

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 8, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



L-ТИРОКСИН

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



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)

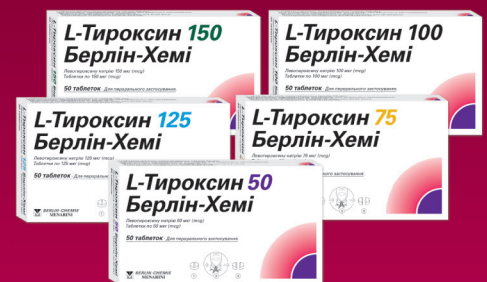
Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцій гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмалькопоял (тип А), гліцериди довголангитової парцільної.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Непікований гіпертиреоз будь-якого походження. Непікована недостатність кори надниркових залоз. Непікована 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 тиреоїдного засобу протипоказане.
Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, крапив'янка) і диспепсичних симптомів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГІБХ»
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 еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замінна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреоїдної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супровідна та замінна терапія раку щитовидної залози; головний чинник 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 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місце заходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,
№ 8,
2023



www.mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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, № 8, 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



mif-ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 8, 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 28.12.2023 р., протокол № 5

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,23
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-iej-136.

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)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрївна (Київ, 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)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Хижняк О.О. (Харків, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США)
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія)
Сергієнко О.О. (Львів, Україна)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)	
Соколова Л.К. (Київ, Україна)	
Товкай О.А. (Київ, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, 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, № 8, 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» (28.12.2023, Protocol № 5)

In Ukrainian and English

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

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,23
Circulation 3000. Order 2023-iej-136.

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)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, 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)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv, Ukraine)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Didushko O.M. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Minneapolis, USA)
Pasiechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)
Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)	
Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	
Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)	
Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)	

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, 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

Огляд

Review

Черенько С.М.

Огляд Всесвітнього конгресу з вивчення
раку щитоподібної залози 2023 р.
(WCTC-2023, Лондон):
чи з'явилося світло в кінці тунелю
для пацієнтів із занедбаним раком? 6

S.M. Cherenko

Review of the 2023 World Congress
on Thyroid Cancer
(WCTC 2023, London):
is there light at the end of the tunnel
for patients with neglected cancer? 6

Мазур П.В., Савичук Н.О., Мазур І.П.

Вплив цукрового діабету 1-го типу
на тверді тканини зубів і розвиток карієсу
(огляд літератури) 76

P.V. Mazur, N.O. Savychuk, I.P. Mazur

The influence of type 1 diabetes on the hard
dental tissues and the development of caries
(literature review) 76

Оригінальні дослідження

Original Researches

*Товкай О.А., Паламарчук В.О., Козачук Є.С.,
Стоцька Л.В., Белемець Н.І.*

Застосування лазерної інтерстиційної
термотерапії в лікуванні пацієнтів
з еутиреоїдною формою вузлового зоба:
моноцентрове проспективне дослідження 14

*O.A. Tovkai, V.O. Palamarchuk, Y.S. Kozachuk,
L.V. Stotska, N.I. Belemets*

Application of laser interstitial thermal
therapy in the treatment of patients
with euthyroid nodular goiter:
a single-center prospective study 14

Попова В.В., Зак К.П., Тронько М.Д.

Вміст та ультраструктура природних
клітин-кілерів у крові пацієнтів із вперше
виявленим цукровим діабетом 2-го типу 23

V.V. Popova, K.P. Zak, M.D. Tronko

Content and ultrastructure of natural killer cells
in the blood of patients with newly diagnosed
type 2 diabetes mellitus 23

*Кулаєць Н.М., Кулаєць В.М.,
Ткачук-Григорчук О.О., Нищук-Олійник Н.Б.*

Вплив цукрового діабету 2-го типу
на серцеву недостатність зі збереженою
фракцією викиду залежно від наявності
фібриляції передсердь 30

*N.M. Kulaiets, V.M. Kulaiets,
O.O. Tkachuk-Hryhorchuk, N.B. Nyshchuk-Oliinyk*

Impact of type 2 diabetes mellitus
on heart failure with preserved
ejection fraction depending
on the presence of atrial fibrillation 30

Спринчук Н.А., Марушко Ю.В., Маліновська Т.М.

