarkers, and Optimal Health Care. *J. Alzheimers Dis.* 2021. 82(3). 883-898. doi: 10.3233/JAD-210335. PMID: 34092646.
4. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14(10). 591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
5. Xue M., Xu W., Ou Y.N., Cao X.P., Tan M.S., Tan L., Yu J.T. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res. Rev.* 2019 Nov. 55. 100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31430566.
6. Xiao X., Xiang S., Xu Q., Li J., Xiao J., Si Y. Comorbidity among inpatients with dementia: a preliminary cross-sectional study in West China. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023 Mar. 35(3). 659-67. doi: 10.1007/s40520-023-02349-3.
7. Pashkovska N., Pankiv V., Grinko N., Pashkovska O. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019. 15(3). 188-195. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172103>
8. You Y., Liu Z., Chen Y., Xu Y., Qin J., Guo S., Huang J., Tao J. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021 Jun. 58(6). 671-685. doi: 10.1007/s00592-020-01648-9. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33417039.
9. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D. et al. on behalf of the American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1. 46 (Suppl. 1). S216-S229. doi: 10.2337/dc23-S013. PMID: 36507638; PMCID: PMC9810468.

10. Sundermann E.E., Thomas K.R., Bangen K.J., Weigand A.J., Eppig J.S., Edmonds E.C. et al. Prediabetes Is Associated With Brain Hypometabolism and Cognitive Decline in a Sex-Dependent Manner: A Longitudinal Study of Nondemented Older Adults. *Front. Neurol.* 2021 Feb 19. 12. 551975. doi: 10.3389/fneur.2021.551975. PMID: 33679574; PMCID: PMC7933503.
11. Antal B., McMahon L.P., Sultan S.F., Lithen A., Wexler D.J., Dickerson B., Ratai E.M., Mujica-Parodi L.R. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *Elife.* 2022 May 24. 11. e73138. doi: 10.7554/eLife.73138. PMID: 35608247; PMCID: PMC9132576.
12. Gungabissoon U., Broadbent M., Perera G., Ashworth M., Galwey N., Stewart R. The Impact of Dementia on Diabetes Control: An Evaluation of HbA_{1c} Trajectories and Care Outcomes in Linked Primary and Specialist Care Data. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2022 Sep. 23(9). 1555-63.e4. doi: 10.1016/j.jamda.2022.04.045.
13. Barbiellini Amidei C., Fayosse A., Dumurgier J., Machado-Fragua M.D., Tabak A.G., van Sloten T. et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA.* 2021 Apr 27. 325(16). 1640-1649. doi: 10.1001/jama.2021.4001. PMID: 33904867; PMCID: PMC8080220.
14. Ehtewish H., Arredouani A., El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 May 30. 23(11). 6144. doi: 10.3390/ijms23116144.
15. Hamzė R., Delangre E., Tolu S., Moreau M., Janel N., Bailbė D., Movassat J. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Dec 4. 23(23). 15287. doi: 10.3390/ijms232315287. PMID: 36499613; PMCID: PMC9739879.
16. Ortiz G.G., Huerta M., González-Usigli H.A., Torres-Sánchez E.D., Delgado-Lara D.L., Pacheco-Moisés F.P. et al. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2022 Apr 15. 13(4). 319-337. doi: 10.4239/wjd.v13.i4.319. PMID: 35582669; PMCID: PMC9052006.
17. Sędzikowska A., Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Sep 15. 22(18). 9987. doi: 10.3390/ijms22189987.
18. Milstein J.L., Ferris H.A. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol. Metab.* 2021 Oct. 52. 101234. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101234.
19. Sherwani S.I., Khan H.A., Ekhzaimy A., Masood A., Sakharkar M.K. Significance of HbA_{1c} Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark. Insights.* 2016. 11. 95-104.
20. Crane P.K., Walker R., Larson E.B. Glucose levels and risk of dementia. *N. Engl. J. Med.* 2013 Nov 7. 369(19). 1863-4. doi: 10.1056/NEJMc1311765.
21. Laws S.M., Gaskin S., Woodfield A., Srikanth V., Bruce D., Fraser P.E. et al. Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains and increases in CSF tau in cognitively normal adults. *Sci. Rep.* 2017 Aug 29. 7(1). 9766. doi: 10.1038/s41598-017-09577-4. PMID: 28852028; PMCID: PMC5575049.
22. Guo M., Jia J., Zhang J., Zhou M., Wang A., Chen S., Zhao X. Association of β -cell function and cognitive impairment in patients with abnormal glucose metabolism. *BMC Neurol.* 2022 Jun 23. 22(1). 232. doi: 10.1186/s12883-022-02755-6. PMID: 35739484; PMCID: PMC9219116.
23. Pashkovska N. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of hypoglycemic therapy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018. 14(1). 76-85. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127097> (in Ukrainian).
24. Lee A.K., Rawlings A.M., Lee C.J., Gross A.L., Huang E.S., Sharrett A.R. et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia.* 2018 Sep. 61(9). 1956-1965. doi: 10.1007/s00125-018-4668-1. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29961106; PMCID: PMC6152822.
25. Feinkohl I., Aung P.P., Keller M., Robertson C.M., Morning J.R., McLachlan S. et al.; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care.* 2014 Feb. 37(2). 507-15. doi: 10.2337/dc13-1384. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24103900.
26. de Galan B.E., Zoungas S., Chalmers J., Anderson C., Dufoail C., Pillai A. et al.; ADVANCE Collaborative group. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia.* 2009 Nov. 52(11). 2328-2336. doi: 10.1007/s00125-009-1484-7. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19688336.
27. Bauduceau B., Doucet J., Le Floch J.P., Verny C.; SFD/SFGG Intergroup and the GERODIAB Group. Cardiovascular events and geriatric scale scores in elderly (70 years old and above) type 2 diabetic patients at inclusion in the GERODIAB cohort. *Diabetes Care.* 2014. 37(1). 304-11. doi: 10.2337/dc13-1540.
28. Michailidis M., Moraitou D., Tata D.A., Kalinderi K., Papamitsou T., Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Feb 28. 23(5). 2687. doi: 10.3390/ijms23052687.
29. Kellar D., Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2020. 19(9). 758-66. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
30. Pillai J.A., Bena J., Bekris L., Kodur N., Kasumov T., Levenenz J.B., Kashyap S.R.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Metabolic syndrome biomarkers relate to rate of cognitive decline in MCI and dementia stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2023 Mar 16. 15(1). 54. doi: 10.1186/s13195-023-01203-y. PMID: 36927447; PMCID: PMC10018847.
31. Silhan D., Pashkovska O., Bartos A.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hippocampo-Horn Percentage and Parietal Atrophy Score for Easy Visual Assessment of Brain Atrophy on Magnetic Resonance Imaging in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 2021. 84(3). 1259-66. doi: 10.3233/JAD-210372.
32. Pashkovska N., Pankiv V., Pashkovska O. Obesity and Alzheimer's disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(1). 3-9. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199121>.
33. Slomski A. Obesity Is Now the Top Modifiable Dementia Risk Factor in the US. *JAMA.* 2022 Jul 5. 328(1). 10.
34. Wu K., Liu H., Zheng J., Zou L., Gu S., Zhou R. et al. Diabetes Treatment Is Associated With Better Cognitive Function: The Age Disparity. *Front. Aging Neurosci.* 2022 Jan 6. 13. 753129. doi: 10.3389/fnagi.2021.753129. PMID: 35069170; PMCID: PMC8770273.
35. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D., Lazar R.M., Gerstein H.C., Murray A.M. et al.; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label sub-study. *Lancet Neurol.* 2011 Nov. 10(11). 969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21958949; PMCID: PMC3333485.

36. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D. et al. on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes — 2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1. 46 (Suppl. 1). S140–S157. doi: 10.2337/dc23-S009. PMID: 36507650; PMCID: PMC9810476.
37. Griffin S.J., Leaver J.K., Irving G.J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Sep. 60(9). 1620–29. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9.
38. Wang Y.W., He S.J., Feng X., Cheng J., Luo Y.T., Tian L., Huang Q. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017 Aug 22. 11. 2421–2429. doi: 10.2147/DDDT.S141675. PMID: 28860713; PMCID: PMC5574599.
39. Naseri A., Sanaie S., Hamzehzadeh S., Seyed-Sahebari S., Hosseini M.S., Gholipour-Khalili E. et al. Metformin: new applications for an old drug. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2022 Dec 7. 34(2). 151–160. doi: 10.1515/jbcp-2022-0252. PMID: 36474458.
40. Mohammed I., Hollenberg M.D., Ding H., Trigg C.R. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Aug 5. 12. 718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942.
41. Chow E., Yang A., Chung C.H.L., Chan J.C.N. A Clinical Perspective of the Multifaceted Mechanism of Metformin in Diabetes, Infections, Cognitive Dysfunction, and Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Apr 2. 15(4). 442. doi: 10.3390/ph15040442.
42. Madhu L.N., Kodali M., Shetty A.K. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction. *Neural. Regen. Res.* 2022 Mar. 17(3). 503–7. doi: 10.4103/1673-5374.320971.
43. Li N., Zhou T., Fei E. Actions of Metformin in the Brain: A New Perspective of Metformin Treatments in Related Neurological Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jul 27. 23(15). 8281. doi: 10.3390/ijms23158281.
44. Hu Y., Zhou Y., Yang Y., Tang H., Si Y., Chen Z., Shi Y., Fang H. Metformin Protects Against Diabetes-Induced Cognitive Dysfunction by Inhibiting Mitochondrial Fission Protein DRP1. *Front. Pharmacol.* 2022 Mar 22. 13. 832707. doi: 10.3389/fphar.2022.832707. PMID: 35392573; PMCID: PMC8981993.
45. Hettich M.M., Matthes F., Ryan D.P., Griesche N., Schröder S., Dorn S., Krauß S., Ehninger D. The anti-diabetic drug metformin reduces BACE1 protein level by interfering with the MID1 complex. *PLoS One*. 2014 Jul 15. 9(7). e102420. doi: 10.1371/journal.pone.0102420. Erratum in: *PLoS One*. 2014. 9(8). e107080. PMID: 25025689; PMCID: PMC4099345.
46. Markowicz-Piasecka M., Sikora J., Mateusiak Ł., Mikiciuk-Olasik E., Huttunen K.M. Metformin and Its Sulfenamide Prodrugs Inhibit Human Cholinesterase Activity. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. 2017. 7303096. doi: 10.1155/2017/7303096.
47. Bibi F., Ullah I., Kim M.O., Naseer M.I. Metformin attenuate PTZ-induced apoptotic neurodegeneration in human cortical neuronal cells. *Pak. J. Med. Sci.* 2017 May–Jun. 33(3). 581–5. doi: 10.12669/pjms.333.11996.
48. Zhang J.H., Zhang X.Y., Sun Y.Q., Lv R.H., Chen M., Li M. Metformin use is associated with a reduced risk of cognitive impairment in adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurosci.* 2022 Aug 25. 16. 984559. doi: 10.3389/fnins.2022.984559.
49. Ng T.P., Feng L., Yap K.B., Lee T.S., Tan C.H., Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 41. 61–8. 10.3233/JAD-131901.
50. Guo M., Mi J., Jiang Q.M., Xu J.M., Tang Y.Y., Tian G., Wang B. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014 Sep. 41(9). 650–6. doi: 10.1111/1440-1681.12265. PMID: 24862430.
51. Samaras K., Makkar S., Crawford J.D., Kochan N.A., Wen W., Draper B. et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care*. 2020 Nov. 43(11). 2691–2701. doi: 10.2337/dc20-0892. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32967921.
52. Cheng C., Lin C.H., Tsai Y.W., Tsai C.J., Chou P.H., Lan T.H. Type 2 Diabetes and Antidiabetic Medications in Relation to Dementia Diagnosis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. 69. 1299–305. doi: 10.1093/gerona/glu073.
53. Koenig A.M., Mechanic-Hamilton D., Xie S.X., Combs M.F., Cappola A.R., Xie L. et al. Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2017 Apr–Jun. 31(2). 107–113. doi: 10.1097/WAD.0000000000000202.
54. Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G. et al. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J. Alzheimers Dis.* 2016. 51(2). 501–14. doi: 10.3233/JAD-150493. PMID: 26890736; PMCID: PMC5079271.
55. Kuan Y.C., Huang K.W., Lin C.L., Hu C.J., Kao C.H. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017 Oct 3. 79 (Pt B). 77–83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.002.
56. Zhou J.B., Tang X., Han M., Yang J., Simó R. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. *Metabolism*. 2020 Aug. 109. 154265. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154265. Epub 2020 May 22. PMID: 32446679.
57. Ji S., Zhao X., Zhu R., Dong Y., Huang L., Zhang T. Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022 Jul 9. 13. 20406223221109454. doi: 10.1177/20406223221109454.
58. Charpignon M.L., Vakulenko-Lagun B., Zheng B., Magdamo C., Su B., Evans K. et al. Causal inference in medical records and complementary systems pharmacology for metformin drug repurposing towards dementia. *Nat. Commun.* 2022 Dec 10. 13(1). 7652. doi: 10.1038/s41467-022-35157-w. PMID: 36496454; PMCID: PMC9741618.
59. Rizzo M.R., Di Meo I., Polito R., Auriemma M.C., Gambardella A., di Mauro G., Capuano A., Paolisso G. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol. Res.* 2022 Feb. 176. 106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35017046.
60. Luan S., Cheng W., Wang C., Gong J., Zhou J. Impact of glucagon-like peptide 1 analogs on cognitive function among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Oct 28. 13. 1047883. doi: 10.3389/fendo.2022.1047883. PMID: 36387915; PMCID: PMC9650490.

Отримано/Received 19.02.2023

Рецензовано/Revised 24.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023

UA-GLUC-PUB-042023-133 ■

Information about author

Natalia Pashkovska, MD, DSc, Professor, Head of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

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

N.V. Pashkovska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus: prospects for the use of metformin

Abstract. Literature data on epidemiology, mechanisms of development, features of the course of cognitive disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as prospects for their treatment and prevention were analyzed. Diabetes mellitus is recognized as an independent factor for cognitive impairment and is associated with an increased risk of dementia, the main causes of which are Alzheimer's disease and vascular dementia. Results of recent research have shown that T2DM due to insulin resistance and a number of other mechanisms accelerates the aging of the brain and the decline of cognitive functions from mild cognitive impairment to dementia, the risk of which is almost doubled. Epidemiological, neuroimaging, and autopsy studies confirm the presence of both cerebrovascular and neurodegenerative mechanisms of brain damage in T2DM. Poor glycemic control is associated with cognitive decline while longer course of diabetes — with deterioration of cognitive functions. According to current guidelines, annual screening is indicated for adults aged 65 and older for early detection of mild cognitive impairment or dementia. The strategy for the treatment and prevention of cognitive impairment in diabetes should be individualized in such

a way as to minimize the occurrence of both hyperglycemia and hypoglycemia, and should also be effective in preventing the development of vascular complications. Elderly patients with cognitive impairment should have less stringent glycemic goals (such as glycated hemoglobin < 8.0 %). The results of experimental and clinical studies proved that metformin has a whole range of neurospecific properties, which generally prevent the progression of diabetic cerebral disorders and provide a nootropic effect. It has been found that the drug can improve cognitive functions and mood in patients with T2DM, and also prevents the development of dementia, including Alzheimer's type. The use of metformin allows you to preserve cognitive functions due to a powerful hypoglycemic effect, a low risk of hypoglycemia, as well as a positive effect on other pathogenetic links in the development of diabetic cerebral changes — insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, inflammation, micro- and macrovascular disorders, which makes it a priority in the treatment of patients with diabetes of any age.

Keywords: diabetes mellitus; prediabetes; insulin resistance; cognitive disorders; dementia; metformin

Бемпедоева кислота: механізм дії та застосування при атеросклеротичних серцево-судинних захворюваннях і цукровому діабеті

Резюме. Бемпедоева кислота — новий лікарський засіб (ЛЗ) для зниження рівня холестерину, який нещодавно отримав схвалення Управління з контролю за продуктами й ліками США та Європейського агентства з лікарських засобів. Цей ЛЗ націлений на метаболізм ліпідів і глюкози, а також на запалення шляхом зниження регуляції аденозинтрифосфатцитратліази та підвищення регуляції аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК). Основним ефектом є зниження синтезу холестерину в печінці, і його використання, як правило, не пов'язане з небажаними м'язовими розладами. Бемпедоева кислота може зменшувати процеси глюконеогенезу, що призводить до покращення чутливості до інсуліну, метаболізму глюкози й особливостей перебігу метаболічного синдрому. Протизапальна дія бемпедоевої кислоти переважно досягається шляхом активації шляху АМРК в імунних клітинах, що сприяє зниженню рівня С-реактивного білка в плазмі. Вплив бемпедоевої кислоти на перебіг атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу і хронічних захворювань печінки оцінювали в рандомізованих клінічних дослідженнях, які потребують проведення подальших випробувань. Клінічні дослідження безпеки у фазі III показують, що бемпедоева кислота загалом добре переноситься в комбінації зі статинами, езетимібом або інгібіторами пропротеїнової конвертази субтилізін/кексин типу 9 для досягнення цільових показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Метою цього огляду є аналіз основних механізмів дії, потенційних клінічних цілей бемпедоевої кислоти та опис існуючих доказів клінічних випробувань. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «бемпедоева кислота», «холестерин ліпопротеїнів низької щільності», «атеросклеротичні серцево-судинні захворювання», «цукровий діабет». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: бемпедоева кислота; холестерин ліпопротеїнів низької щільності; атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; цукровий діабет 2-го типу; огляд

Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією мають високу схильність до розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1–3]. Низка керівництв і рекомендацій щодо атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) підтвердили включення хворих на ЦД до категорії високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику, а також переваги холестеринзнижувальної терапії, а саме досягнення відповідного цільового значення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з метою профілактики АССЗ у цих пацієнтів

[4, 5]. Проте пацієнти з дуже високим ризиком розвитку ССЗ частіше не досягають своєї терапевтичної мети, особливо це стосується хворих на ЦД [6–8].

Усі сучасні міжнародні керівництва розглядають статини як медикаментозну терапію першої лінії для первинної та вторинної профілактики АССЗ, однак їх призначення може супроводжуватись розвитком низьких побічних ефектів, на додаток до діабетогенних, з боку опорно-рухового апарату й печінки [1, 2, 5]. Ліпідознижувальна терапія, а саме використання стати-

нів, пов'язана з довгостроковими патофізіологічними змінами гомеостазу глюкози й розвитком ЦД 2-го типу [9, 10]. З огляду на важливість проведення гіполіпідемічної терапії для хворих з діабетичною (атерогенною) дисліпідемією (ДЛП) проводиться інтенсивний пошук нових лікарських засобів (ЛЗ). Поточні дослідження зосереджені на пошуку нових нестатинних ліпід-модифікуючих ЛЗ [4, 11–13].