Оцінка функції аденогіпофіза
та рівня греліну у дітей із синдромом
біологічно неактивного гормону росту 37

N.A. Sprynchuk, Yu.V. Marushko, T.M. Malinovska

Assessment of adenohypophysis function
and ghrelin level in children with biologically
inactive growth hormone syndrome 37

<i>Урбанович А.М., Верещинська А.П.</i>	<i>A.M. Urbanovych, A.P. Vereshchynska</i>
Патофізіологічні особливості розвитку дисфункції щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і хронічною хворобою нирок (огляд літератури та власні спостереження) 44	Pathophysiological features of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (a literature review and own observations) 44
<i>Єрохович В.М., Комісаренко Ю.І., Карпенко О.В., Паньків В.І., Кобиляк Н.М., Бобрик М.І., Кириєнко Д.В., Гурська К.С., Капліна А.А., Васюк В.Л.</i>	<i>V.M. Yerokhovych, Y.I. Komisarenko, O.V. Karpenko, V.I. Pankiv, N.M. Kobylak, M.I. Bobryk, D.V. Kyriienko, K.S. Gurska, A.A. Kaplina, V.L. Vasiuk</i>
Оцінка ниркових і серцевих ризиків у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу при використанні нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів 50	Assessment of renal and cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes when using non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists 50
<i>Коваль С.М., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В.</i>	<i>S.M. Koval, M.Yu. Penkova, O.V. Mysnychenko</i>
Зміни характеру перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу — представників цивільного населення після тривалого перебування в зоні бойових дій 57	Changes in the nature of the disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus — representatives of the civilian population after a long stay in the combat zone 57
<i>Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Крицький Т.І., Савченко І.П.</i>	<i>N.V. Pasyechko, L.V. Naumova, T.I. Krytskyy, I.P. Savchenko</i>
Сучасні методи оцінки компенсації цукрового діабету. Вплив безперервного моніторингу глюкози на глікемічний контроль у хворих на цукровий діабет 2-го типу 63	Modern methods for assessing compensation of diabetes mellitus. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes 63
<i>Луцицький Є.В., Луцицький В.Є., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.</i>	<i>E.V. Luchytskyi, V.E. Luchytskyi, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna</i>
Стан еректильної функції у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, через 6 місяців після одужання 69	Erectile function in men with COVID-19 six months after recovery 69

Клінічний випадок

<i>Чернявська І.В., Скрипник Н.В., Паньків В.І.</i>	<i>I.V. Chernyavska, N.V. Skrypnyk, V.I. Pankiv</i>
Тривало не діагностована первинна надниркова недостатність на фоні хвороби Верльгофа. Клінічний випадок 84	Long-diagnosed primary adrenal insufficiency in the setting of Werlhof's disease. A clinical case report 84

Clinical Case

<i>I.V. Chernyavska, N.V. Skrypnyk, V.I. Pankiv</i>	<i>I.V. Chernyavska, N.V. Skrypnyk, V.I. Pankiv</i>
Long-diagnosed primary adrenal insufficiency in the setting of Werlhof's disease. A clinical case report 84	Long-diagnosed primary adrenal insufficiency in the setting of Werlhof's disease. A clinical case report 84

УДК 616.441-006.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1335>

Черенько С.М.

Д.м.н., професор, FEBS/DES, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів (ESES); представник Американського товариства хірургії голови та шиї (AHNS) у Східній Європі; почесний представник України в Азійсько-Тихоокеанському товаристві тиреоїдних хірургів (APTS); керівник центру ендокринної хірургії міжнародної клініки CityDoctor, м. Київ, Україна

Огляд Всесвітнього конгресу з вивчення раку щитоподібної залози 2023 р. (WCTC-2023, Лондон): чи з'явилося світло в кінці тунелю для пацієнтів із занедбаним раком?

У червні 2023 року відбувся черговий Всесвітній конгрес із вивчення тиреоїдного раку (WCTC), який проходив в Лондоні, Велика Британія. Отримавши унікальну нагоду безпосередньо взяти участь у цьому заході вищого гатунку світової ендокринологічної науки, виступити з усними й постерними доповідями, з радістю поділюся своїми враженнями й думками.

Пандемія COVID-19, а потім варварська агресія РФ в Україні відкинули фахову спеціалізовану медичну спільноту нашої країни на декілька років як у зацікавленості «тонкими» медичними знаннями, так і в можливостях використання сучасних діагностичних і лікувальних технологій. Багато іноземних представництв заморозили свою діяльність, виникли перебої з поставками ліків і комплектуючих, деякі генетичні лабораторії припинили відбір проб через неможливість гарантувати логістику та інше.

Водночас у такій галузі ендокринології та ендокринної хірургії, як тиреоїдологія, яка стосується мільйонів українців і сотень лікарів, ще більше посилюється розрив між великою кількістю виявлених (найчастіше незагрозованих) структурних і функціональних порушень щитоподібної залози (ЩЗ), які стають причиною поглиблення тривожних станів пацієнтів, особливо при наполегливому «занепокоєнні» лікарів, і невеликою часткою занедбаних випадків переважно онкологічних тиреоїдних захворювань, які становлять реальну загрозу для здоров'я і життя хворих. Саме на лікування занедбаних випадків раку всіх ендокринних залоз був спрямований останній конгрес Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES-2023, Mainz), а Всесвітній конгрес із тиреоїдного раку (WCTC-23) зосередився пе-

реважно на прогностично несприятливих формах раку щитоподібної залози, які й становлять основну групу летальності при цій нозології.

Конгрес у Лондоні став певною мірою знаковим та епохальним, адже він підвів ризик під 30-річним періодом імплементації генетичних досягнень у практику тиреоїдної онкології. Про це доповів легендарний James Fagin з Нью-Йорка, який є одним з найбільш відомих фахівців у галузі досліджень патогенезу тиреоїдного раку. Так, у 1993 році було відкрито зародкову мутацію Ret-протоонкогена як генетичну причину сімейного медулярного раку — компонента синдрому MEN 2a. Це дало змогу розпочати не тільки сімейний генетичний скринінг хвороби, але й роботи з пошуку специфічних молекулярних інгібіторів канцерогенезу з когорт тирозинкіназ, що завершилися уже через 10 років тримфальною появою першого препарату для лікування метастатичного медулярного раку — вандетанібу.

Так само до 1993 року не було жодних терапевтичних можливостей для лікування радіоїод-нечутливого диференційованого раку щитоподібної залози. У 1993 році після припущення, що канцерогенез пов'язаний з ангіогенезом, було синтезовано моноклональне антитіло проти VEGF-рецептора, який запускає каскад подій, залучених до ангіогенезу. Продовженням цього напрямку

стала розробка мультикіназних інгібіторів, спрямованих на блокаду KDR і VEGF, яка завершилася синтезом дуже ефективних препаратів мотезанібу і ленватинібу; останній зараз схвалений FDA і демонструє дуже обнадійливі результати в редиференціюванні несприятливих форм папілярного і фолікулярного тиреоїдного раку (65 % RR). Так само революційними виявилися дослідження іншого патологічного молекулярного шляху канцерогенезу — MAPK, який пов'язаний із провідною роллю мутації BRAF^{V600E}, що стає тригером не тільки для низькодиференційованого раку щитоподібної залози, але й для абсолютно безнадійного досі анапластичного раку. Після відкриття суттєвої поширеності цієї мутації в анапластичних карциномах з'явився реальний шанс продовжити життя й зробити операбельними випадки анапластичного раку в половини пацієнтів шляхом використання нових препаратів, націлених на цю мутацію, — добрафенібу і траметинібу (особливо в комбінації один з одним).