На рис. 1 і в табл. 1 наведені механізм дії основних нестатинних гіполіпідемічних препаратів, що використовуються в лікуванні гіперхолестеринемії (ГХС), а також ефективність холестерин-знижувальних методів лікування.

Бемпедоева кислота (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid, ETC-1002) є невеликою молекулою з унікальним механізмом впливу на шляхи метаболізму холестерину, жирних кислот і вуглеводів. Бемпедоева кислота належить до нестатинних гіполіпідемічних засобів, що знижують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Бемпедоева кислота (Nexletol® у США, Nilemdo® у Європейському Союзі (Diiachi Sankyo; Esperion) (ETC-1002; ESP55016)) є пролікама, першою у своєму класі невеликою молекулою, що знижує рівень ХС ЛПНЩ. Використання бемпедоевої кислоти схвалено Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) і Європейським

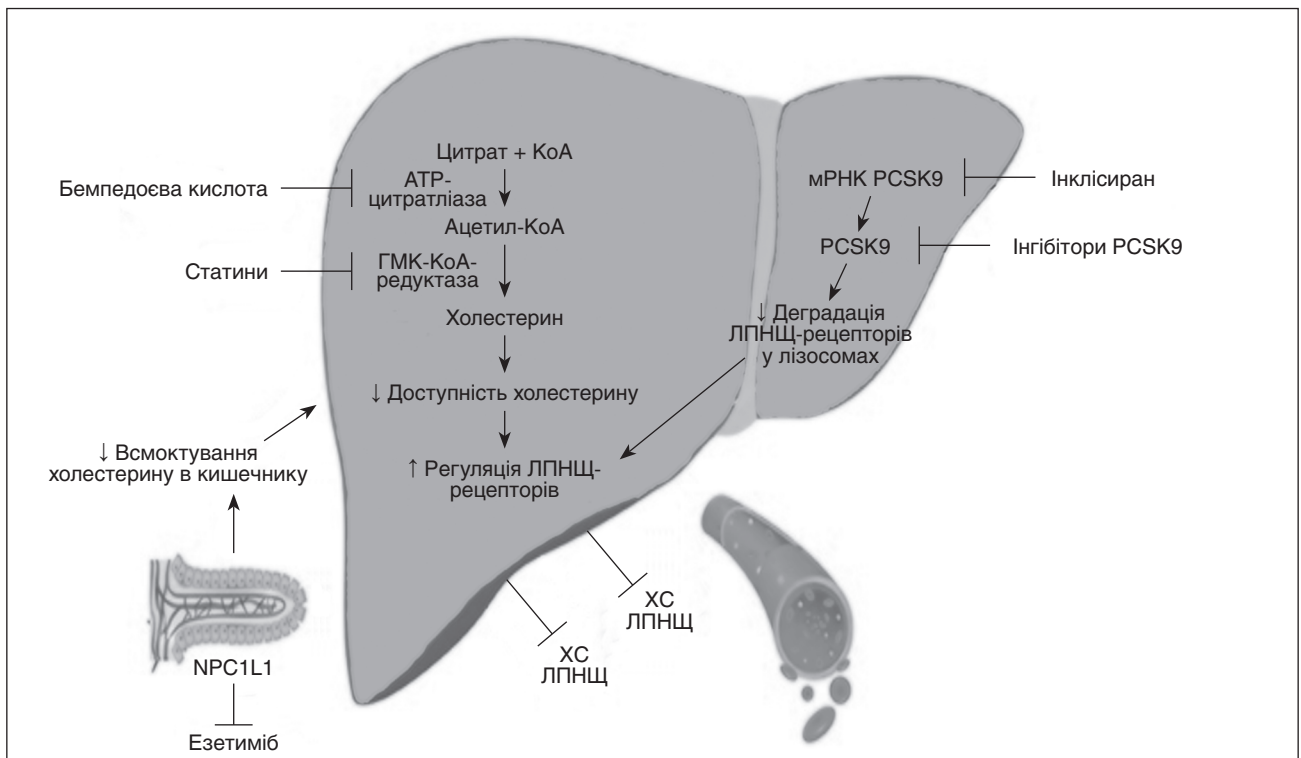


Рисунок 1. Механізм дії основних нестатинних гіполіпідемічних препаратів [9]

Примітки: КоА — кофермент А; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9; мРНК PCSK9 — матрична рибонуклеїнова кислота PCSK9; NPC1L1 — білок Nieman-Pick C1-Like 1.

Таблиця 1. Ефективність холестерин-знижувальних методів лікування [15–22]

Лікування	Середнє зниження ХС ЛПНЩ (%)
Статини середньої інтенсивності	≈ 30
Статини високої інтенсивності	≈ 50
Статини високої інтенсивності плюс езетиміб	≈ 65
Інгібітор PCSK9	≈ 60
Інгібітор PCSK9 плюс статини високої інтенсивності	≈ 75
Інгібітор PCSK9 плюс статини високої інтенсивності плюс езетиміб	≈ 85
Бемпедоева кислота	≈ 30
Бемпедоева кислота плюс статини з максимальною переносимістю	≈ 15
Бемпедоева кислота плюс езетиміб	≈ 45
Бемпедоева кислота плюс статинотерапія помірної інтенсивності плюс езетиміб	≈ 60

Примітки: PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9.

агентством з лікарських засобів (ЕМА) у 2020 році [23]. Згідно з рекомендаціями FDA лікарський препарат застосовують перорально один раз на добу в дозі 180 мг як доповнення до статинів з максимальною переносимістю в дорослих із гетерозиготною сімейною ГХС або діагностованим АССЗ, які потребують додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ. У Європейському Союзі ліцензовані показання дещо відрізняються, зокрема, бемпедоева кислота використовується в дорослих із первинною ГХС (сімейною/несімейною) або комбінованою (змішаною) ДЛП у поєднанні зі статином та іншими гіполіпідемічними методами лікування або без них у пацієнтів, які не можуть досягти цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою монотерапії максимально переносимими дозами статинів або в поєднанні з іншими гіполіпідемічними методами лікування; при непереносимості і/або протипоказаннях до призначення інгібіторів 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) [24].

Механізм дії бемпедоевої кислоти

Сприятливий вплив бемпедоевої кислоти на метаболізм і запальні процеси тісно пов'язаний з модуляцією двох ключових ферментів, що регулюють ліпідний, вуглеводний та енергетичний обміни [25, 26]. По-перше, бемпедоева кислота пригнічує активність аденозинтрифосфатцитратліази (АТР-цитратліази) в печінці — ферменту, який регулює надходження позамітохондріального цитрату для синтезу ліпідів. По-друге, бемпедоева кислота активує аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (АМПК) — ключову кіназу, яка контролює енергетичний гомеостаз і запальні процеси на рівні всього організму. Поєднання цих двох молекулярних ефектів зумовлює виражений вплив на синтез ХС ЛПНЩ і процеси системного запалення, що особливо актуально при метаболічному синдромі й цукровому діабеті [7].

Пригнічення регуляції АТР-цитратліази. Бемпедоева кислота є проліками, які перетворюються в печінці в активну форму, бемпедоїл-КоА за участі дуже довголанцюгової ацил-КоА-синтетази-1 (ACSVL1) — ферменту, локалізованого в гепатоцитах, але повністю відсутнього в посмугованих м'язах. Активна речовина ЕТС-1002 пригнічує активність АТР-цитратліази, яка знаходиться на перетині шляхів метаболізму глюкози й ліпідів, регулюючи процеси глюконеогенезу і ліпогенезу [25–27]. Бемпедоїл-КоА завдяки прямому інгібуванню АТР-цитратліази пригнічує синтез стеролів і жирних кислот (ЖК) *de novo*. Цитоплазматична АТР-цитратліаза сприяє перетворенню цитрату, продукту мітохондріального циклу Кребса, в оксалоацетат і ацетил-КоА (попередник ліпогенезу і синтезу стеролів), а зменшення доступності оксалоацетату знижує процеси глюконеогенезу і продукцію глюкози в печінці. Ліпогенез досягається шляхом утворення малоніл-КоА за допомогою ацетил-КоА-карбоксилази (АСС) і подальшого синтезу ЖК і триацилгліцеринів (ТГ). Синтез холестерину відбувається шляхом утворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА) і мевалонової кислоти за допомогою ГМГ-КоА-редуктази, яка є мішенню для

статинів. Ефекти бемпедоевої кислоти на синтез ХС подібні до статинів, однак виявляються на більш високому рівні щодо впливу на метаболічний синтетичний шлях. Інгібування цитоплазматичною АТР-цитратліазою бемпедоїл-КоА зумовлює гальмування синтезу ХС і компенсаторне збільшення кількості ЛПНЩ-рецепторів на мембранах гепатоцитів, що призводить до підвищення кліренсу циркулюючих ЛПНЩ. ACSVL1 не експресується в посмугованих м'язах, що перешкоджає перетворенню ЕТС-1002 у її активну форму. У зв'язку з цим у скелетних м'язах бемпедоева кислота не повинна викликати м'язові розлади, пов'язані з пригніченням синтезу холестерину [7].

Посилення регуляції активності АМПК-активованої протеїнкінази. Бемпедоева кислота, на додаток до пригнічення АТР-цитратліази в печінці бемпедоїл-КоА, безпосередньо активує АМПК — основний регулятор рівня глюкози та енергетичного гомеостазу в організмі. Активація АМПК знижує швидкість ключових ферментів глюконеогенезу, таких як глюкозо-6-фосфатаза і фосфоенолпіруваткарбоксикіназа. Крім того, пригнічення АТР-цитратліази сприяє зниженню продукції глюкози шляхом зменшення доступності оксалоацетату для глюконеогенезу. Окрім впливу на метаболізм глюкози, АМПК інгібує ферменти, що обмежують швидкість синтезу ЖК і холестерину, а саме АСС і ГМГ-КоА-редуктазу відповідно. Отже, бемпедоева кислота впливає на два різних шляхи зниження синтезу ЖК і холестерину в печінці. На додаток до метаболічної дії бемпедоева кислота, завдяки її вираженим системним протизапальним ефектам, значно знижує вміст циркулюючого високочутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP) *in vivo*. Додавання бемпедоевої кислоти до дієти з високим вмістом жирів у мишей LDLR^{-/-} (ЛПНЩ-рецептор, моделі для вивчення сімейної ГХС) зменшувало ступінь підвищення вмісту ліпідів у плазмі крові й тканинах, послаблювало експресію прозапальних генів, пригнічувало накопичення ефірів ХС у стінці аорти і, отже, сприяло запобіганню розвитку атеросклеротичних бляшок [28]. *In vitro* продемонстровано, що ЕТС-1002 регулює запальну відповідь активованих моноцитів шляхом активації протизапального шляху АМПК та інгібування прозапального шляху мітоген-активованої протеїнкінази, що призводить до зниження вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів. На мишачій моделі ожиріння та ДЛП, спричиненої дієтою з високим вмістом жиру, ЕТС-1002 відновлювала активність АМПК, зменшувала запалення і знижувала синтез інтерлейкіну (ІЛ)-6 у жировій тканині [29]. Крім того, пригнічення АТР-цитратліази бемпедоевою кислотою зменшувало продукцію простагландину Е2 і сприяло зменшенню запальної відповіді [30].

Генетична варіативність

У дослідженнях з використанням методу менделівської рандомізації генетичні варіанти, які імітують ефект інгібування АСЛҮ, були пов'язані зі зниженням сироваткових біомаркерів серцево-судинного (СС) ризику, таких як ТГ і ХС ЛПНЩ, неалкогольною жировою хворобою печінки, ожирінням і ЦД 2-го типу [31–33].

Ці результати узгоджуються з відповідною міжіндивідуальною варіативністю експресії АТР-цитратліази, яка може впливати на активність процесів глюконеогенезу та ефективність бемпедоевої кислоти [34].

В. Ference et al. (2016) використовували генетичні оцінки, що складаються з незалежно успадкованих варіантів генів, які кодують пропротеїнову конвертазу субтилізін/кексин типу 9 (PCSK9) і ГМГ-КоА-редуктазу (мішень статинів), як інструменти для випадкового розподілу 112 772 учасників із 14 проспективних когортних випробувань або досліджень «випадок — контроль» (14 120 осіб із СС подіями і 10 635 випадків ЦД). Мета — розподіл на групи відповідно до кількості успадкованих ними алелей, що знижують рівень ХС ЛПНЩ, для проведення порівняльного аналізу впливу зменшення ХС ЛПНЩ, опосередкованого варіантами PCSK9, ГМГ-КоА-редуктази або обох, на ризик СС подій і цукрового діабету. Встановлено, що варіанти PCSK9 і ГМГ-КоА-редуктази пов'язані з майже ідентичним захисним ефектом щодо ризику СС подій, а також ризику ЦД при зниженні рівня ХС ЛПНЩ на 0,26 ммоль/л. Підвищений ризик ЦД обмежувався особами з порушенням глікемії натще для обох показників і був нижчим за величиною, ніж захисний кардіопротекторний ефект. Поєднання ефектів варіантів PCSK9 і ГМГ-КоА-редуктази сприяло додатковому позитивному впливу на зменшення ризику СС подій і ЦД, причому їх ефекти були незалежними й адитивними [31]. Цей висновок було підтверджено в дослідженнях з використанням методу менделівської рандомізації, зокрема особи з мутаціями в генах, що кодують мішені ліпідознижувальних препаратів, мали нижчий рівень ХС ЛПНЩ і меншу ймовірність розвитку ССЗ. Отримані результати демонструють суттєвіше зниження СС ризику (50–55 %) на 1 ммоль/л зменшення ХС ЛПНЩ, що пов'язано із кумулятивним зниженням впливу ХС ЛПНЩ протягом усього життя [32]. Подальші дослідження цього ж автора були присвячені генетичній оцінці незалежно успадкованих варіантів у генах, які кодують АТР-цитратліазу (*ACLY*) і ГМГ-КоА-редуктазу (*HMGCR*). Мета роботи — створити імітаційну модель механізмів впливу інгібіторів АТР-цитратліази та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази і порівняти результати цих генетичних досліджень щодо рівнів ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі крові та ризику серцево-судинних подій і онкологічних захворювань. Загалом у дослідження включено 654 783 учасники, у тому числі 105 429 — із серйозними серцево-судинними подіями. Встановлено, що *ACLY* і *HMGCR* пов'язані з подібними моделями змін рівнів ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі та впливом на ризик серцево-судинних подій і зниження рівня ХС ЛПНЩ на 10 мг/дл. Отже, моделювання генетичних варіантів, які імітують дію інгібіторів АТР-цитратліази та інгібіторів статинів, продемонструвало, що останні знижують вміст ХС ЛПНЩ у плазмі крові за однаковим механізмом дії та асоціюються з подібним впливом на ризик ССЗ на одиницю зниження рівня ХС ЛПНЩ [32]. Отже, фармакогенетика інгібіторів АТР-цитратліази може бути потенційним сценарієм персоналізованої медицини.

Рандомізовані клінічні дослідження

Аналіз результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД) фази II показує, що застосування бемпедоевої кислоти у стандартній дозі 180 мг/добу пацієнтам з ГХС, які не переносять терапію статинами, сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ \approx на 30 % [16, 17]. Ефект бемпедоевої кислоти на зменшення концентрації ХС ЛПНЩ, як правило, більш виражений у хворих на ЦД 2-го типу [15]. Ефекти введення бемпедоевої кислоти в комбінації з езетимібом, інгібітором кишкового всмоктування холестерину, є адитивними, що призводить до зниження ХС ЛПНЩ на 45 % [17]. Бемпедоева кислота і статини діють на два різні ферменти одного шляху синтезу холестерину. Інгібування АТР-цитратліази бемпедоевою кислотою знижує доступність попередника для ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину. Отже, ми не очікуємо адитивних ефектів комбінованої терапії двома препаратами. Насправді введення бемпедоевої кислоти посилює дію високоінтенсивної терапії статинами на зниження рівня холестерину лише \approx на 15 % порівняно з одним статином [19]. Комбінація бемпедоевої кислоти 180 мг, езетимібу 10 мг і аторвастатину 20 мг у пацієнтів із ГХС знижувала рівень ХС ЛПНЩ \approx на 60 % [35]. Адитивний ефект бемпедоевої кислоти на зниження ХС ЛПНЩ також спостерігався в пацієнтів, які отримували терапію інгібітором PCSK9. Бемпедоева кислота (180 мг один раз на день), додана до фонові терапії еволокумабом (420 мг один раз на місяць), значно знизила рівень ХС ЛПНЩ — \approx на 30 % [21]. Відомо, що інгібітори синтезу ХС, такі як статини й бемпедоева кислота, спричиняють збільшення експресії PCSK9, білка, який підвищує рівень циркулюючого ХС ЛПНЩ шляхом посилення деградації ХС ЛПНЩ-рецепторів. У випадках комбінування бемпедоевої кислоти, статинів і інгібіторів PCSK9 інгібування PCSK9 посилює вплив інгібіторів синтезу ХС на надмірну експресію ЛПНЩ-рецепторів, що призводить до синергічної дії щодо зниження ХС ЛПНЩ. На додаток до зниження ХС ЛПНЩ ефект інгібування синтезу ЖК призводить до зниження рівня вільних жирних кислот і ТГ у плазмі крові. Метааналіз РКД фази II і III підтвердив, що бемпедоева кислота суттєво знижує рівень ТГ — на 15 % і ХС ЛПВЩ — на 6 % [36].