До 1993 року селекція тиреоїдних вузлів на потенційно злоякісні й доброякісні робилась переважно на підставі скінтиграфії щитоподібної залози з радіоактивним йодом чи технецієм. Згодом була впроваджена система Bethesda для опису знахідок у пункційному матеріалі тиреоїдних вузлів, яка в цьому році зазнала третьої редакції, що вже реально враховує генетичні особливості різновидів раку і спрямовує на поглиблене вивчення молекулярних особливостей пухлин. Так, остання робота міжнародної групи авторів з генетичного профілю 50 734 тиреоїдних пухлин, кваліфікованих за системою Bethesda як III–VI класи, відкриває реальний шлях до персоналізованого лікування завдяки можливості надійного виключення несприятливих за своїм прогнозом новоутворень. Так, випереджаючи свій час, у 1993 році японські вчені на чолі з Y. Ito та A. Miyauchi розпочали безпрецедентний експеримент із заміною невідкладної операції при виявленому маленькому диференційованому раку щитоподібної залози на тривале активне спостереження за пухлиною. На сьогодні вже тисячі пацієнтів знаходяться під таким наглядом, а остання робота A. Miyauchi (2023) свідчить, що у 80 % пацієнтів за 30 років спостереження пухлини не набули ознак агресивної поведінки. Сучасні молекулярно-генетичні можливості можуть ще більш обґрунтовано селекціонувати хворих з маленьким папілярним раком до тривалого спостереження без операції, адже саме маленьким (1–2 см) пухлинам «завдячує» тиреоїдний рак своїм 2,5-кратним зростанням за останні 30 років. І останнім аспектом впливу генетичних досліджень на лікування тиреоїдного раку Джеймс Фагін називає зменшення очікувань щодо ефективності застосування радіоактивного йоду в лікуванні пацієнтів з диференційованими карциномами щитоподібної залози. Адже більшість пухлин, які потребують ад'ювантного радіоізотопного лікування, належать до карцином з відомими мутаціями (BRAF, TERT, p53, PI3K та інших шляхів), а вони, у свою чергу, роблять тиреоїдні клітини такими, що втрачають здатність до накопичення радіоактивного йоду. Тому робиться висновок про необхідність розробки й застосування редиференціюючих препаратів і призначення радіоїоду тільки за об'єктивними

показаннями (принаймні лише для групи високого і проміжного ризику за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, 2015 р.), скорочення випадків повторного застосування ізотопів йоду після відсутності накопичення радіофармпрепарату.

Крім зазначених вище кардинальних відкриттів і розробок, за останні 2 роки відбулися знакові події щодо номенклатури й класифікації пухлинних захворювань щитоподібної залози: насамперед це нова (шоста) редакція Класифікації тиреоїдних неоплазій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (WHO 2022 Classification of Thyroid neoplasms [1, 2]); а також чергова (третья) редакція системи Bethesda щодо визначення результатів цитологічного дослідження пунктів щитоподібної залози (The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [3]), які потребують глибокого осмислення й оцінки із зацікавленими лікарями відповідних напрямків — взірць подібних обговорень був продемонстрований на конгресі. Іншими досягненнями, які мали знайти своє вагомє місце в дискусіях на WCTC-2023, стали оновлені результати клінічних досліджень таргетних протипухлинних препаратів і препаратів для імунотерапії, які випробовувались у лікуванні закладеного раку щитоподібної залози, а також офіційний перелік дозволених (FDA Сполучених Штатів Америки) для використання препаратів цих груп у різних клінічних ситуаціях і різних вікових групах.

Для узагальнення найсучасніших відомостей щодо генетичних передумов, діагностики, стратифікації на групи ризику і таргетної терапії, хірургічного, терапевтичного, радіологічного лікування потенційно летальних форм раку щитоподібної залози організаторами WCTC були залучені провідні генетики, ендокринологи, хірурги, радіологи, патоморфологи, хіміотерапевти з усього світу: від США і Канади до Європи, Японії, Австралії, Китаю, Бразилії, Індії тощо, які формували групи експертів для обговорення різноманітних клінічних випадків після кожного з пленарних засідань.

Основні напрямки роботи WCTC-23 можна згрупувати в такі розділи: «Нові технології в тиреоїдній хірургії та особливості хірургічного лікування тиреоїдного раку», «Молекулярно-генетичні досягнення в розумінні розвитку й прогресування тиреоїдних пухлин та їх вплив на діагностику, прогностичну оцінку та лікування раку щитоподібної залози», «Медулярний рак щитоподібної залози», «Рак щитоподібної залози у дітей», «Портлє-клітинна тиреоїдна карцинома», «Післяопераційне ведення пацієнтів з тиреоїдним раком» та деякі інші.

Оскільки питання класифікації та номенклатури пухлин мають першочергове значення для правильного формулювання діагнозу й відповідних клінічних рішень, почнемо з огляду новинок шостої редакції Класифікації тиреоїдних пухлин ВООЗ 2022 р.

Хоча загальна структура нової класифікації тиреоїдних пухлин і зберігає класичний патологічний стиль — розподіл на доброякісні, неоплазми низького ризику і злоякісні пухлини з відповідною стратифікацією на високодиференційовані, high-grade (зниженого диференціювання), низькодиференційовані й анапластичні (недиференційовані) карциноми з відповідними па-

томорфологічними критеріями для кожної групи, але в текстовому супроводі надається детальна інформація щодо генетичного підґрунтя такого розподілу і стає очевидним, що саме провідна роль тієї чи іншої мутації генів, залучених до тиреоїдного карциногенезу, буде головним критерієм подальших модифікацій номенклатури захворювань щитоподібної залози.

Так, у принциповій схемі (рис. 1) наведено основні типи доброякісних і умовно-доброякісних (з непевним потенціалом малігнізації) пухлин, а групу злоякісних пухлин доповнено новим підтипом низькодиференційованого раку — так званим high-grade диференційованим раком, який зберігає фолікулярну, фолікулярно-папілярну або солідну структуру паренхіми, хоча має застережливі ознаки некрозів і мітозів (понад 5 на 2 мм²) з інвазивними характеристиками. «Традиційний» низькодиференційований рак натомість втрачає типові для папілярного чи фолікулярного раку структурні характеристики та ядерні ознаки.

При цьому класичні папілярні, фолікулярні, оксифільно-клітинні карциноми будуть мати сприятливий прогноз, високоступеневі (high-grade) і низькодиференційовані пухлини — проміжний, а анапластичні пухлини — поганий прогноз щодо тривалого виживання (рис. 2).

Дослідники, які враховують усі зауваження генетиків при обговоренні нової редакції класифікації тиреоїдних пухлин, пропонують одразу розподіляти всі тиреоїдні неоплазії відповідно до основних категорій провідних мутацій карциногенезу. Це було всебічно висвітлено на WCTC-2023. Так, С. Jung і співавт. [2] підкреслили, що розподіл пухлин з фолікулярного епітелію доцільно робити не тільки за ступенем диференціювання, але й за основним типом мутації, що призвела до розвитку раку, а саме мутації типу BRAF^{V600E} або мутації типу RAS. Цей принциповий розподіл дозволяє зазирнути за обрій і передбачити поведінку пухлини в майбутньому, що, безумовно, впливатиме на характер і обсяг лікування. Адже пухлини з BRAF^{V600E} формуватимуть групу папілярного раку (як класичного його варіанта, так і нетипових варіантів з гіршим прогнозом) з переважно лімфогенним метастазуванням, можливим зниженням диференціації через низькодиференційований рак аж до анапластичного. Натомість пухлини з пулу RAS мутацій формують дуже різномірну групу фолікулярних пухлин: від доброякісних фолікулярних аденом до фолікулярних карцином, низькодиференційованих тиреоїдних карцином, анапластичного раку або (за наявності ядерних ознак, притаманних папілярним карциномам) фолікулярних

Основні діагностичні групи ВООЗ-2022 класифікації тиреоїдних неоплазій

Доброякісні утворення	Неоплазії низького ризику	Злоякісні тиреоїдні пухлини	
Вузлове фолікулярне захворювання ЩЗ Фолікулярна аденома ЩЗ Фолікулярна аденома ЩЗ з папілярною архітектурою Онкоцитарна аденома	Неінвазивна фолікулярна пухлина ЩЗ з папілярноподібними ядерними змінами (NIFTP) Фолікулярна тиреоїдна пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності (FT-UMP) Високодиференційована тиреоїдна пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності (WD-UMP) Гіалінізуюча трабекулярна тиреоїдна пухлина (НТТ)	<p>Фолікулярна тиреоїдна карцинома (FTC)</p> <p>MI IAI ШІ</p> <p>Онкоцитарна карцинома ЩЗ (OCA)</p> <p>MI IAI ШІ</p> <p>Диференційована тиреоїдна карцинома високого ступеня злоякісності (DHGTC)</p> <ul style="list-style-type: none"> — папілярний, фолікулярний або солідний ріст; — інвазивні особливості; — будь-яка ядерна цитологія; — принаймні одне з наступного: <ul style="list-style-type: none"> — мітотична кількість ≥ 5/2 мм²; — некроз 	<p>Інвазивний інкапсульований фолікулярний варіант папілярного раку ЩЗ (IEFV-PTC)</p> <p>MI IAI ШІ</p> <p>Папілярна карцинома ЩЗ (PTC) із підтипами</p> <p><i>Підтипи:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — інфільтративно-фолікулярна; — висооклітинна; — стовпчасто-клітинна; — із клітин типу «чобітних цвяхів»; — солідна; — дифузно-склерозуюча; — Warthin-подібна; — онкоцитарна <p>Погано диференційована тиреоїдна карцинома (PDTC)</p> <ul style="list-style-type: none"> — солідний, трабекулярний або інсулярний ріст; — інвазивні особливості; — відсутність ядерних функцій PTC; — принаймні одне з наступного: <ul style="list-style-type: none"> — мітотична кількість ≥ 3/2 мм²; — некроз; — звивисті ядра <p>Анапластична тиреоїдна карцинома (ACA)</p> <ul style="list-style-type: none"> — анапластичні особливості; — недиференційований фенотип