Із семи РКД фази III, які оцінювали ефективність і безпеку бемпедоевої кислоти, чотири завершені й опубліковані: Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Harmony (NCT02666664), CLEAR Wisdom (NCT02991118), CLEAR Tranquillity (NCT03001076) і CLEAR Serenity (NCT02988115). Усі доступні дані досліджень демонструють значне зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Метою багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази 3 CLEAR Tranquillity (2018) було оцінити ефективність і безпеку бемпедоевої кислоти при комбінуванні з основною ліпідознижувальною терапією у 269 пацієнтів з непереносимістю статинів в анамнезі та рівнем ХС ЛПНЩ \geq 100 мг/дл (\geq 2,6 ммоль/л). Після 4-тижневого періоду призначення езетимібу в дозі 10 мг/добу пацієнти були рандомізовані 2 : 1 для лікування бем-

педоевою кислотою в дозі 180 мг/добу або плацебо в поєднанні з 10 мг/добу езетимібу протягом 12 тижнів. Первинна кінцева точка — відсоткова зміна ХС ЛПНЩ від вихідного рівня до 12-го тижня, а вторинна — зміни вмісту ліпідів, ліпопротеїнів і біомаркерів. Продемонстровано, що комбінування бемпедоевої кислоти з езетимібом сприяло значному зниженню рівня ХС ЛПНЩ (> 28,5 %), холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС не-ЛПВЩ) (–23,6 %), загального холестерину (ЗХС) (–18,0 %), аполіпопротеїну В (апо-В) (–19,3 %) і hs-CRP (–31,0 %) порівняно з плацебо. Бемпедоева кислота добре переносилася, частота побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, а також припиненням лікування була подібною в групах бемпедоевої кислоти та плацебо. Отже, як вважають автори, бемпедоева кислота може бути терапевтичним варіантом, який доповнює езетиміб у пацієнтів з непереносимістю статинів і необхідністю додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ [4, 37].

CLEAR Harmony Clinical Trial (2019) присвячене визначенню ефективності бемпедоевої кислоти у 2230 пацієнтів з АССЗ і/або гетерозиготною сімейною ГХС. Основні критерії включення: рівень ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на фоні максимально переносимої терапії статинами з додатковою ліпідознижувальною терапією або без неї. Первинна кінцева точка — безпека, а основна вторинна (основна кінцева точка ефективності) — відсоткові зміни рівня ХС ЛПНЩ на 12-му з 52 тижнів. На 12-му тижні бемпедоева кислота статистично значуще знизилася середній рівень ХС ЛПНЩ на 16,5 % від початкового. Отже, у цьому 52-тижневому РКД встановлено, що призначення бемпедоевої кислоти, доданої до максимально переносимої терапії статинами, не призвело до більш високої частоти загальних побічних ефектів, ніж плацебо, і сприяло значному, статистично значущому зниженню рівня ХС ЛПНЩ [38].

Мета CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial (2019) — оцінка ефективності бемпедоевої кислоти порівняно з плацебо в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, які отримували максимально переносиму гіполіпемічну терапію. Загалом рандомізовано 779 пацієнтів з АССЗ і/або гетерозиготною сімейною ГХС і рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), які знаходились на максимально переносимій ліпідознижувальній терапії. Хворих рандомізували 2 : 1 для лікування бемпедоевою кислотою (180 мг) або плацебо один раз на добу протягом 52 тижнів. Первинна кінцева точка — відсоткова зміна рівня ХС ЛПНЩ на 12-му тижні від вихідного рівня, а вторинна — зміни вмісту ліпідів, ліпопротеїнів і біомаркерів. Результати, отримані на 12-му тижні лікування, продемонстрували, що бемпедоева кислота значно більше знижувала рівень ХС ЛПНЩ (різниця –17,4 %; 95% довірчий інтервал (CI) від –21,0 до –13,9 %; $p < 0,001$), ХС не-ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЗХС ($p < 0,001$), апо-В ($p < 0,001$) і hs-CRP ($p = 0,04$) [39].

У CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Serenity study — подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД фази III рандомізовано 345 пацієнтів із ГХС і непереносимістю принаймні двох статинів. Бемпедоева кислота 180 мг або плацебо призначались один раз на день протягом

24 тижнів. Первинна кінцева точка — середня відсоткова зміна ХС ЛПНЩ від вихідного рівня до 12-го тижня. Встановлено, що лікування бемпедоевою кислотою порівняно з плацебо суттєво знизило рівень ХС ЛПНЩ (–21,4 %; 95% CI від –25,1 до –17,7 %, $p < 0,001$); ХС не-ЛПВЩ (–17,9 %), ЗХС (–14,8 %), апо-В (–15,0 %) і hs-CRP (–14,8 %). Бемпедоева кислота була безпечною та добре переносилася, зокрема, міалгія спостерігалася лише в 4,7 і 7,2 % пацієнтів, які отримували бемпедоеву кислоту або плацебо відповідно. Автори вважають, що бемпедоева кислота є безпечним і ефективним терапевтичним варіантом для зниження ліпідів у пацієнтів з непереносимістю статинів [40].

H. Vays et al. (2020) проаналізували результати чотирьох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих клінічних досліджень фази III у пацієнтів з ГХС, які на тлі використання максимально переносимої ліпідознижувальної терапії потребували додаткового зниження ХС ЛПНЩ. Хворі отримували 180 мг бемпедоевої кислоти ($n = 2424$) або плацебо ($n = 1197$) один раз на день протягом 12–52 тижнів. Мета дослідження: описати профіль безпеки бемпедоевої кислоти, зокрема побічних явищ і клінічних лабораторних тестів. Продемонстровано, що призначення бемпедоевої кислоти супроводжувалось розвитком випадків міалгії та м'язової слабкості, частота яких була порівнянна з плацебо. Використання ЛЗ асоціювалось з незначним підвищенням азоту сечовини, креатиніну та сечової кислоти і зниженням гемоглобіну в крові на 4-му тижні лікування, які були стабільними протягом тривалого часу й оборотними після припинення вживання препарату. Автори констатують, що бемпедоева кислота загалом є безпечною і добре переноситься пацієнтами з ГХС, яким потрібна додаткова ліпідознижувальна терапія [41]. Комбінацію з фіксованою дозою (КФД) бемпедоевої кислоти та езетимібу (180 і 10 мг відповідно) порівнювали з ефективністю бемпедоевої кислоти, езетимібу або плацебо в пацієнтів з високим СС ризиком і ГХС (ХС ЛПНЩ — 149,8 мг/дл, незважаючи на використання максимально переносимої терапії статинами) [4, 42]. На 12-му тижні КФД «бемпедоева кислота + езетиміб» були більш ефективними в зниженні рівня ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія, причому в більшого відсотка пацієнтів рівень ХС ЛПНЩ був нижчим за 70 мг/дл. КФД сприяла зниженню рівня hs-CRP (–35,1 % порівняно з –8,2 % у групі езетимібу). У той же час жодної різниці не спостерігалось, якщо порівнювати лише бемпедоеву кислоту (–35,1 % проти –31,9 % відповідно). Ця КФД також мала сприятливий профіль безпеки при додаванні до фонові терапії статинами [4]. Отже, на підставі наявних і очікуваних результатів РКД застосування бемпедоевої кислоти є більш ефективним для лікування ГХС як окремо, так і в комбінації з езетимібом [43].

A. Cicero et al. (2020) провели систематичний огляд і метааналіз фази II і III десяти РДК щодо оцінки впливу бемпедоевої кислоти на вміст ліпідів і hs-CRP у плазмі крові людини та безпеки її використання в лікуванні гіперхолестеринемії. Встановлено, що призначення бемпедоевої кислоти значно знижувало рівень ЗХС, ХС не-ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ (середня різниця (MD) –22,94 %;

95% СІ від $-26,63$ до $-19,25$ %; $p < 0,001$), часточок ЛПНЩ, апо-В, ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), часточок ЛПВЩ і hs-CRP. У той же час використання бемпедоевої кислоти не мало істотного впливу на рівень ТГ, часточок ліпопротеїнів дуже низької щільності та аполіпропротеїну А-1 [36, 44]. Проаналізовано фактичні дані щодо динаміки відсоткової зміни вмісту ХС ЛПНЩ від базового рівня до відповідних кінцевих точок дослідження дев'яти РКД за участю 3957 пацієнтів [15, 17, 37–41]. Об'єднані результати показали, що використання бемпедоевої кислоти сприяло зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з плацебо із середньою різницею $22,9$ % (95% СІ від $-27,35$ до $-18,47$ %); індекс кількісної оцінки ступеня гетерогенності в метааналізі (тест неоднорідності) I^2 дорівнював 99 %. У семи дослідженнях, які включали 3555 учасників, повідомлялось про відсоткові зміни показників концентрації hs-CRP. Об'єднані результати виявили, що бемпедоева кислота знижувала рівень hs-CRP порівняно з плацебо із середньою різницею $24,70$ % (95% СІ від $-32,10$ до $-17,30$ %); $I^2 = 53$ % [46]. Аналіз результатів даних щодо серйозних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) у 3008 учасників РКД, зокрема зведених підрахунок випадків смерті внаслідок ССЗ, гострого коронарного синдрому (ГКС), нефатального інсульту, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії та коронарної реваскуляризації, виявив, що застосування бемпедоевої кислоти асоціювалося зі зниженням загального СС ризику (коєфіцієнт ризику (RR) $0,75$; 95% СІ $0,56$ – $0,99$; $I^2 = 0$ % [39, 44, 45].

Бемпедоева кислота і цукровий діабет

Метааналіз РКД показав значно нижчу частоту появи або загострення ЦД 2-го типу при застосуванні бемпедоевої кислоти (RR $0,68$; $p = 0,02$) [46–48]. L. Leiter et al. (2022) провели аналіз результатів чотирьох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень впливу бемпедоевої кислоти на показники глікемії та ліпідів у пацієнтів з ГХС, які отримували статини з максимальною переносимістю. Хворі ($n = 3621$) були рандомізовані $2 : 1$ для перорального прийому бемпедоевої кислоти 180 мг або плацебо один раз на добу протягом 1^2 – 52 тижнів з аналізом результатів за вихідним глікемічним статусом (ЦД, предіабет або нормоглікемія). Встановлено, що бемпедоева кислота в пацієнтів із ЦД або предіабетом статистично значуще знижувала рівень HbA1c і не погіршувала вміст глюкози натще порівняно з плацебо. Використання бемпедоевої кислоти, незалежно від початкового глікемічного статусу, сприяло суттєвому й стабільному зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ. Крім того, не спостерігалось збільшення частоти нових випадків ЦД порівняно з плацебо протягом середнього періоду спостереження в один рік [49].

Результати одноцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності ETC-1002 у хворих із ЦД 2-го типу і підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ продемонстрували, що призначення 80 мг ETC-1002 на добу протягом двох тижнів з подальшим вживанням 120 мг протягом двох тижнів сприяло ста-

тистично значущому зменшенню рівня ХС ЛПНЩ на $43,0 \pm 2,6$ %, ХС не-ЛПВЩ, ЗХС і вмісту hs-CRP. Крім того, жодних клінічно значущих результатів, пов'язаних з безпекою лікування, не спостерігалось [14]. Результати CLEAR Wisdom показали, що у хворих на ЦД, які отримували бемпедоеву кислоту, рівень HbA1c знизився на $0,08$ % від вихідного, а у когорті плацебо, навпаки, підвищився на $0,13$ % [39].

Аналіз результатів чотирьох РКД [39, 40, 42, 45] виявив задокументовану 161 подію щодо нових випадків ЦД або декомпенсації захворювання ($92/2424$ ($3,7$ %) для бемпедоевої кислоти та $69/1197$ ($5,7$ %) для плацебо). Однак в цілому застосування бемпедоевої кислоти асоціювалося зі зниженням частоти нових випадків ЦД або загострення його перебігу (RR $= 0,65$; 95% СІ $0,44$ – $0,96$; $I^2 = 23$ %) [46]. Результати доклінічних, клінічних [40, 45] і менделівських рандомізованих досліджень [32] свідчать, що пригнічення АТР-цитратліази не впливає негативно на контроль глікемії та може сприяти зменшенню ризику розвитку цукрового діабету. A. Leiter et al. (2022) повідомляють, що лікування бемпедоевою кислотою не супроводжувалося негативним впливом на контроль глікемії в пацієнтів із ЦД, а також збільшенням ризику цукрового діабету. У хворих на ЦД і предіабет, яким призначали бемпедоеву кислоту, спостерігалось статистично значуще, однак помірне зниження рівня HbA1c і маси тіла порівняно з плацебо. Крім того, при предіабеті, на фоні терапії бемпедоевою кислотою, зареєстровано незначне зниження ризику нових випадків ЦД порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо [49]. Ці дані узгоджуються з результатами одноцентрового плацебо-контрольованого подвійно сліпого клінічного дослідження фази II, проведеного M. Gutierrez et al. (2014). Продемонстровано, що лікування ETC-1002 не привело до погіршення стану глікемічного контролю. Незначне зниження всіх попередньо визначених глікемічних маркерів спостерігалось на 29-й день при лікуванні ETC-1002 порівняно з плацебо. Ці глікемічні маркери включали визначення динаміки концентрації глюкози (середня зміна порівняно з плацебо $-8,5$ мг/дл), інсуліну й фруктозаміну натще; 15-годинного середньозваженого рівня глюкози ($-14,3$ мг/дл) і площі ранкової постпрандіальної глюкози в плазмі крові під кривою «концентрація — час» ($AUC_{0-4\text{ год}}$) після проведення стандартизованого перорального глюкозотолерантного тесту ($-79,2$ мг \times год/дл). Оцінка результатів безперервного 24-годинного моніторингу глюкози виявила незначну тенденцію до покращення глікемічного контролю, особливо пов'язану зі зниженням піків після прийому їжі порівняно з плацебо [15]. Це узгоджується також з результатами метааналізу 10 РКД, який показав, що бемпедоева кислота сприяє зниженню ризику виникнення і/або не асоціюється з погіршенням перебігу цукрового діабету [44].

У CLEAR Harmony продемонстровано, що частота вперше задокументованого ЦД або його декомпенсації була нижчою в групі лікування порівняно з плацебо ($3,3$ % проти $5,4$ %) [45]. У CLEAR Tranquillity нові випадки ЦД зареєстровано у $2,3$ % пацієнтів групи плацебо порівняно з $1,1$ % хворих, які отримували бемпе-

доєву кислоту [42]. Подібним чином CLEAR Serenity продемонструвало, що вперше діагностований ЦД або декомпенсація захворювання зустрічались рідше в групі лікування бемпедоевою кислотою (2,1 %) порівняно з плацебо (4,5 %) [40]. Метааналіз, проведений X. Wang et al. (2020), об'єднав результати повідомлень про випадки вперше виявленого ЦД і/або декомпенсації ЦД у цих чотирьох дослідженнях. Зокрема, повідомлялось про 3,7 % випадків для бемпедоевої кислоти і 5,7 % — для плацебо. Зниження ризику маніфестації і/або декомпенсації ЦД для бемпедоевої кислоти становило 0,65 (95% CI 0,44–0,96; $I^2 = 23\%$) [46].

Безпека бемпедоевої кислоти

Результати РКД свідчать, що бемпедоева кислота добре переноситься [44]. Найбільш поширені побічні ефекти включали подагру, інфекції сечовивідних шляхів, назофарингіт і гіперурикемію [39, 40, 42, 45]. Призначення бемпедоевої кислоти супроводжувалось підвищенням рівня сечової кислоти, однак не сприяло зниженню швидкості клубочкової фільтрації. Використання бемпедоевої кислоти не асоціювалось зі збільшенням частоти будь-яких побічних явищ, MACE або небажаних явищ, пов'язаних з м'язами. Крім того, призначення бемпедоевої кислоти не супроводжувалось підвищенням рівня креатиніну в крові, розвитком подагри, нейрокогнітивними розладами, частотою збільшення печінкових ферментів $> 3 \times$ верхню межу норми (ULN) або креатинкінази $> 5 \times$ ULN [46].

Висновки

На додаток до бемпедоевої кислоти [50, 51] існує багато нових ЛЗ, які продемонстрували здатність зменшувати рівень ХС ЛПНЩ або додатково знижувати ризик MACE у хворих на ЦД і пацієнтів без цукрового діабету [52–54]. Ці ЛЗ мають різноманітні механізми дії, і до них слід віднести інгібітори PCSK9 [38, 55], інгібітори рецептора, що активується проліфераторами пероксисом [57], та інгібітори ІЛ-1 β [58]. Багато нових терапевтичних засобів проходять клінічну оцінку, і деякі з них уже схвалено FDA. Використання нестатинної терапії для первинної профілактики ДЛП у субпопуляціях пацієнтів з непереносимістю статинів залишається особливо актуальним, тому клініцистам слід звертатися до існуючих рекомендацій з метою початкового фармакотерапевтичного вибору для хворих з гіперліпопротеїнеміями [46]. Рекомендації з оцінки технологій Національного інституту здоров'я та догляду (NICE) (Велика Британія) [TA694], опубліковані у 2021 році, говорять про доцільність використання бемпедоевої кислоти з езетимібом як варіант лікування первинної ГХС або змішаної ДЛП у випадках, коли статини не переносяться або протипоказані; при неадекватності контролю ХС ЛПНЩ лише за допомогою езетимібу.

Крім того, для підтвердження отриманих результатів необхідні такі РКД, як Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Outcomes trial (NCT02993406), з більшою кількістю пацієнтів і більш тривалим спостереженням. Метою CLEAR Outcomes Trial було визначити ефективність

лікування бемпедоевою кислотою (Nexletol[®]) порівняно з плацебо у зменшенні ризику MACE у пацієнтів із ССЗ або високим ризиком ССЗ і непереносимістю статинів і рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л). CLEAR Outcomes включало понад 14 000 пацієнтів у понад 1200 дослідницьких центрах у 32 країнах. Основна кінцева точка випробування: смерть, пов'язана із ССЗ, нефатальний ГКС, нелетальний інсульт або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії (MACE-4). Мінімальна тривалість лікування становила 36 міс., а прогнозована середня загальна експозиція лікування — 42 міс. Компанія Esperion повідомила, що дослідження CLEAR Outcomes досягло своєї основної кінцевої точки, продемонструвавши статистично значуще зниження ризику MACE-4 у пацієнтів, які отримували 180 мг Nexletol[®] на день порівняно з плацебо [59, 60].

У березні 2023 року професор Steven Nissen et al. на засіданні конгресу Американського коледжу кардіології (American College of Cardiology (ACC)) подали основні результати CLEAR Outcomes trial і одночасно опублікували статтю в The New England Journal of Medicine [61].