Рисунок 1. Основні діагностичні групи класифікації тиреоїдних неоплазій (ВООЗ, 2022)

Примітки: MI — малоінвазивна форма; IAI — інкапсульована ангіоінвазивна форма; ШІ — широкоінвазивна форма.

варіантів папілярного раку (інкапсульованих, у тому числі NIFTP, або інвазивних). Причому в групі класичних фолікулярних карцином окремо виділяється (вперше!) оксифільно-клітинна карцинома (раніше її називали Гортле-клітинною карциномою). У кожній гілці цього класифікаційного дерева йде розподіл пухлин за ступенем диференціювання (високе (well), низьке (poor) та анпластичні карциноми). Уперше щодо ступеня зниження диференціювання додається нове проміжне поняття high-grade, яке віддзеркалює зниження диференціювання за наявності мітозів і некрозів, але зберігає певну фолікулярну/папілярну морфологічну структуру карциноми.

Такий ускладнений (на перший погляд) розподіл пухлин щитоподібної залози фолікулярного походження знаходить пояснення, коли ми розглянемо можливості ад'ювантної та неоад'ювантної терапії занедбаних тиреоїдних карцином. Адже донедавна лікарі задовольнялися цілком сприятливими результатами хірургічного і радіологічного лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином і складали руки, коли стикалися з низькодиференційованими й анапластичними раками,

коли радикальна хірургія часом є неможливою вже під час встановлення діагнозу, а здатність до накопичення радіоактивного йоду відсутня або різко знижена. Остання група пацієнтів і формувала когорту хворих, приречених на хворобоспецифічну летальність. Зараз, вочевидь, ми стоїмо на порозі нової ери комбінованого лікування і можемо сказати, що бачимо світло в кінці тунелю, який нещодавно здавався безвихідним. Адже таргетні (спрямовані на конкретний тип мутації — драйвера раку) препарати, імунотерапевтичні препарати та препарати, що сприяють редиференціації пухлин, дають можливість суттєвого подовження життя в більшій частині таких пацієнтів.

Стандартна хірургічна операція в пацієнтів з раком щитоподібної залози обговорювалась також у рамках конгресу, але суттєвих новинок не спостерігалось. Подальшого розвитку набули технології інтраопераційного нейромоніторингу гортанних нервів і використання флуоресценції прищитоподібних залоз для їх пошуку і більш гарантованого збереження. Велика оглядова лекція відомого німецького тиреоїдного хірурга з провідної клініки університету імені Мартіна Лютера — Ріка