Основні результати CLEAR Outcomes trial:

- шестимісячне призначення бемпедоевої кислоти сприяло зменшенню ХС ЛПНЩ на 21,7 % і hs-CRP — на 22,2 %. У пацієнтів, які отримували плацебо протягом шести місяців, спостерігалось зниження ХС ЛПНЩ лише на 0,6 % і підвищення hs-CRP на 2,2 %;

- бемпедоева кислота сприяла зменшенню показників первинної кінцевої точки MACE-4 на 13 % (HR = 0,87; 95% CI 0,79–0,96; $p = 0,004$; абсолютне зниження ризику (ARR) 1,6 %), кількості пацієнтів, які потребують лікування (NNT);

- спостерігалось також зниження параметрів перших трьох вторинних кінцевих точок: –15 % MACE-3 (HR = 0,85; 95% CI 0,76–0,96; $p = 0,006$; ARR = 1,3 %), –23 % летального або нефатального ГКС (HR = 0,77; 95% CI 0,66–0,91; $p = 0,002$; ARR = 1,1 %) і –19 % необхідності проведення коронарної ревазуляризації (HR = 0,81; 95% CI 0,72–0,92; $p = 0,001$; ARR = 1,4 %);

- не спостерігалось істотної різниці між показниками вторинних кінцевих точок летального або нефатального інсульту, серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин у пацієнтів, які отримували бемпедоеву кислоту й плацебо;

- не виявлено суттєвих відмінностей у загальній частоті побічних явищ, серйозних побічних явищ і небажаних явищ, які призвели до припинення прийому препарату;

- однак частота подагри (3,1 % проти 2,1 %), жовчнокам'яної хвороби (2,2 % проти 1,2%), ниркової недостатності (11,5 % проти 8,6 %), підвищення рівня печінкових ферментів (4,5 % проти 3,0 %) і гіперурикемії (10,9 % проти 5,6 %) були вищими в пацієнтів, які отримували бемпедоеву кислоту, порівняно з групою плацебо.

CLEAR Outcomes trial продемонструвало, що в пацієнтів із непереносимістю статинів, які проходили первинну й вторинну профілактику, бемпедоева кислота знижувала ризик первинної комбінованої кінцевої точки нефатального ГКС, нефатального інсульту, коронарної ревазуляризації або серцево-судинної смерті.

Отже, бемпедоева кислота стає першим інгібітором АТР-цитратліази, який демонструє клінічно значущі результати в пацієнтів з непереносимістю статинів або хворих з діагнованими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями.

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

Інформація про фінансування. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або прийнятті рішення подати звіт для публікації.

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

Список літератури

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021. Sep 7. 42(34). 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J., Barry A.R., Couture P., Dayan N., Francis G.A. et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can. J. Cardiol.* 2021. Aug. 37(8). 1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
3. Joseph J.J., Deedwania P., Acharya T., Aguilar D., Bhatt D.L., Chyun D.A., Di Palo K.E. et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022. Mar. 145(9). e722-e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040.
4. Ballantyne C.M., Laufs U., Ray K.K., Leiter L.A., Bays H.E., Goldberg A.C. et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020. Apr. 27(6). 593-603. doi: 10.1177/2047487319864671.
5. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S. et al., on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023. Jan 1. 46 (Suppl. 1). S158-S190. doi: 10.2337/dc23-S010.
6. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., ed. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2019. 825-850. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11815-0_53.
7. Di Minno A., Lupoli R., Calcaterra I., Poggio P., Forte F., Spadarella G., Ambrosino P. et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. Aug 4. 9(15). e016262. doi: 10.1161/JAHA.119.016262.
8. Govindaraju A., Sabarathinam S. Bempedoic acid: A nonstatin drug for the management of hypercholesterolemia. *Health Sci. Rep.* 2021. Nov 9. 4(4). e431. doi: 10.1002/hsr2.431.
9. Bardolia C., Amin N.S., Turgeon J. Emerging Non-statin Treatment Options for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Nov 17. 8. 789931. doi: 10.3389/fcvm.2021.
10. Ziegler D., Porta M., Papanas N., Mota M., Jermendy G., Beltramo E., Mazzeo A. et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022. 18(4). e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
11. Dai L., Zuo Y., You Q., Zeng H., Cao S. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021. Jul 23. 28(8). 825-833. doi: 10.1177/2047487320930585.
12. Tummala R., Gupta M., Devanabanda A.R., Bandyopadhyay D., Aronow W.S., Ray K.K. et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann. Med.* 2022. Dec. 54(1). 1287-1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559.
13. Santangelo G., Moscardelli S., Simeoli P.S., Guazzi M., Fagiano P. Management of Dyslipidemia in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: The Gap between Theory and Practice. *J. Clin. Med.* 2022. Aug 8. 11(15). 4608. doi: 10.3390/jcm11154608.
14. Serhiyenko V., Serhiyenko A. Ezetimibe and diabetes mellitus: A new strategy for lowering cholesterol. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(5). 302-314. doi:10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
15. Gutierrez M.J., Rosenberg N.L., Macdougall D.E., Hanselman J.C., Margulies J.R., Strange P., Milad M.A. et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Mar. 34(3). 676-683. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302677.
16. Thompson P.D., Rubino J., Janik M.J., MacDougall D.E., McBride S.J., Margulies J.R., Newton R.S. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J. Clin. Lipidol.* 2015. May-Jun. 9(3). 295-304. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.003.
17. Thompson P.D., MacDougall D.E., Newton R.S., Margulies J.R., Hanselman J.C., Orloff D.G., McKenney J.M. et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J. Clin. Lipidol.* 2016. May-Jun. 10(3). 556-567. doi: 10.1016/j.jacl.2015.12.025.
18. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019. 290. 140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
19. Lalwani N.D., Hanselman J.C., MacDougall D.E., Sterling L.R., Cramer C.T. Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Lipidol.* 2019. 13(4). 568-579. doi: 10.1016/j.jacl.2019.05.003.
20. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020. Jan 1. 41(1). 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
21. Rubino J., MacDougall D.E., Sterling L.R., Hanselman J.C., Nicholls S.J. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis.* 2021. Mar. 320. 122-128. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.023.

22. Biolo G., Vinci P., Mangogna A., Landolfo M., Schincariol P., Fiotti N., Mearelli F. et al. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Oct 28. 9. 1028355. doi: 10.3389/fcvm.2022.1028355.
23. Markham A. Bempedoic Acid: First Approval. *Drugs.* 2020 May. 80(7). 747-753. doi: 10.1007/s40265-020-01308-w.
24. Alam U., Al-Bazz D.Y., Soran H. Bempedoic Acid: The New Kid on the Block for the Treatment of Dyslipidemia and LDL Cholesterol: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2021. Jul. 12(7). 1779-1789. doi: 10.1007/s13300-021-01070-6.
25. Pinkosky S.L., Filippov S., Srivastava R.A., Hanselman J.C., Bradshaw C.D., Hurley T.R., Cramer C.T. et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J. Lipid Res.* 2013. Jan. 54(1). 134-151. doi: 10.1194/jlr.M030528.
26. Pinkosky S.L., Newton R.S., Day E.A., Ford R.J., Lhotak S., Austin R.C., Birch C.M. et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat. Commun.* 2016. Nov 28. 7. 13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
27. Burke A.C., Telford D.E., Huff M.W. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2019. Feb. 30(1). 1-9. doi: 10.1097/MOL.0000000000000565.
28. Samssoondar J.P., Burke A.C., Sutherland B.G., Telford D.E., Sawyez C.G., Edwards J.Y., Pinkosky S.L. et al. Prevention of Diet-Induced Metabolic Dysregulation, Inflammation, and Atherosclerosis in Ldlr-/- Mice by Treatment With the ATP-Citrate Lyase Inhibitor Bempedoic Acid. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017. Apr. 37(4). 647-656. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308963.
29. Filippov S., Pinkosky S.L., Lister R.J., Pawloski C., Hanselman J.C., Cramer C.T., Srivastava R.A.K. et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J. Lipid Res.* 2013. Aug. 54(8). 2095-2108. doi: 10.1194/jlr.M035212.
30. Verberk S.G.S., Kuiper K.L., Lauterbach M.A., Latz E., Van den Bossche J. The multifaceted therapeutic value of targeting ATP-citrate lyase in atherosclerosis. *Trends Mol. Med.* 2021. Dec. 27(12). 1095-1105. doi: 10.1016/j.molmed.2021.09.004.
31. Ference B.A., Robinson J.G., Brook R.D., Catapano A.L., Chapman M.J., Neff D.R. et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016. Dec 1. 375(22). 2144-2153. doi: 10.1056/NEJMoa1604304.
32. Ference B.A., Ray K.K., Catapano A.L., Ference T.B., Burgess S., Neff D.R. et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019. Mar 14. 380(11). 1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1806747.
33. Morrow M.R., Batchuluun B., Wu J., Ahmadi E., Leroux J.M., Mohammadi-Shemirani P., Desjardins E.M. et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metab.* 2022. Jun 7. 34(6). 919-936.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2022.05.004.
34. Bouchard-Mercier A., Rudkowska I., Lemieux S., Couture P., Vohl M.C. Polymorphisms, de novo lipogenesis, and plasma triglyceride response following fish oil supplementation. *J. Lipid Res.* 2013. Oct. 54(10). 2866-2873. doi: 10.1194/jlr.M041590.
35. Rubino J., MacDougall D.E., Sterling L.R., Kelly S.E., McKenney J.M., Lalwani N.D. Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial. *J. Clin. Lipidol.* 2021. Jul-Aug. 5(4). 593-601. doi: 10.1016/j.jacl.2021.05.002.
36. Cicero A.F.G., Fogacci F., Hernandez A.V., Banach M.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020. 17(7). e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121.
37. Ballantyne C.M., McKenney J.M., MacDougall D.E., Margulies J.R., Robinson P.L., Hanselman J.C., Lalwani N.D. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *Am. J. Cardiol.* 2016. Jun 15. 117(12). 1928-1933. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.043.
38. Ray K.K., Del Prato S., Müller-Wieland D., Cariou B., Colhoun H.M., Tinahones F.J., Domenger C. et al. Alirocumab therapy in individuals with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease: analysis of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA and DM-INSULIN studies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Nov 9. 18(1). 149. doi: 10.1186/s12933-019-0951-9.
39. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E.S.G., Baum S.J., Hanselman J.C., Bloedon L.T., Lalwani N.D. et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019. Nov 12. 322(18). 1780-1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585.
40. Laufs U., Banach M., Mancini G.B.J., Gaudet D., Bloedon L.T., Sterling L.R., Kelly S. et al. ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Apr 2. 8(7). e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
41. Bays H.E., Banach M., Catapano A.L., Duell P.B., Gotto A.M. Jr., Laufs U., Leiter L.A. et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J. Clin. Lipidol.* 2020. Sep-Oct. 14(5). 649-659. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009.
42. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini G.B.J., Lepor N.E., Hanselman J.C., Zhao X., Leiter L.A. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018. Oct. 277. 195-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
43. Pirillo A., Catapano A.L. New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2022. Apr 1. 29(2). 161-166. doi: 10.1097/MED.0000000000000706.
44. Cicero A.F.G., Pontremoli R., Fogacci F., Viazzi F., Borghi C. Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Drug Saf.* 2020. Aug. 43(8). 727-736. doi: 10.1007/s40264-020-00931-6.
45. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., Lalwani N.D., Bloedon L.T., Sterling L.R. et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2019. Mar 14. 380(11). 1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
46. Wang X., Zhang Y., Tan H., Wang P., Zha X., Chong W. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020. Aug 12. 19(1). 128. doi: 10.1186/s12933-020-01101-9.
47. Lin Y., Parco C., Karathanos A., Krieger T., Schulze V., Chernyak N., Icks A. et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *B.M.J. Open.* 2022. Feb 24. 12(2). e048893. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048893.

48. Masson W., Barbagelata L., Lobo M., Nogueira J.P. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*. 2022. Apr. 222(4). 251–253. doi: 10.1016/j.rceng.2021.11.003.
49. Leiter L.A., Banach M., Catapano A.L., Duell P.B., Gotto A.M. Jr., Laufs U., Mancini G.B.J. et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2022. May. 24(5). 868–880. doi: 10.1111/dom.14645.
50. Honigberg M.C., Natarajan P. Bempedoic Acid for Lowering LDL Cholesterol. *JAMA*. 2019. Nov 12. 322(18). 1769–1771. doi: 10.1001/jama.2019.16598.
51. Ruscica M., Banach M., Sahebkar A., Corsini A., Sirtori C.R. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2019. May. 20(7). 791–803. doi: 10.1080/14656566.2019.1583209.
52. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurst I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019. 23(3). 183–189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
53. Gupta M., Tummala R., Ghosh R.K., Blumenthal C., Philip K., Bandyopadhyay D. et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019. Jul–Aug. 62(4). 334–341. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.006.
54. Niman S., Rana K., Reid J., Sheikh-Ali M., Lewis T., Choksi R.R., Goldfaden R.F. A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2020. Dec. 20(6). 535–548. doi: 10.1007/s40256-020-00399-w.
55. Caselli C., Del Turco S., Ragusa R., Lorenzoni V., De Graaf M., Basta G., Scholte A. et al. Association of PCSK9 plasma levels with metabolic patterns and coronary atherosclerosis in patients with stable angina. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Oct 31. 18(1). 144. doi: 10.1186/s12933-019-0949-3.
56. O'Mahoney L.L., Matu J., Price O.J., Birch K.M., Aijan R.A., Farrar D., Tapp R. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Jul 7. 17(1). 98. doi: 10.1186/s12933-018-0740-x.
57. Sheikh O., Vande Hei A.G., Battisha A., Hammad T., Pham S., Chilton R. Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Jun 24. 18(1). 84. doi: 10.1186/s12933-019-0887-0.
58. Peiró C., Lorenzo Ó., Carraro R., Sánchez-Ferrer C.F. IL-1 β Inhibition in Cardiovascular Complications Associated to Diabetes Mellitus. *Front. Pharmacol.* 2017. Jun 13. 8. 363. doi: 10.3389/fphar.2017.00363.
59. Nicholls S., Lincoff A.M., Bays H.E., Cho L., Grobbee D.E., Kastelein J.J., et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am. Heart J.* 2021. May. 235. 104–112. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.060.
60. CLEAR Cardiovascular Outcomes Trial Results. <https://www.esperion.com/news-releases/news-release-details/esperion-announces-clear-cardiovascular-outcomes-trial-nexletolr>. Accessed: February 28, 2023.
61. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P. et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.* 2023. Mar 4. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.

Отримано/Received 07.02.2023

Рецензовано/Revised 30.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2023 ■

Information about authors

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

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

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

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

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

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Bempedoic acid: mechanism of action and therapeutic use in atherosclerotic cardiovascular diseases and diabetes

Abstract. Bempedoic acid is a new cholesterol-lowering drug that recently received approval from the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. This drug targets lipid and glucose metabolism as well as inflammation by downregulating the ATP citrate lyase and upregulating of AMP-activated protein kinase (AMPK). The main effect is to reduce cholesterol synthesis in the liver, and its use is generally not associated with undesirable muscle disorders. Bempedoic acid can reduce the processes of gluconeogenesis, which leads to an improvement in insulin sensitivity, glucose metabolism and features of the metabolic syndrome. The anti-inflammatory effect of bempedoic acid is mainly achieved by activating the AMPK pathway in immune cells, which helps reduce the level of C-reactive protein in plasma. The effects of bempedoic acid on the course of atherosclerotic cardiovascular disease, type 2 diabetes and chronic liver disease have been evaluated in randomi-

zed clinical trials that require further research. Phase III clinical safety trial show that bempedoic acid is generally well tolerated in combination with statins, ezetimibe, or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol. The aim of this review is to analyze the main mechanisms of action, potential clinical targets of bempedoic acid and describe the existing evidence from clinical trials. The search was done in the Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed databases, including the Medline. The following keywords were used: bempedoic acid, low-density lipoprotein cholesterol, atherosclerotic cardiovascular diseases, diabetes. In order to identify research results that could not be found during the online search, a manual search of the bibliography of publications was used.

Keywords: bempedoic acid; low-density lipoprotein cholesterol; atherosclerotic cardiovascular diseases; type 2 diabetes; review

УДК 616.681-007.21-053.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1276>

Сорокман Т.В., Колєсник Д.І., Черней Н.Я.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Синдром Клайнфельтера в поєднанні із сімейним чоловічим передчасним статевим дозріванням (клінічний випадок)

Резюме. Автори наводять огляд літератури стосовно синдрому Клайнфельтера в поєднанні із сімейним чоловічим передчасним статевим дозріванням і описують клінічний випадок. Синдром Клайнфельтера характеризується надзвичайною гетерогенністю клінічних і генетичних проявів. Поширеність синдрому Клайнфельтера становить від 0,1 до 0,2 % у новонароджених немовлят чоловічої статі та зростає до 3–4 % серед безплідних чоловіків і до 10–12 % у пацієнтів з азооспермією. На сьогодні невідомо, як лікувати пацієнтів з легким синдромом Клайнфельтера, який залишається не діагностованим або поєднується з іншою генетичною патологією, зокрема з гонадотропін-незалежним передчасним статевим дозріванням. Недостатня ефективність традиційної терапії хворих із синдромом Клайнфельтера та іншими видами генетично обумовленої секреторної безплідності ставить завдання пошуку нових методів лікування цієї патології. Сучасні досягнення медичної генетики, ендокринології, урології, репродуктології часто не дозволяють заповнити андрогенну недостатність, вилікувати ендокринну форму еректильної дисфункції та безплідність у цих пацієнтів. Це захворювання спричинене автосомно-домінантним успадкованим активуючим патогенним варіантом гена, що кодує рецептор лютеїнізуючого гормону/хоріогонадотропіну, який належить до сімейства G-білкових рецепторів. У чоловіків активація патогенних варіантів цього гена викликає надмірну секрецію тестостерону, що запускає раннє периферичне (передчасне) статеве дозрівання. Рекомендації щодо лікування розроблені частково головним чином через обмежену кількість зареєстрованих випадків, малий розмір вибірки й короткострокові результати. Поданий клінічний випадок є важливим з огляду на можливий ризик розвитку злоякісних новоутворень яєчок у пацієнтів із передчасним статевим дозріванням. Тому рекомендується тривале спостереження під час і після статевого дозрівання.

Ключові слова: синдром Клайнфельтера; сімейне чоловіче передчасне статеве дозрівання; клінічний випадок

Вступ

Синдром Клайнфельтера характеризується надзвичайною гетерогенністю клінічних і генетичних проявів [1]. Зв'язок між клінічним фенотипом і генетичним фоном був частково розкритий; проте є усвідомлення того, що деякі аспекти, які стосуються цього синдрому, ще не повністю зрозумілі. Синдром Клайнфельтера асоціюється з декількома клінічними станами, пов'язаними як з генетичними аномаліями, так і з гіпогонадизмом.

Класична форма синдрому Клайнфельтера, яка наявна у 80–90 % випадків, визначається каріотипом 47,XXY унаслідок анеуплоїдії статевих хромосом, тоді як анеуплоїдії вищого ступеня (наприклад, 48,XXXYY або 48,XXYY), структурно аномальна X-хромосома (наприклад, 47,iXq,Y) або мозаїцизм (наприклад, 47,XXY/46,XY) становлять решту 10–20 % випадків [2–5].

Поширеність синдрому Клайнфельтера становить від 0,1 до 0,2 % у новонароджених немовлят чоловічої статі та зростає до 3–4 % серед безплідних чоловіків і до

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; тел.: +380506642667

For correspondence: Tamila Sorokman, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone: +380506642667

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

10–12 % — у пацієнтів з азооспермією [6–9]. Пацієнти із синдромом Клайнфельтера мають надзвичайно варіабельний фенотип, але без будь-якої очевидної дисморфології обличчя, тобто не відрізняються від хлопчиків з нормальним каріотипом [10]. Відомі ознаки синдрому створюють тільки вершину айсберга (рис. 1), однак ознаки та симптоми, що лежать в основі класичного клінічного фенотипу синдрому Клайнфельтера, ще не повністю з’ясовані.

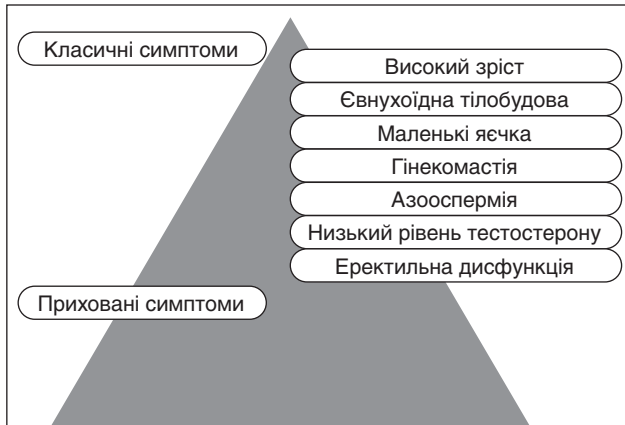


Рисунок 1. Ознаки синдрому Клайнфельтера («айсберг»)

Імовірно, фенотип залежить від вираженості генетичного дефекту, андрогенного дефіциту й чутливості андрогенних рецепторів (тобто поліморфізму CAG-повторів). Фенотип прогресивно погіршується зі збільшенням тяжкості полісомії (наприклад, 49,XXXXY) [11]. Розумові й мовленнєві розлади зростають зі збільшенням надлишкової X-хромосоми, що сприяє зниженню коефіцієнта інтелекту (IQ) на 15–16 пунктів на кожному додатковому X-хромосому. Оскільки симптоми рідко виникають одночасно, хвороба часто залишається нерозпізнаною, а діагноз пропускається або відкладається.

Є підстави припускати, що приблизно в половині хворих протягом усього життя цей синдром залишається нерозпізнаним, і такі пацієнти можуть спостерігатися в лікарів різних спеціальностей з ускладненнями, пов’язаними з відсутністю терапії основного захворювання, тобто проявів і наслідків гіпогонадізму. На сьогодні невідомо, як лікувати пацієнтів із легким синдромом Клайнфельтера, який залишається недиагностованим або поєднується з іншою генетичною патологією. Зокрема, у літературі є повідомлення про випадки передчасного статевого дозрівання в осіб із синдромом Клайнфельтера [12].

Мета — повідомити про клінічний випадок поєднання синдрому Клайнфельтера із сімейним чоловічим передчасним статевим дозріванням (OMIM № 176410).

Матеріали та методи

Дані про випадок синдрому Клайнфельтера в поєднанні з чоловічим передчасним статевим дозріванням у сім’ї взяті з наявної медичної документації. Крім того, у базах даних PubMed і Embase здійснювався пошук досліджень, які повідомляють про можливий зв’язок між цими станами.

Клінічний випадок

До сімейного лікаря звернулися батьки хлопчика 6,6 року зі скаргами на високий зріст. При огляді було встановлено оволосіння лобкової та аксиллярної ділянок, виражені акне на обличчі, у зв’язку з чим пацієнт був скерований на консультацію до дитячого ендокринолога. В анамнезі відсутні вказівки на порушення статевого розвитку в батьків і родичів пацієнта. Соматоскопічно виявлено довгі ноги, високу талію, високий зріст, оволосіння лобкової та аксиллярної ділянок, виражені акне на обличчі. Антропометричні показники, кістковий вік і ступінь розвитку статевих ознак пацієнта наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Антропометричні показники, кістковий вік і ступінь розвитку статевих ознак

Показник	Значення	SD
Зріст, см	133,8	+3,5
Маса тіла, кг	26,7	+1,5
Зріст матері, см	167,8	
Зріст батька, см	181,6	
Очікуваний зріст дитини	181,1	
Лобкове оволосіння (стадія за Таннером)	1	
Пахвово оволосіння (стадія за Таннером)	3	
Довжина статевого члена, см	10,9	+2,0
Об’єм яєчка, мл	2,1	
Кістковий вік, роки	11,1	
Кістковий вік/хронологічний вік	1,68	
Каріотип	47/XXY	

Будь-яких інших ознак випередження статевого дозрівання не виявлено. Проведено ретельне інструментально-лабораторне та генетичне дослідження: ультразвукографія органів черевної порожнини, нирок, серця, мошонки, рентгенологічне дослідження черепа, гормональний профіль і каріотипування (табл. 2).

Таблиця 2. Результати лабораторного дослідження

Показник	Значення
Фолікулостимулюючий гормон, мкОД/мл	0,015
Лютенізуєючий гормон, мкОД/мл	0,11
Адренкортикотропний гормон, пг/мл	15,2
Хоріонічний гонадотропін, мкОД/мл	0,13
Кортизол, мг/дл	8,6
17-гідроксипрогестерон, нг/дл	34,8
Тестостерон, нг/мл	102,8
Дегідроепіандростерон, мкг/дл	17,9

Було запідозрене передчасне сімейне чоловіче статеве дозрівання. На подальшому етапі діагностичного ряду проведено генетичне секвенування рецептора лютенізуєючого гормону/хоріогонадотропіну, яке виявило гетерозиготний перехід аденозин-гуанін у нуклеотиді 1730 у кодоні 577, що підтверджує синдром передчасного сімейного чоловічого статевого дозрівання.

Обговорення

Етіологія різних форм передчасного статевого дозрівання залишається невизначеною попри складні й детальні дослідження, що проводяться в різних країнах [13–15]. На рис. 2 [16] наведено розподіл основних досліджених причин передчасного статевого дозрівання в хлопчиків.

У нашому дослідженні поданий клінічний випадок гонадотропін-незалежного (периферичного) передчасного статевого розвитку в хлопчика із синдромом Клайнфельтера. Гонадотропін-незалежне передчасне статеве дозрівання зумовлене секрецією статевих стероїдів гонадами або пухлинами гонад або надниркових залоз, надлишковою секрецією андрогенів наднирковими залозами внаслідок порушень стероїдогенезу [17]. Активація гонад без стимулюючого впливу гонадотропінів і відсутність пухлин може бути наслідком генетичних порушень (тестостоксикоз і синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева).

Чоловіче обмежене передчасне статеве дозрівання є дуже рідкісним захворюванням, яке вражає приблизно дев'ять осіб на мільйон [18, 19]. Уперше воно було описане у 1981 році Н.К. Schedewie та співавт. [20] під час дослідження двох двоюрідних братів із швидкою вірилізацією, прискореним кістковим віком і прогресуючим сперматогенезом на біопсії яєчка.

Це захворювання спричинене автосомно-домінантним успадкованим активуючим патогенним варіантом гена, що кодує рецептор лютеїнізуючого гормону/хоріогонадотропіну, який належить до сімейства G-білкових рецепторів [21–23]. Ген, що кодує рецептор лютеїнізуючого гормону/хоріогонадотропіну, розташований на хромосомі 2p21 людини, кодує трансмембранний рецептор, який експресується на клітинних мембранах тестикулярних клітин Лейдіга [18, 24]. У чоловіків активація патогенних варіантів цього гена викликає надмірну секрецію тестостерону, що запускає раннє периферичне (передчасне) статеве дозрівання, тоді як гіперактивний рецептор не викликає клінічно значущих симптомів у дівчат [25, 26].

В уражених чоловіків статеве дозрівання зазвичай починається у віці від одного до чотирьох років зі швидким ростом і прогресуючою вірилізацією, що спостерігалися в цьому дослідженні. Мутація рецептора лютеїнізуючого гормону/хоріогонадотропіну у вигляді гетерозиготного переходу аденозин-гуанін у нуклеотиди 1730 у кодоні 577 була ідентифікована раніше.

Н. Kremer і співавт. [27] повідомили про 12 патогенних варіантів гена лютеїнізуючого гормону/хоріогонадотропіну. Висновки авторів свідчать про те, що лише патогенні варіанти певних амінокислот відповідають за конститутивну активацію, яка також може передаватися наступним поколінням. Постійна активація рецептора призводить до стимуляції клітин Лейдіга і синтезу тестостерону в яєчках, незважаючи на низький рівень лютеїнізуючого гормону [28, 29]. При цій нозології відзначається рання маніфестація (на першому році життя) і швидке прогресування ознак статевого розвитку [30, 31].

Вважається, що аномально підвищені рівні тестостерону, які, як припускають, присутні з моменту вну-

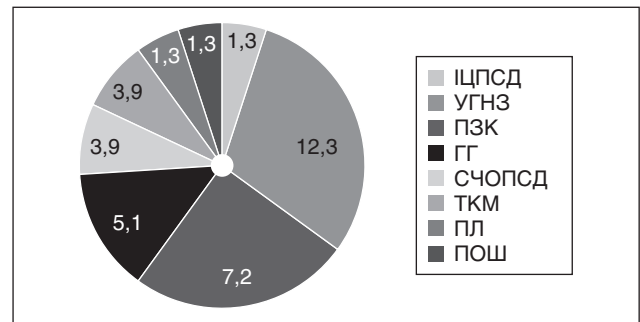


Рисунок 2. Етіологічний спектр у хлопчиків з патологічним передчасним статевим дозріванням, %

Примітки: ІЦПСД — ідіопатичне центральне передчасне статеве дозрівання; УГНЗ — уроджена гіперплазія надниркових залоз; ПЗК — пухлина зародкових клітин; ГГ — гамартома гіпоталамуса; СЧОПСД — сімейне чоловіче обмежене передчасне статеве дозрівання; ТКМ — після трансплантації кісткового мозку; ПЛ — клітинна пухлина Лейдіга; ПОШ — пухлина оптичних шляхів [16].

трішньоутробного розвитку, спричиняють дисбаланс у стероїдогенезі й прискореному статевому дозріванні, що може призвести до порушення диференціації гоноцитів і сприяння неопластичним змінам [32, 33]. Рекомендації щодо лікування розроблені частково, здебільшого через обмежену кількість зареєстрованих випадків, малий розмір вибірки й короткострокові результати [34, 35]. На сьогодні існують інструкції щодо проведення щомісячного (само)обстеження мошонки й щорічного ультразвукографічного дослідження мошонки [36–38].

Висновки

Поданий клінічний випадок є важливим з огляду на можливий ризик розвитку злоякісних новоутворень яєчок у пацієнтів із передчасним статевим дозріванням. Тому рекомендується тривале спостереження під час і після статевого дозрівання.

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

Список літератури

- Butler G., Srirangalingam U., Faithfull J., Sangster P., Senniappan S., Mitchell R. Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. *Arch. Dis. Child.* 2023. 108(3). 166–171. doi: 10.1136/archdischild-2020-320831.
- Verhoeven W.M.A., Egger J.I.M., Mergler S., Meijer T.A.A., Pfundt R., Willemsen M.H. A Patient with Moderate Intellectual Disability and 49, XXXYY Karyotype. *Int. J. Gen. Med.* 2022. 15. 2799–2806. doi: 10.2147/IJGM.S348844.
- Thompson T., Howell S., Davis S. et al. Current survey of early childhood intervention services in infants and young children with sex chromosome aneuploidies. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2020. 184(2). 414–427. doi: 10.1002/ajmg.c.31785.
- Simonetti L., Ferreira L.G.A., Vidi A.C. et al. Intelligence Quotient Variability in Klinefelter Syndrome Is Associated With GTPBP6

Expression Under Regulation of X-Chromosome Inactivation Pattern. Front. Genet. 2021. 12. 724625. doi: 10.3389/fgene.2021.724625.

5. Kinjo K., Yoshida T., Kobori Y. et al. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol. Cell. Pediatr.* 2020. 7(1). 1. doi: 10.1186/s40348-020-0093-x.

6. Gravholt C.H., Chang S., Wallentin M., Fedder J., Moore P., Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr. Rev.* 2018. 39(4). 389-423. doi: 10.1210/er.2017-00212.

7. Tartaglia N., Ayari N., Howell S., D'Epagnier C., Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXYY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011. 100(6). 851-860. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x.

8. Rajabzadeh M., Taheri N., Jazayeri O. 49,XXXXY syndrome: A case study and a systematic review of clinical features among the Iranian population. *Clin. Case Rep.* 2022. 10(9). e6342. doi: 10.1002/ccr3.6342.

9. Hammami M.B., Elkhapery A. Sexual and developmental aspects of 49, XXXXY Syndrome: A case report. *Andrologia.* 2020. 52(10). e13771. doi: 10.1111/and.13771.

10. Nassau D.E., Best J.C., Cohen J., Gonzalez D.C., Alam A., Ramasamy R. Androgenization in Klinefelter syndrome: Clinical spectrum from infancy through young adulthood. *J. Pediatr. Urol.* 2021. 17(3). 346-352. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.02.021.

11. Naotunna N.P.G.C.R., Liyanage C., Atapattu N. An infant with 49XXXXY syndrome: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021. 15(1). 630. doi: 10.1186/s13256-021-03188-4.

12. Cornacchia M.A., Bhushan S., Arguello R. A Case of Familial Male-Limited Precocious Puberty in a Child With Klinefelter Syndrome. *J. Endocr. Soc.* 2018. 2(10). 1131-1136. doi: 10.1210/je.2018-00192.

13. Topor L.S., Bowerman K., Machan J.T., Gilbert C.L., Kangaroo T., Shaw N.D. Central precocious puberty in Boston boys: A 10-year single center experience. *PLoS One.* 2018. 13(6). e0199019. doi: 10.1371/journal.pone.0199019.

14. Cemeroglu A.P., Kaval D., Ozcan O. Etiology of Increased Referrals for Evaluation of Early Puberty in a Tertiary Care Center in Turkey: True Precocious Puberty, Obesity, or Parental Anxiety and Lack of Knowledge? *Glob. Pediatr Health.* 2021. 8. 2333794X211009096. doi: 10.1177/2333794X211009096.

15. Goffredo M., Pilotta A., Parissenti I. et al. Early onset of puberty during COVID-19 pandemic lockdown: experience from two Pediatric Endocrinology Italian Centers. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2023. 36(3). 290-298. doi: 10.1515/jpem-2022-0492.

16. Ziqin L., Xiaohui L., Xiaobo C. Precocious Puberty in Boys: A Study Based on Five Years of Data from a Single Center in Northern China. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2021. 25. 13(4). 418-425. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0033.

17. Gurnurkar S., DiLillo E., Carakushansky M. A Case of Familial Male-limited Precocious Puberty with a Novel Mutation. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2021. 13(2). 239-244. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0067.

18. Qiao J., Han B. Diseases caused by mutations in lutenizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. In: Tao YX (ed). *Progress in molecular biology and translational science: G protein signaling pathways in health and disease.* Cambridge, Academic Press, 2019. 69-89.

19. Lane L.C., Flowers J., Johnstone H., Cheetham T. Adult height in patients with familial male-limited precocious puberty and the role of an aromatase inhibitor in patient management. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. 31. 551-560. doi: 10.1515/jpem-2017-0363.

20. Schedewie H.K., Reiter E.O., Beitins I.Z. et al. Testicular leydig cell hyperplasia as a cause of familial sexual precocity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. 52(2). 271-278. doi: 10.1210/jcem-52-2-271.

21. Atta I., Laghari T.M., Khan Y.N., Lone S.W., Ibrahim M., Raza J. Precocious puberty in children. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2015. 25(2). 124-128.

22. Aftab S., Manzoor J., Mahmood Q., Shaheen T. Precocious puberty: The clinical profile and the etiological classification of children presented at a tertiary care children's hospital. *Pak. J. Med. Sci.* 2022. 38 (4 Part II). 955-959. doi: 10.12669/pjms.38.4.4816.

23. Daussac A., Barat P., Servant N. et al. Testotoxicosis without Testicular Mass: Revealed by Peripheral Precocious Puberty and Confirmed by Somatic LHCGR Gene Mutation. *Endocr. Res.* 2020. 45(1). 32-40. doi: 10.1080/07435800.2019.1645163.

24. Özcabi B., Tahmircioğlu Bucak F., Ceylaner S. et al. Testotoxicosis: Report of Two Cases, One with a Novel Mutation in LHCGR Gene. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015. 7(3). 242-248. doi: 10.4274/jcrpe.2067.

25. Byambaragcha M., Choi S.H., Kim D.W., Min K.S. Constitutive Activating Eel Luteinizing Hormone Receptors Induce Constitutively Signal Transduction and Inactivating Mutants Impair Biological Activity. *Dev. Reprod.* 2021. 25(3). 133-143. doi: 10.12717/DR.2021.25.3.133.

26. Arya V.B., Davies J.H. Idiopathic gonadotropin-independent precocious puberty — is regular surveillance required? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019. 32(4). 403-407. doi: 10.1515/jpem-2018-0419.

27. Kremer H., Mariman E., Otten B.J. et al. Cosegregation of missense mutations of the luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty. *Hum. Mol. Genet.* 1993. 2(11). 1779-1783. doi: 10.1093/hmg/2.11.1779.

28. Cheuiche A.V., da Silveira L.G., de Paula L.C.P., Lucena I.R.S., Silveiro S.P. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur. J. Pediatr.* 2021. 180(10). 3073-3087. doi: 10.1007/s00431-021-04022-1.

29. Cattoni A., Albanese A. Case report: Fluctuating tumor markers in a boy with gonadotropin-releasing hormone-independent precocious puberty induced by a pineal germ cell tumor. *Front. Pediatr.* 2022. 10. 940656. doi: 10.3389/fped.2022.940656.

30. Kor Y. Central precocious puberty in a case of late-diagnosed familial testotoxicosis and long-term treatment monitoring. *Hormones (Athens).* 2018. 17(2). 275-278. doi: 10.1007/s42000-018-0029-1.

31. Yuan X., Chen R., Zhang Y., Yang X., Lin X. Long-Term Treatment With Letrozole in a Boy With Familial Male-Limited Precocious Puberty. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. 13. 906852. doi: 10.3389/fendo.2022.906852.

32. Flippo C., Kolli V., Andrew M. et al. Precocious Puberty in a Boy With Bilateral Leydig Cell Tumors due to a Somatic Gain-of-Function LHCGR Variant. *J. Endocr. Soc.* 2022. 6(10). bvac127. doi: 10.1210/jendso/bvac127.

33. Kooij C.D., Mavinkurve-Groothuis A.M.C., Kremer Hovinga I.C.L. et al. Familial Male-limited Precocious Puberty (FMPP) and Testicular Germ Cell Tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. 107(11). 3035-3044. doi: 10.1210/clinem/dgac516.

34. Chang S., Skakkebaek A., Davis S.M., Gravholt C.H. Morbidity in Klinefelter syndrome and the effect of testosterone treatment. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2020. 184(2). 344-355. doi: 10.1002/ajmg.c.31798.

35. Sorokman T., Popeliuk N., Makarova O. Klinefelter syndrome in children and adolescents: combination of genetics and endocrinology.

International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2019. 15(3). 223-229. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172108>.

36. Tenedero C.B., Oei K., Palmert M.R. An Approach to the Evaluation and Management of the Obese Child With Early Puberty. *J. Endocr. Soc.* 2021. 6(1). bvab173. doi: 10.1210/jendso/bvab173.

37. Fadich A., Giorgianni S.J., Rovito M.J. et al. USPSTF Testicular Examination Nomination-Self-Examinations and Examinations in a Clinical Setting. *Am. J. Mens Health*. 2018. 12(5). 1510-1516. doi: 10.1177/1557988318768597.

38. Radmayr C., Dogan H.S., Hoebeke P. et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines [published correction appears in *J. Pediatr. Urol.* 2017. 13(2). 239. *J. Pediatr. Urol.* 2016. 12(6). 335-343. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.07.014.

Отримано/Received 16.02.2023

Рецензовано/Revised 23.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone: +380506642667; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

D.I. Koliiesnik, student at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1741-1626>

N.Ya. Cherney, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5649-1548>

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.

T.V. Sorokman, D.I. Koliiesnik, N.Ya. Cherney
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Klinefelter syndrome in combination with familial male-limited precocious puberty (clinical case)

Abstract. The article presents the results of a literature review on Klinefelter syndrome combined with familial male-limited precocious puberty and describes a clinical case. Klinefelter syndrome is a form of male hypogonadism, characterized by the presence of an extra X chromosome, small testes, seminiferous tubule dysgenesis, high levels of gonadotropin, low serum testosterone level, underdeveloped secondary sex characteristics and male infertility. Klinefelter syndrome is characterized by extreme heterogeneity of clinical and genetic manifestations. The prevalence of Klinefelter syndrome is 0.1 to 0.2 % in male newborns and increases to 3 to 4 % among infertile men and 10 to 12 % in patients with azoospermia. Currently, it is not known how to treat patients with mild Klinefelter syndrome that remains undiagnosed or is combined with other genetic pathology, including gonadotropin-independent precocious puberty. This disease is caused by an autosomal dominant inherited activating pathogenic variant of the gene encoding the lu-

teinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor, which belongs to the family of G protein-coupled receptors. In men, activation of pathogenic variants of this gene causes excessive secretion of testosterone, which triggers early peripheral (precocious) puberty. Treatment recommendations have been developed in part mainly because of the limited number of reported cases, small sample sizes, and short-term outcomes. The presented clinical case is important in view of the possible risk of developing malignant testicular neoplasms in patients with precocious puberty. Therefore, long-term follow-up during and after puberty is recommended. It is of great importance to take into account the aforementioned clinical manifestations in order to make early diagnosis of this syndrome, offer timely genetic counseling to parents, and rehabilitate these patients physically, psychologically and socially.

Keywords: Klinefelter syndrome; familial male-limited precocious puberty; clinical case

Рецензія на книгу

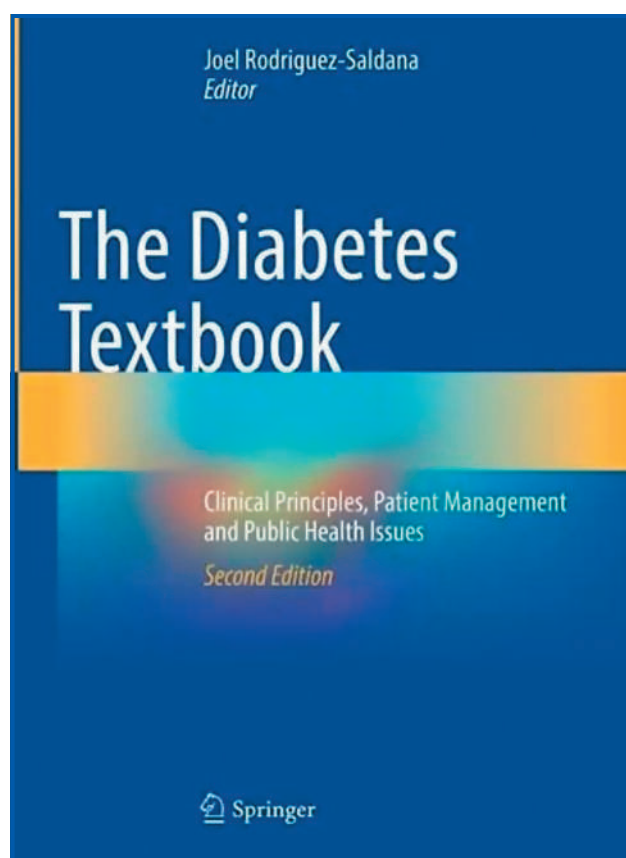
“The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues”

28 травня 2023 року побачить світ друкована версія, а в даний час на сайті інтернет-компанії Amazon.com є книга “The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues” («Підручник із цукрового діабету: клінічні принципи, лікування пацієнтів і питання громадського здоров'я»), 2nd ed. 2023. Edition by Joel Rodrigues-Saldana (Editor). Publisher Springer. Publication date May 28, 2023. 1296 p. (<https://doi.org/10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.1.2>).

Перше видання “The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues” побачило світ у 2019 році (Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Edition by Joel Rodrigues-Saldana (Editor). Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. 1040 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-11815>).

У другому, доповненому виданні книги «Підручник із цукрового діабету: клінічні принципи, лікування пацієнтів і питання громадського здоров'я» проблема цукрового діабету розглядається комплексно, з міждисциплінарної точки зору. Мета підручника полягає в тому, щоб об'єднати найсучаснішу інформацію про цукровий діабет від спеціалістів у різних дисциплінах, а саме гастроентерологів, діабетологів, дієтологів, ендокринологів, епідеміологів, інфекціоністів, кардіологів, клінічних фармацевтів, невропатологів, офтальмологів, патофізіологів, педіатрів, працівників організації служб охорони здоров'я, психіатрів, сексопатологів, фармакологів, хірургів та низки інших фахівців. Особлива увага приділяється проблемам нефармакологічного і медикаментозного лікування, медико-соціальної підтримки пацієнтів, гострим і хронічним ускладненням, новим методам лікування і профілактики цукрового діабету.

Основна перевага «Підручника із цукрового діабету» полягає в його інтегративному підході. Книга призначена для трьох основних типів читачів: діабетологів та інших медичних працівників, яких цікавлять питання сучасного комплексного підходу до проблеми цукрового діабету; лікарів, які вже мають попередній досвід у певній вузькій професійній сфері та бажають поповнити й розширити обсяг знань; спеціалістів, які зацікавлені в темах, які раніше не розглядалися в першому виданні, але є в новому виданні «Підручника з цукрового діабету». Отже, «Підручник із цукрового діабету: клінічні принципи, лікування пацієнтів і питання громадського здоров'я» є актуальним та інноваційним.



«Підручник із цукрового діабету» призначений для широкої аудиторії, що включає викладачів кафедр внутрішньої медицини та суміжних дисциплін (сестринської справи, дієтичного харчування, психології); лікарів загальної практики; терапевтів і спеціалістів у галузі офтальмології, ендокринології, кардіології, акушерства та гінекології, педіатрії, геріатрії, епідеміології та охорони здоров'я.

Друге видання «The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues» складається з одинадцяти розділів: 1) «Масштаби проблеми в індивідуальному та соціальному контексті»; 2) «Діагностика, класифікація та механізми захворювання»; 3) «Глобальний досвід лікування цукрового діабету»; 4) «Основні складові лікування: орієнтація на пацієнта, доказова медицина та результати»; 5) «Ресурси підтримки для хворих на цукровий діабет»; 6) «Медикаментозна терапія»; 7) «Чинники серцево-судинного ризику»; 8) «Гострі ускладнення»; 9) «Хронічні ускладнення»; 10) «Цукровий діабет в особливих популяціях» і 11) «Нові терапевтичні підходи, засновані на доказах, і профілактика цукрового діабету».

Необхідно зауважити, що географія авторів підручника охоплює переважну більшість країн світу. Особливо приємно, що співавторами цього солідного видання є **Вікторія Сергієнко** та **Олександр Сергієнко**, доктори медичних наук, професори кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (**Serhiyenko V.A.**, **Serhiyenko A.A.**

Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., editors. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2023, Section 53. 825-850 p.).

Вікторія Сергієнко, Joel Rodriguez-Saldaña і Олександр Сергієнко багато років співпрацюють у галузі діабетології. Професор Joel Rodriguez-Saldaña щиро переймається долею України. Зауважимо, що титульна сторінка підручника оформлена в синьо-жовтих кольорах. Це глибоко символічно і ще раз підтверджує, що світ разом з нами в справедливій боротьбі за незалежність рідної України!

Володимир Паньків,
доктор медичних наук, професор,
завідувач відділу профілактики,
лікування цукрового діабету та його ускладнень
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України ■

Катеренчук В.І.¹, Катеренчук А.В.²¹ Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна² Медичний університет, м. Грац, Австрія

Проблемні питання інсулінотерапії цукрового діабету типу 2 та шляхи їх вирішення

Резюме. Стаття є узагальненням власного досвіду та даних літературних джерел в базах PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov. У результаті проведеного аналізу визначено основні проблеми, які постають перед практикуючими ендокринологами при проведенні інсулінотерапії пацієнтам з цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). Інсулінотерапія залишається важливою складовою цукрознижувальної терапії при ЦД2. Значне зростання кількості пероральних антигіперглікемізуючих препаратів дозволило відтермінувати початок інсулінотерапії, однак лікування ЦД2 без інсуліну на сьогодні не реальне. Проблемами сучасної інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД2 є несвоєчасний її початок, недостатня титрація дози базального інсуліну, надмірне використання базального та болюсного інсулінів, нераціональність застосування преміксів та базис-болюсного режиму інсулінотерапії. Для кожної із зазначених проблем існують шляхи вирішення, які довели свою ефективність за даними клінічних досліджень та реальної клінічної практики. Важливу роль відіграє поєднання інсуліну та пероральної терапії ЦД — додавання таблетованих гіпоглікемізуючих препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування. Однією з найперспективніших опцій вважається використання фіксованих комбінацій базального інсуліну з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду типу 1. Фіксовані комбінації можуть застосовуватися як початкова терапія і розглядатися як пріоритетний крок при потребі у зміні інших варіантів інсулінотерапії. Застосування фіксованих комбінацій також може бути варіантом модифікації (спрощення) складних варіантів інсулінотерапії, у тому числі базально-болюсного режиму. За даними невеликих досліджень, така тактика не лише не погіршує, а й поліпшує глікемічний контроль та має інші переваги. Загалом більшість сучасних проблем інсулінотерапії має варіанти успішного вирішення.

Ключові слова: інсулінотерапія; цукровий діабет типу 2; базальний інсулін; фіксована комбінація базального інсуліну з агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду типу 1

Вступ

Інсулінотерапія є невід'ємним компонентом менеджменту цукрового діабету типу 2 (ЦД2) [1]. Інсулін — історично перший цукрознижувальний препарат, зокрема для ЦД2. Попри цей факт, натеper залишаються певні проблеми та недоліки у застосуванні інсулінотерапії при ЦД2, які не дозволяють сприймати її як беззаперечно оптимальний варіант лікування [2]. З іншого боку, впровадження в практику нових препаратів інсуліну та інших протидіабетичних засобів на засадах доказової медицини [3, 4] дозволяє усунути більшість наявних проблем, поліпшити якість глікемічного контролю та життя хворих.

Мета. На основі аналізу літературних джерел та власного досвіду визначити основні проблеми сучасної інсулінотерапії та шляхи їх вирішення.

Матеріали та методи

Проведено огляд літературних джерел в базах PubMed, Web of Science, Scopus, Clinicaltrials.gov за останні 30 років (1993–2023 pp.). Пошук здійснювався за термінами: цукровий діабет типу 2, інсулінотерапія, базальний інсулін, НПХ-інсулін, премікс, гларгін, деглюдек, детемір, фіксована комбінація базального інсуліну з агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду типу 1, деїнтенсифікація, IDegLira, IGLarLixi (type 2 diabetes,

insulin therapy, basal insulin, NPH-insulin, premix, glargine, degludec, detemir, fixed combination of basal insulin with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, deintensification, IDegLira, IGLarLixi).

Результати та обговорення

На основі власного досвіду та аналізу літературних джерел до актуальних проблем інсулінотерапії пацієнтів з ЦД2 ми відносимо:

- несвоєчасний початок інсулінотерапії;
- недостатнє титрування дози базального інсуліну;
- надмірне використання базального інсуліну;
- застосування премікс-інсулінів та традиційного режиму інсулінотерапії;
- надмірне використання прандіального інсуліну;
- застосування надмірно складних режимів інсулінотерапії.

Кожна із зазначених проблем має своє історичне підґрунтя і свої шляхи вирішення.

Будь-яке лікування, а інсулінотерапія не є винятком, має бути розпочате вчасно. До можливих проблем інсулінотерапії належать занадто ранній та занадто пізній початок. Основним показанням до початку інсулінотерапії є неспроможність досягнути цільових показників глікемії іншими засобами [5]. Ще зовсім недавно інсулін, як і похідні сульфонілсечовини, був пріоритетним другим кроком терапії ЦД2 у разі неефективності метформіну [6]. Поява протягом останніх років значної кількості нових гіпоглікемізуючих препаратів з поступовими раніше механізмами дії дозволила змінити підходи до терапії ЦД2 та відтермінувати початок інсулінотерапії. Ранній початок інсулінотерапії на сьогодні розглядають лише за умов різко вираженої декомпенсації ЦД, натомість трьох- та чотирьохкомпонентна пероральна терапія стала рутинною, хоча й не завжди виправданою практикою [3–5].

Попри те, що в патогенезі ЦД2 провідну роль відіграє інсулінорезистентність, а не дефіцит інсуліну, значна частина пацієнтів не в змозі досягнути цільових показників глікемічного контролю без застосування інсулінотерапії [7]. Останнім десятиліттям не лише зросла кількість таблетованих цукрознижувальних засобів, але й більш широко почали застосовувати ін'єкційні препарати агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду типу 1 (арГПП-1), які поступово витісняють інсулін з першої позиції ін'єкційної терапії ЦД2 [8]. Створені усі передумови для застосування високоефективної комбінованої пероральної і неінсулінової ін'єкційної терапії та можливості відтермінування початку інсулінотерапії у хворих на ЦД2, однак сучасну фармакотерапію таких пацієнтів усе одно неможливо уявити без застосування препаратів інсуліну [9]. Навіть у нещодавньому опублікованому аналізі можливості поліпшення глікемічного контролю у дорослих пацієнтів у США робиться висновок, що збільшення доступності інсуліну для пацієнтів здатне поліпшити глікемічний контроль [9].

Коли ж слід призначати інсулінотерапію пацієнтам з ЦД2, щоб вона була вчасною? Відповідно до рекомендацій АСЕ/ААСЕ інсулінотерапія є методом вибору для пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2 та рівнем

глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 9,0 % [4]. ADA/EASD як беззаперечну межу для початку інсулінотерапії розглядають рівень HbA1c > 10,0 % [3]. Призначення інсуліну буде доцільним і в асимптоматичних пацієнтів з таким рівнем HbA1c за наявності обмежень/протипоказань до застосування пероральної терапії. Показанням до призначення інсулінотерапії є також недостатня ефективність попередньої таблетованої терапії. Незважаючи на наявність великого арсеналу пероральних гіпоглікемізуючих препаратів, недостатня ефективність трьохкомпонентної терапії практично завжди визначає потребу в застосуванні інсуліну [3, 4]. Особливо актуальним цей вибір є у пацієнтів, у яких складовою пероральної терапії ЦД2 є похідні сульфонілсечовини (ПСС). Механізмом дії ПСС є посилення секреції ендогенного інсуліну, що призводить, з одного боку, до виснаження секреторного апарату підшлункової залози, а з іншого — до найвищої серед усіх цукрознижувальних препаратів частоти гіпоглікемій [10].

З нашої точки зору, при недостатній ефективності використання ПСС у середньотерапевтичних дозах доцільним є не збільшення їх дози, а перехід на інсулінотерапію. Якщо пацієнт отримує терапію двома-трьома іншими цукрознижувальними препаратами і стійко не досягає мети, також потрібно розглядати доцільність початку інсулінотерапії. Збільшення компонентності терапії понад три препарати, навіть із впливом на різні ланки патогенезу гіперглікемії, як правило, не призводить до значущого поліпшення якості глікемічного контролю. Тому призначення інсулінотерапії за недостатньої ефективності двох-трьох пероральних препаратів ніколи не буде передчасним.

Однією з найпоширеніших проблем інсулінотерапії пацієнтів з ЦД2 є недостатнє титрування дози базального інсуліну [11]. Базальний інсулін зазвичай є першим кроком за призначення інсулінотерапії пацієнтам з ЦД2 [12]. Донедавна він був єдиною рекомендованою опцією початку ін'єкційної терапії у цієї категорії пацієнтів. У сучасних рекомендаціях стартова доза базального інсуліну зазвичай є невисокою і потребує подальшого титрування [12]. Більшість діабетологічних товариств та виробників інсуліну пропонують розпочинати інсулінотерапію з 10 ОД або 0,1–0,2 ОД/кг маси тіла пацієнта [3]. Виняток становить настанова ААСЕ/АСЕ, яка пропонує застосовувати дозу 0,2–0,3 ОД/кг у пацієнтів з HbA1c > 8,0 % [4]. Подальше титрування дози базується на показниках глікемії натще. Діабетологічні товариства здебільшого рекомендують застосовувати цільовий діапазон глікемії у межах 4–7 ммоль/л [3–5]. У деяких дослідженнях, що проводилися за алгоритмом титрування до мети (treat-to-target), цільовим був діапазон глікемії у межах 3,3–5,5 ммоль/л, тобто глікемія 5,6 ммоль і більше передбачала нарощування дози інсуліну [13]. Дослідження із застосуванням такого діапазону для сучасних аналогів інсуліну були успішно завершені. Однак медична спільнота не схвалює настільки жорсткі підходи, оскільки в реальній клінічній практиці поза межами клінічних досліджень є певні обмеження в можливостях проведення самоконтролю глікемії та контакту хворого і лікаря, що може підвищувати частоту гіпоглікемічних станів у

пацієнтів [14]. Натомість для пацієнтів похилого віку пропонується застосування індивідуалізованих, більш високих показників глікемічного контролю залежно від стану здоров'я та супутніх факторів, як-от схильність до гіпоглікемій, коморбідність, когнітивні функції [15]. Виходячи з цього, пацієнти поділяються на здорових, помірно обтяжених та дуже обтяжених (зі слабким здоров'ям). Для здорових пацієнтів рекомендовано дотримуватися цільового діапазону 4,4–7,2 ммоль/л, для помірно обтяжених — 5,0–8,3 ммоль/л, для дуже обтяжених — 5,6–10,0 ммоль/л [15].

У більшості запропонованих алгоритмів рекомендується проведення корекції дози інсуліну 1–2 рази на тиждень або кожні 3–7 днів [16]. Зазвичай дозу обирають залежно від середнього або медіанного показника глікемії трьох останніх послідовних вимірювань. У рекомендаціях переважно орієнтують на визначення середнього показника глікемії, який отримують шляхом поділу суми показників глікемії на кількість вимірювань. З нашої практики зручнішим може бути орієнтування пацієнта на медіанний показник, що не потребує проведення математичних розрахунків, є простішим для пацієнта і дозволяє уникнути арифметичних помилок. Класичні варіанти титрування дози припускають проводити корекцію залежно від ступеня перевищення цільового показника глікемії. Варіативність у збільшенні дози могла становити до 8–10 ОД [17]. Останніми роками, особливо після впровадження в клінічну практику інсулінових аналогів другого покоління, пропонується спрощення алгоритмів титрування базального інсуліну із використанням однокрокових варіантів (якщо глікемія перевищує цільовий рівень, незалежно від ступеня перевищення, дозу інсуліну збільшують на 2 ОД). При цьому зменшуються не лише варіанти корекції дози, а й кратність вимірювань глікемії. Найпростішим є алгоритм титрування, апробований для інсуліну гларгін-100 та гларгін-300 з корекцією дози на 1 ОД [18] і можливістю щоденної зміни дози інсуліну. Однак цей алгоритм не може бути застосований для інсуліну з найбільшою тривалістю дії — деглюдеку. Його використання може призвести до кумулювання дози та розвитку гіпоглікемій. Для деглюдеку як оптимальний варіант розглядається щотижневий алгоритм титрування.

То чому ж за наявності простих та зручних алгоритмів титрування дози значна частина пацієнтів припиняє корекцію та не досягає цільових показників глікемії? Серед найважливіших причин — недостатнє навчання і недостатня мотивація пацієнта, які значною мірою визначають успішність терапії. Пацієнт повинен бути впевненим у своїх діях і бути активним учасником керування своєю недугою [18]. Дуже важливо обговорити з пацієнтом можливі варіанти титрування дози (щоденний, двічі на тиждень, щотижневий) та обрати інсулін, який максимально задовольняє потреби пацієнта відповідно до зручного для нього алгоритму корекції дози.

Іншою, мабуть, найбільш суттєвою проблемою є зростання ризику гіпоглікемій при збільшенні дози інсуліну [19]. Невід'ємною складовою цієї проблеми є страх пацієнта перед гіпоглікемією і небажання збільшення дози. Особливо це стосується пацієнтів, які уже мають

досвід гіпоглікемії, особливо тяжкої. Гіпоглікемічні стани частіше трапляються при використанні людських NPH-інсулінів [20]. Базальні аналоги інсуліну суттєво відрізняються за фармакологічними характеристиками від NPH-інсуліну. Пролонгація ефекту базальних аналогів досягається за рахунок зміни властивостей безпосередньо інсуліну, а не зв'язку з протаміном. Як наслідок, базальним аналогам притаманна більша тривалість дії, яка повністю покриває добу, та більш рівний профіль дії без періодів максимальної активності. Неодноразово продемонстровано, що застосування тривалодіючих аналогів супроводжується значним зменшенням ризику гіпоглікемії порівняно з NPH-інсуліном [21]. Їх застосування дозволяє проводити значно більш безпечно та ефективно титрування дози у пацієнтів з ЦД2.

Таким чином, шляхами подолання проблеми недостатнього титрування базального інсуліну є навчання пацієнта, застосування сучасних тривалодіючих аналогів інсуліну, вибір зручного і зрозумілого пацієнтові алгоритму титрування з чітко окресленими індивідуальними глікемічними цілями.

Зворотною стороною недостатнього титрування базального інсуліну є надмірне його титрування. Натепер вважають за доцільне зупинити подальше збільшення дози базального інсуліну, якщо вона досягла 0,5 ОД/кг [22]. Вважають, що за відсутності досягнення цільових показників глікемії на такій дозі потрібно змінювати підхід до терапії, проводити заміну препарату інсуліну та режиму інсулінотерапії, розглядати інші можливості впливу на глікемію [16]. Проблемою титрування дози інсуліну є те, що кожне подальше підвищення дози інсуліну супроводжується усе меншою відповіддю у зниженні глікемії [22]. На думку експертів діабетологічних товариств та за даними досліджень, після досягнення добової дози інсуліну 40 ОД або 0,5 ОД/кг подальше нарощування дози практично не впливає на поліпшення контролю глікемії [3–5]. Натомість замість зниження глікемії можна отримати негативні наслідки гіпербазалізації — гіперінсулінемію, зростання маси тіла, прогресування дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, зростання онкологічного ризику.

Тривалий час основною рекомендацією після досягнення дози базального інсуліну 0,5 ОД/кг була заміна режиму терапії на використання преміксів двічі на добу [23] або поетапне додавання ін'єкцій болусного інсуліну перед основними прийомами їжі аж до повного переходу на базально-болусний режим [3]. Зараз пріоритетною тактикою у такому випадку є додавання арГПП-1 (якщо це не було зроблено раніше) або перехід на фіксовану комбінацію базального інсуліну та арГПП-1 [3, 24, 25]. Застереження щодо попереднього застосування арГПП-1 не таке актуальне в Україні, оскільки ці препарати внаслідок високої вартості не є широко вживаними.

На сьогодні за недостатньої ефективності базального інсуліну пріоритетним напрямком є саме перехід на фіксовану комбінацію, а не ізольоване додавання арГПП-1 [4]. За такого переходу пацієнт отримує два потужні цукрознижувальні препарати шляхом виконання однієї ін'єкції на добу. Важливою перевагою такої терапії є

також те, що пацієнт отримує препарати з різними механізмами гіпоглікемізуючої дії, які взаємно доповнюють один одного. АрГПП-1 більшою мірою впливають на постпрандіальну глікемію, тоді як базальний інсулін насамперед регулює глікемію натще [26]. АрГПП-1 дозволяють поліпшити глікемічний контроль, зменшивши при цьому дозу інсуліну, сприяють схудненню, мають низький ризик розвитку гіпоглікемії та кардіопротективні властивості [27]. Доступні два варіанти фіксованих комбінацій: поєднання інсуліну гларгін-100 з ліксисенатидом та інсуліну деглюдек з ліраглутидом. Максимальна разова доза інсуліну регламентується межею у 60 ОД для комбінації гларгіну-100 з ліксисенатидом та 50 ОД — для комбінації деглюдеку з ліраглутидом. Відповідно, якщо доза базального інсуліну, яку застосовує пацієнт, перебуває у цих межах, то є передумови для здійснення успішного переходу. При цьому для обох комбінацій стартова доза буде відрізнятися від попередньої дози базального інсуліну, оскільки вона регламентується дозою арГПП-1. Для комбінації деглюдеку і ліраглутиду вона становить 16 ОД, що відповідає 0,6 мг ліраглутиду. Максимальною стартовою дозою комбінації гларгіну-100 з ліксисенатидом залежно від форми випуску може бути 20 або 30 ОД, що відповідає 10 мкг ліксисенатиду. Фіксовані комбінації можуть застосовуватися також як початкова ін'єкційна терапія. Така терапія має розглядатися як терапія вибору у пацієнтів з початково дуже високим рівнем $HbA_{1c} > 10\%$ або якщо він перевищує цільовий для пацієнта рівень більше ніж на 2%. Якщо фіксована комбінація є першим кроком ін'єкційної терапії, то для обох комбінацій рекомендують стартувати з дози 10 ОД. При старті з фіксованої комбінації краще контролюється базальна та прандіальна глікемія. Таким чином, перехід з базального інсуліну на фіксовану комбінацію є варіантом корекції, а початок ін'єкційної терапії з фіксованої комбінації є методом запобігання надмірній базалізації. Застосування фіксованих комбінацій є зрозумілим для ендокринологів, оскільки принципи її призначення та титрування дози повністю відповідають принципам застосування базальних аналогів інсуліну, які входять до їх складу.

Варіанти переходу з базального інсуліну на премікси або додаткове підколювання болюсних інсулінів залишаються доступною, але не оптимальною опцією і також можуть розглядатися як проблема сьогодення. Застосування преміксів у пацієнтів з ЦД2 дозволяє досягати кращих результатів у глікемічному контролі порівняно з ЦД1. Традиційний режим інсулінотерапії, значною мірою, свого часу був розроблений саме для пацієнтів з ЦД2, які потребували інсулінотерапії, як оптимальний компромісний варіант. Він є вкрай неприйнятним для пацієнтів з ЦД1, оскільки дуже грубо і карикатурно імітує фізіологічну секрецію інсуліну, що за умов абсолютного інсулінового дефіциту не дозволяє навіть наближено досягти задовільного глікемічного контролю. Пацієнти, які використовують премікси, мають змогу лікувати ЦД виконанням всього двох ін'єкцій на добу. Однак, як і при ЦД1, це не позбавлене низки недоліків. Одночасне поєднане використання двох інсулінів призводить до нашарування профілів їх дії та

появи нових проміжків часу з високим ризиком гіпоглікемії. Традиційний режим інсулінотерапії з використанням преміксів потребує жорсткого дотримання режиму харчування та кількості їжі, регулярних перекусів. Недоліком є і те, що за умови введення преміксу перед вечерею не досягається збігу профілю NPH-інсуліну з підвищенням глікемії вночі, а тривалість дії може бути недостатньою. Певною мірою недоліки застосування преміксів можуть бути зменшені при застосуванні премікс-інсуліну аспарт та інсуліну деглюдек-аспарт [28], але цей варіант усе одно є далеко не оптимальним.

Базальні інсулінові аналоги натепер практично повністю витіснили премікси з позиції першого етапу інсулінотерапії у хворих на ЦД2. На преміксах перебувають переважно пацієнти, яким ця терапія була призначена раніше. У випадку, якщо пацієнти досягають цільових показників на традиційному режимі інсулінотерапії, таку терапію можна продовжувати. Якщо ж глікемія перевищує цільові показники, кращим варіантом буде не титрування дози, а перехід на інші режими інсулінотерапії або застосування фіксованої комбінації базального інсуліну та арГПП-1. Застосування преміксів є можливим також за наявності протипоказань та небажаних явищ від застосування арГПП-1 (панкреатит та ін.). Загалом же така тактика не вбачається оптимальною.

Додавання ін'єкцій болюсного інсуліну, особливо якщо як базальний інсулін застосовували тривалодіючий аналог, вбачається значно кращою опцією порівняно з переходом на премікси [29]. При такому варіанті, по-перше, є можливість використати фармакологічні переваги тривалодіючих аналогів. По-друге, є можливість поетапного додавання ін'єкцій інсуліну з варіативністю дози та кратності ін'єкцій [3].

Проблема надлишкового введення болюсного інсуліну — «гіперпрандіалізації» — практично не обговорюється серед ендокринологів-діабетологів, хоча є не менш актуальною. Можливо, ми є першими, хто застосовує термін «гіперпрандіалізація». Застосування прандіальних інсулінів при ЦД2 має значний перелік недоліків та запитань. На відміну від ЦД1, у пацієнтів з ЦД2 немає абсолютного інсулінового дефіциту, тому розрахунок дози відповідно до кількості аліментарних вуглеводів (спожитих вуглеводних одиниць) не є можливим. У пацієнтів з ЦД2 зазвичай розпочинають застосування прандіального інсуліну з однієї ін'єкції у невеликій дозі — 4–5 ОД [3, 30]. Ця доза не залежить від кількості спожитих вуглеводів. Корекцію дози проводять за показниками глікемії або перед наступним прийомом їжі, або через 2 години після ін'єкції інсуліну [31]. Така тактика корекції дози не є реальним виходом, оскільки у пацієнтів з ЦД2 наявна маса чинників, які ускладнюють можливості корекції дози болюсного інсуліну з орієнтацією на показники глікемії. Доза прандіального інсуліну при ЦД2 завжди є емпіричною, величина її не відповідає реальним потребам пацієнта. На відміну від ЦД1, за якого ін'єкцію болюсного інсуліну потрібно виконувати на кожен прийом їжі, у пацієнтів з ЦД2 рекомендують розпочинати застосування болюсного інсуліну з однієї ін'єкції перед прийомом їжі, який супроводжується найбільш значимим підвищенням глікемії або

найбільшим вживанням вуглеводів [3, 4]. Стартова доза зазвичай є невеликою (наприклад, 4 ОД). У подальшому за недостатньої якості глікемічного контролю відбувається зростання як дози, так і кратності ін'єкцій аж до повноцінного переходу на базис-болусний режим. Корекцію дози прандіального інсуліну у пацієнтів з ЦД2 проводять переважно не за кількістю спожитих вуглеводів, а за рівнем глікемії після відповідної їжі або глікемії перед наступною їжею (ін'єкцією інсуліну). Вважають, що одна одиниця болусного інсуліну знижує глікемію в середньому на 1,7–2,2 ммоль/л, тому дозу корегують з цього розрахунку [31]. Даний алгоритм досить добре працює у пацієнтів з ЦД1 та нормальною масою тіла, але виявляється недостатнім у пацієнтів з ЦД2 і потребує більш агресивного нарощування дози. Водночас, як і для базального інсуліну, для болусного також діє правило щодо зменшення ефективності кожного подальшого зростання дози. На певному етапі збільшення дози взагалі ніяким чином не відображається на якості глікемічного контролю. Натомість запускається навіть не порочне коло, а порочна спіраль, наслідком якої є прогресуюче збільшення дози без досягнення глікемічних цілей. На додачу прогресують усі небажані явища гіперінсулінемії: виникають приховані та явні гіпоглікемії, посилюється апетит, зростає маса тіла. Ми категорично не рекомендуємо застосовувати дози болусного інсуліну понад 14 ОД на одну ін'єкцію, а про інші варіанти корекції терапії рекомендуємо замислюватися вже по досягненні дози болусного інсуліну 10 ОД на одну ін'єкцію.

Яким способом можна усунути надмірну «прандіалізацію»? Перш за все, слід своєчасно звертати увагу на зростання дози і починати вживати заходів при досягненні дози 10 ОД на ін'єкцію або добової дози прандіального інсуліну 30 ОД. Потрібно максимально задіювати можливості неінсулінової цукрознижувальної терапії. Якщо метформін не застосовувався або застосовувався не у максимальній дозі — потрібно призначити і титрувати його до 3 грамів на добу або до максимальної переносимої дози. Ефективною опцією є призначення піоглітазону [32]. Тіазолідиніони безпосередньо впливають на інсулінорезистентність і продемонстрували можливість значного зниження доз як базального, так і болусного інсуліну з поліпшенням глікемічного контролю [33]. Деякі діабетологи з обережністю ставляться до такої комбінації, оскільки і інсулін, і глітазони здатні призводити до збільшення маси тіла та затримки рідини. Однак, за винятком пацієнтів з вираженою серцевою недостатністю, цей варіант корекції терапії є доцільним і, можливо, найбільш ефективним щодо здатності зменшення дози інсуліну [34].

Ще як одну опцію можна розглянути додавання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ-2) [35]. Не слід також забувати про можливість переходу на фіксовану комбінацію інсуліну та арГПП-1 як альтернативу додаванню болусного інсуліну. Відповідно до сучасних рекомендацій, за недостатньої ефективності базального інсуліну саме перехід на фіксовану комбінацію є пріоритетним варіантом розширення терапії [3, 4]. Якщо пацієнт уже

застосовує прандіальний інсулін у терапії, перехід на фіксовану комбінацію можливий у рамках так званої деінтенсифікації або симпліфікації терапії.

Наступною проблемою є застосування у пацієнтів з ЦД2 надто складних режимів інсулінотерапії. Базис-болусний режим інсулінотерапії, який є золотим стандартом терапії при ЦД1 [36], не вбачається ефективним у більшості випадків при ЦД2. Застосування його є виправданим виключно при повному виснаженні бета-клітин та розвитку абсолютного інсулінового дефіциту. Окрім наведених вище недоліків, притаманних простішим режимам інсулінотерапії, застосування базис-болусного режиму має низку специфічних проблем. Перш за все цей режим терапії передбачає виконання значної кількості ін'єкцій та активного самоконтролю, що не сприяє прихильності пацієнта до терапії. Чим інтенсивнішим є режим лікування, тим більшим є ризик гіпоглікемій. Доволі часто пацієнти спеціально або спонтанно (особливо у похилому віці) пропускають ін'єкції інсуліну. Тривалий час інтенсифікований режим інсулінотерапії був безальтернативною останньою стадією терапії ЦД2. Натепер завдяки появі фіксованих комбінацій інсуліну з арГПП-1 виникла нагода для переосмислення цього постулату. Застосування комбінації базального інсуліну з арГПП-1 є не лише менш ефективним, а й дозволяє знизити частоту гіпоглікемій та запобігти збільшенню маси тіла [37–39].

За умов реальної клінічної практики у більшості країн світу виникла тенденція до спрощення складних режимів інсулінотерапії з переходом на застосування фіксованої комбінації базального інсуліну з арГПП-1 [40, 41]. Така тактика є ініціативною і не має чітких рекомендацій від діабетологічних товариств, клінічні дослідження із спрощення складних режимів інсулінотерапії не проводилися. Наявні публікації про поодинокі клінічні випадки та аналізи досвіду спрощення інсулінотерапії в рамках однієї клініки [42, 43] або навіть цілої країни [40, 41]. Загалом результати є настільки успішними, що до тактики зі спрощення інсулінотерапії з переходом на фіксовану комбінацію долучається усе більше лікарів. Вбачається цілком ймовірним, що діабетологічні товариства сформуєть уніфіковані підходи до деінтенсифікації на базі результатів реальної клінічної практики без проведення великих клінічних досліджень. Невеликі ж дослідження доводять ефективність та безпечність такої тактики [41–43].

Потреба у деінтенсифікації є гострою уже зараз, реальний досвід накопичується стрімкими темпами, а організація та проведення великого дослідження може розтягнутися на декілька років. До того ж протягом цього періоду актуальність результатів дослідження може бути зниженою або втраченою, оскільки велику кількість хворих, які перебувають на складних режимах терапії, буде переведено на фіксовану комбінацію до оприлюднення результатів дослідження та офіційних рекомендацій. Ті ж нові пацієнти, які потребуватимуть інтенсифікації інсулінотерапії базальним інсуліном, одразу отримуватимуть фіксовану комбінацію. Таким чином, пул пацієнтів зі складними режимами інсулінотерапії може бути доволі швидко зменшений у разі.

Висновки

Інсулінотерапія є вкрай важливою складовою терапії пацієнтів з ЦД2. Можливість обговорювати недоліки традиційних варіантів інсулінотерапії виникла завдяки тому, що протягом останніх двох десятиліть суттєво зріс арсенал як препаратів інсуліну, так і засобів пероральної терапії ЦД. Ми не можемо перефразувати відомий вислів на «Найкраща ін'єкція інсуліну — невиконана», але ми цілком можемо стверджувати, що найкращою є ін'єкція інсуліну, яка виконана обґрунтовано і вчасно. В ендокринологів є можливість успішно розпочинати та інтенсифікувати інсулінотерапію, проводити безпечно титрування дози з активним залученням пацієнтів, а також спрощувати режими інсулінотерапії без погіршення або й з поліпшенням якості глікемічного контролю. Практично не залишилося варіантів інсулінотерапії, які є кінцевими, немодифікованими стадіями — майже у кожній ситуації є можливість змінити режим терапії з поліпшенням глікемічного контролю та підвищенням якості життя пацієнтів.

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

Список літератури

1. Aschner P. *Insulin Therapy in Type 2 Diabetes*. *Am. J. Ther.* 2020 Jan/Feb. 27(1). e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088. PMID: 31567175.
2. Rachdaoui N. *Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus*. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Mar 5. 21(5). 1770. doi: 10.3390/ijms21051770.
3. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., et al., on behalf of the American Diabetes Association. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1. 46(Suppl 1). S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Feb 01. PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
4. Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., et al. *Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2020 Executive Summary*. *Endocr. Pract.* 2020 Jan. 26(1). 107-139. doi: 10.4158/CS-2019-0472. PMID: 32022600.
5. Mannucci E., Candido R., Monache L.D., Gallo M., Giaccari A., Masini M.L., Mazzone A., et al.; for Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). *Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes*. *Acta Diabetol.* 2022 May. 59(5). 579-622. doi: 10.1007/s00592-022-01857-4. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35288805; PMCID: PMC8995274.
6. Scherthaner G., Barnett A.H., Beteridge D.J., Carmena R., Ceriello A., Charbonnel B., Hanefeld M., et al. *Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis*. *Diabetologia*. 2010 Jul. 53(7). 1258-69. doi: 10.1007/s00125-010-1702-3.
7. DeMarsilis A., Reddy N., Boutari C., Filippaios A., Sternthal E., Katsiki N., Mantzoros C. *Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions*. *Metabolism*. 2022 Dec. 137. 155332. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155332.
8. Chadha M., Jain S.M., Chawla R., Dharmalingam M., Chaudhury T., Talwalkar P.G., Tripathi S., et al. *Evolution of Guideline Recommendations on Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Over the Last Two Decades: A Narrative Review*. *Curr Diabetes Rev.* 2023 Jan 16. doi: 10.2174/1573399819666230116150205.
9. Venkatraman S., Echouffo-Tcheugui J.B., Selvin E., Fang M. *Trends and Disparities in Glycemic Control and Severe Hyperglycemia Among US Adults With Diabetes Using Insulin, 1988-2020*. *JAMA Netw. Open.* 2022 Dec 1. 5(12). e2247656. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47656.
10. Kodama S., Fujihara K., Ishiguro H., Matsubayashi Y., Kitazawa M., Iwanaga M., Yamada T., et al. *Network meta-analysis of glucose-lowering drug treatment regimens with the potential risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus in terms of glycemic control and severe hypoglycemia*. *J. Investig. Med.* 2023 Jan 25. 10815589221149188. doi: 10.1177/10815589221149188.
11. Leto G., Barchetta I., De Candia L., Magotti M.G., Cianciullo M., Manti R., Negri C., et al. *Identification of the Inappropriate Clinical Actions (DON'T) to Improve the Management of Patients with Type 2 Diabetes Failing Basal Insulin Supported Oral Treatment: Results of Survey for a Panel of Diabetes Specialists in Italy*. *Diabetes Ther.* 2021 Oct. 12(10). 2645-2661. doi: 10.1007/s13300-021-01137-4.
12. Forst T., Choudhary P., Schneider D., Linetzky B., Pozzilli P. *A practical approach to the clinical challenges in initiation of basal insulin therapy in people with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021 Sep. 37(6). e3418. doi: 10.1002/dmrr.3418.
13. Kennedy L., Herman W.H., Strange P., Harris A.; GOAL A1C Team. *Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial*. *Diabetes Care*. 2006 Jan. 29(1). 1-8. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1058.
14. Heller S.R., Peyrot M., Oates S.K., Taylor A.D. *Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen*. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020 Jun. 8(1). e001194. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001194.
15. Leung E., Wongrakpanich S., Munshi M.N. *Diabetes Management in the Elderly*. *Diabetes Spectr.* 2018 Aug. 31(3). 245-253. doi: 10.2337/ds18-0033.
16. Kuritzky L., Reid T.S., Wysham C.H. *Practical Guidance on Effective Basal Insulin Titration for Primary Care Providers*. *Clin. Diabetes.* 2019 Oct. 37(4). 368-376. doi: 10.2337/cd18-0091.
17. Meneghini L., Koenen C., Weng W., Selam J.L. *The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes — results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study*. *Diabetes Obes. Metab.* 2007 Nov. 9(6). 902-13. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00804.x.
18. Bae J.H., Ahn C.H., Yang Y.S., Moon S.J., Kwak S.H., Jung H.S., Park K.S., Cho Y.M. *Efficacy and Safety of Self-Titration Algorithms of Insulin Glargine 300 units/mL in Individuals with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus (The Korean TITRATION Study): A Randomized Controlled Trial*. *Diabetes Metab. J.* 2022 Jan. 46(1). 71-80. doi: 10.4093/dmj.2020.0274.
19. Tourkmani A.M., Alharbi T.J., Rashed A.M.B., AlRashed A.N., AlBattal S.M., Abdelhay O., Hassali M.A., et al. *Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article*. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018 Sep. 12(5). 791-794. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.004.

20. Owens D.R., Traylor L., Mullins P., Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetic therapy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017 Feb. 124. 57-65. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.022.
21. Semlitsch T., Engler J., Siebenhofer A., Jeitler K., Berghold A., Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Nov 9. 11(11). CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
22. Umpierrez G.E., Skolnik N., Dex T., Traylor L., Chao J., Shaefer C. When basal insulin is not enough: A dose-response relationship between insulin glargine 100 units/mL and glycaemic control. *Diabetes Obes. Metab.* 2019 Jun. 21(6). 1305-1310. doi: 10.1111/dom.13653.
23. Baser O., Tangirala K., Wei W., Xie L. Real-world outcomes of initiating insulin glargine-based treatment versus premixed analog insulins among US patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 Oct 3. 5. 497-505. doi: 10.2147/CEOR.S49279.
24. Gomez-Peralta F., Al-Ozairi E., Jude E.B., Li X., Rosenstock J. Titratable fixed-ratio combination of basal insulin plus a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A novel, simplified alternative to premix insulin for type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2021 Jul. 23(7). 1445-1452. doi: 10.1111/dom.14365.
25. Fadini G.P., Disoteco O., Candido R., Di Bartolo P., Laviola L., Consoli A. Delphi-Based Consensus on Treatment Intensification in Type 2 Diabetes Subjects Failing Basal Insulin Supported Oral Treatment: Focus on Basal Insulin + GLP-1 Receptor Agonist Combination Therapies. *Diabetes Ther.* 2021 Mar. 12(3). 781-800. doi: 10.1007/s13300-021-01012-2.
26. Smith N.K., Hackett T.A., Galli A., Flynn C.R. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem. Int.* 2019 Sep. 128. 94-105. doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.010.
27. Yang W., Dong X., Li Q., Cheng Z., Yuan G., Liu M., Xiao J., et al.; LixiLan-O-AP trial investigators. Efficacy and safety benefits of iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with suboptimally controlled type 2 diabetes on oral agents: The LixiLan-O-AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2022 Aug. 24(8). 1522-1533. doi: 10.1111/dom.14722.
28. Kesavadev J., Gowda A., Kumar H., Yalamanchi S.R., Lodha S., Singh K.P., Basu D., et al. Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Patients with Diabetes Mellitus over a Period of 1 Year during Routine Clinical Care in India: SMART (Study of Management of Diabetes with Ryzoneg™ Treatment). *Med. Sci. (Basel).* 2021 Dec 21. 10(1). 1. doi: 10.3390/medsci10010001.
29. Yacoub T. Impact of improving postprandial glycemic control with intensifying insulin therapy in type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2017 Nov. 129(8). 791-800. doi: 10.1080/00325481.2017.1389601.
30. Chawla R., Mukherjee J.J., Chawla M., Kanungo A., Shunmugavelu M.S., Das A.K. Expert Group Recommendations on the Effective Use of Bolus Insulin in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Med. Sci. (Basel).* 2021 May 28. 9(2). 38. doi: 10.3390/medsci9020038.
31. Walsh J., Roberts R., Bailey T.S., Heinemann L. Insulin Titration Guidelines for Patients With Type 1 Diabetes: It Is About Time! *J. Diabetes Sci. Technol.* 2022 Apr 2. 19322968221087261. doi: 10.1177/19322968221087261.
32. DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., Nissen S.E. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019 Mar. 16(2). 133-143. doi: 10.1177/1479164118825376. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30706731.
33. Pankiv V. Pioglitazone: Thoughts about Reality and Prospects for Use. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2012. 41. 69-73. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.0.1.41.2012.176813> (in Ukrainian).
34. Lebovitz H.E. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab. Rep.* 2019 Nov 27. 19(12). 151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y.
35. Ando Y., Shigiyama F., Hirose T., Kumashiro N. Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well-controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial. *J. Diabetes Investig.* 2021 Oct. 12(10). 1816-1826. doi: 10.1111/jdi.13533.
36. Candido R., Wyne K., Romoli E. A Review of Basal-Bolus Therapy Using Insulin Glargine and Insulin Lispro in the Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2018 Jun. 9(3). 927-949. doi: 10.1007/s13300-018-0422-4.
37. McCrimmon R.J., Home P., Cheng A., Giorgino F., Fonseca V., Souhami E., Alvarez A., Picard P., Rosenstock J. Hypoglycaemia events with iGlarLixi versus premix biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) in people with type 2 diabetes advancing from basal insulin: An analysis of the SoliMix trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2022 Dec. 24(12). 2391-2399. doi: 10.1111/dom.14825.
38. Home P.D., Mehta R., Hafidh K.A.S., Gurova O.Y., Alvarez A., Serafini P., Pourrahmat M.M. Efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegAsp: Results of a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Diabetes Obes. Metab.* 2021 Dec. 23(12). 2660-2669. doi: 10.1111/dom.14518.
39. Guja C., Kis J.T., Haluzik M., Bonnemaire M., Bigot G., Tournay M., Freemantle N., Seufert J. iGlarLixi (insulin glargine 100 U/mL plus lixisenatide) is effective and well-tolerated in people with uncontrolled type 2 diabetes regardless of age: A REALI pooled analysis of prospective real-world data. *Diabetes Obes. Metab.* 2023 Feb 21. doi: 10.1111/dom.15027.
40. Mehta R., Billings L.K., Liebl A., Vilsbøll T. Transitioning from basal-bolus or premix insulin therapy to a combination of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in people with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2022 Sep. 39(9). e14901. doi: 10.1111/dme.14901.
41. Bostandzic A.D., Beslic V.K., Surkovic I., Balic S., Dujic T., Asimi Z.V., Burekovic A. IDegLira Improves Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Previously Treated with Premix Insulin. *Med. Arch.* 2022 Apr. 76(2). 96-100. doi: 10.5455/medarh.2022.76.96-100.
42. Giugliano D., Longo M., Caruso P., Di Fraia R., Scappaticcio L., Gicchino M., Petrizzo M., Bellastella G., Maiorino M.I., Esposito K. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jun. 44(6). 1353-1360. doi: 10.2337/dc20-2623.
43. Kawaguchi Y., Miyamoto S., Hajika Y., Ashida N., Masumoto K., Sawa J., Hamazaki K., Kumeda Y. Comparisons of efficacy and safety in insulin glargine and lixisenatide plus glulisine combination therapy with multiple daily injection therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2022 Mar. 13(3). 505-514. doi: 10.1111/jdi.13677.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 24.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.04.2023 ■

Information about authors

V. Katerenchuk, Associate Professor at the Department of endocrinology and pediatric infectious diseases, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5039-1770>

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

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

V.I. Katerenchuk¹, A.V. Katerenchuk²

¹ Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

² Medical University of Graz, Graz, Austria

Issues of insulin therapy for type 2 diabetes and ways to solve them

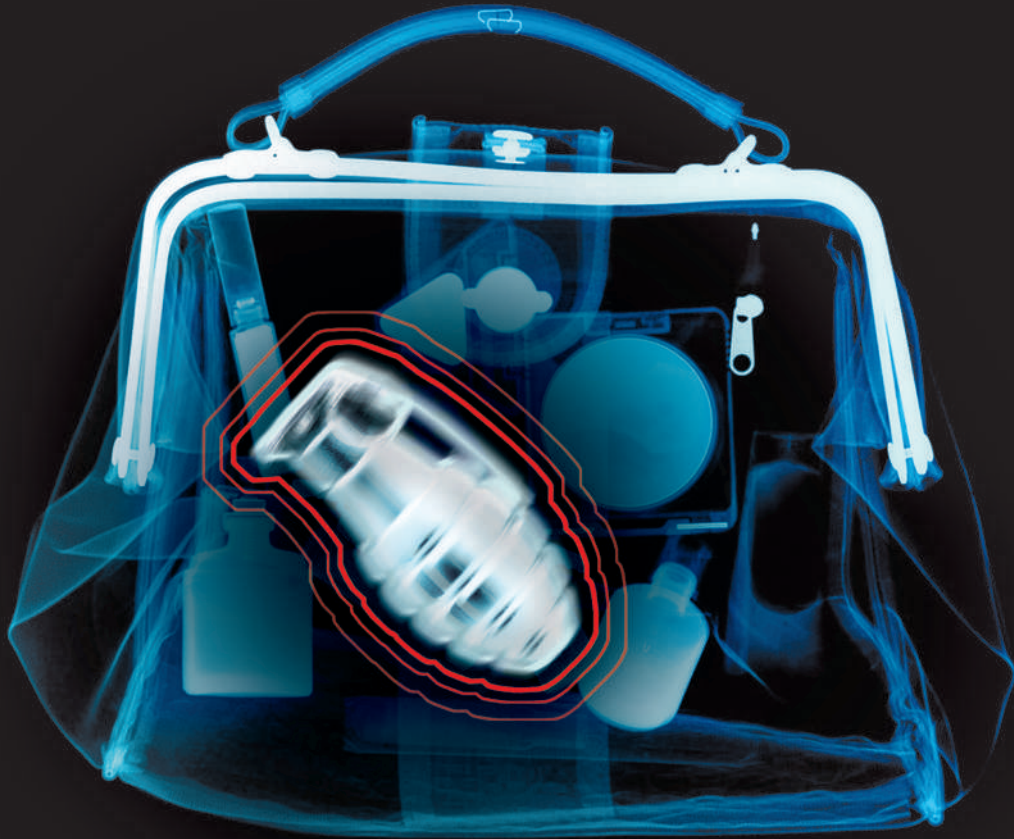
Abstract. The article is a summary of personal experience and literature data from PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov databases. As a result of the analysis, the main problems faced by practical endocrinologists when administering insulin therapy to patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been determined. Insulin therapy remains an important component of glucose-lowering therapy in T2DM. A significant increase in the number of oral hypoglycemic agents has allowed delaying the start of insulin therapy but the treatment for T2DM without insulin is not real today. The current problems of insulin therapy are as follows: untimely start, insufficient titration of the dose of basal insulin, excessive use of basal and bolus insulins, the irrationality of the use of premixes and the basis bolus regimen of insulin therapy. There are methods to overcome each of these issues that have proven their effectiveness according to clinical trials and real clinical practice data. The combination of insulin and oral therapy plays an important role, the

addition of oral hypoglycemic agents is effective at different stages of insulin therapy. One of the most promising options is the use of fixed combinations of basal insulin with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Fixed combinations can be used as initial therapy and are often the first step when changing other insulin therapy regimens. The use of fixed combinations can be an option for modification (simplification) of complex insulin therapy regimens, including the basal bolus regimen. Authors review current evidence and circumstances in which insulin can be used, consider individualized choices of alternatives and combination regimens, and offer some guidance on personalized targets and approaches to glycemic control in type 2 diabetes. In general, most of the modern problems of insulin therapy have options for successful overcome.

Keywords: insulin therapy; type 2 diabetes mellitus; basal insulin; fixed combination of basal insulin with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist

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





ГЛЮКОФАЖ® ГЛЮКОФАЖ® XR

оригінальний метформін

Потужний захист від прогресування
та розвитку ускладнень

- **ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ¹⁻³**
- **ДОВЕДЕНЕ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ І СМЕРТНОСТІ⁴**
- **ЗНИЖУЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА 31%⁵**



**ПОНАД 65 РОКІВ
КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

MERCK

acino

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакокатегорія: група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату, будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична кома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Рп. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте, Франція / Merck Sanite, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»: Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. 1. Carver A, et al. Am J Med 1997; 103(6): 6491-6497. 2. Fujisaka K, et al. Clin Ther 2003 Feb; 25(2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Рп. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002; 346: 393-403. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»: бульвар В. Гавела, 8, Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швеція | www.acino.ua (<http://www.acino.ua>)

UA-6LUC-EIM-122022-123
UA-GLUP-00008