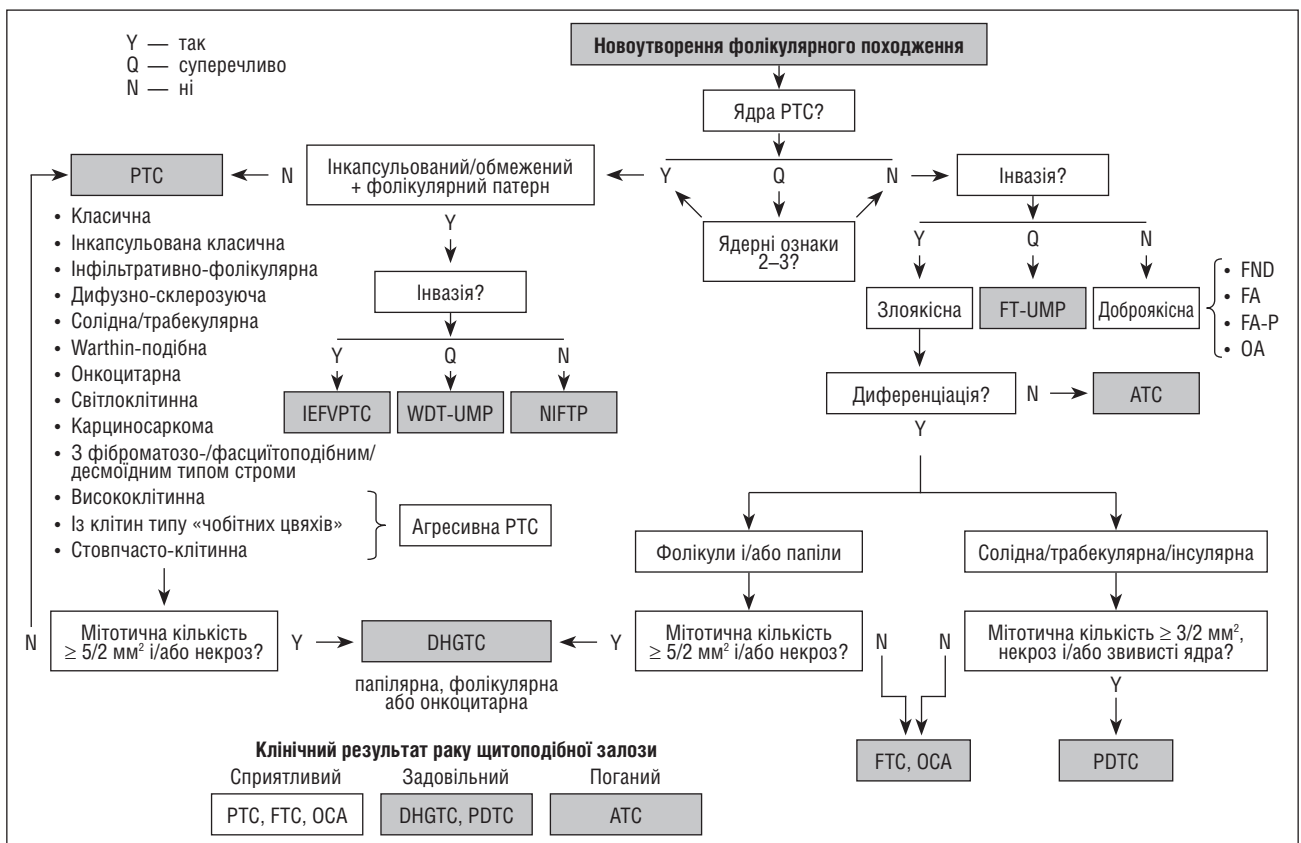


Рисунок 2. Дерево прийняття рішень у диференціальній діагностиці тиреоїдних пухлин, що походять з фолікулярних клітин ЩЗ. Перший крок — визначити, чи мають пухлини ядерні ознаки папілярного раку ЩЗ. Далі пухлини розподіляють за характеристиками типу зростання, гістологічної диференціації, інвазії до капсули або судин, а також за ознаками високого ступеня злоякісності. FND — фолікулярна вузлова хвороба ЩЗ; FA — фолікулярна аденома; FA-P — фолікулярна аденома з папілярною архітектурою; OA — онкоцитарна аденома; FT-UMP — фолікулярна пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності; ІЕFVPT — інвазивний фолікулярний варіант папілярного раку ЩЗ; WDT-UMP — високодиференційована пухлина ЩЗ з невизначеним потенціалом злоякісності; NIFTP — неінвазивна фолікулярна пухлина ЩЗ з папілярноподібними ядерними ознаками; FTC — фолікулярна карцинома ЩЗ; OCA — онкоцитарна карцинома ЩЗ; DHGTC — диференційована пухлина ЩЗ з високим ступенем злоякісності; PDTC — погано диференційована карцинома ЩЗ; ATC — анапластична карцинома ЩЗ

Шнейдера (Rick Schneider) переконливо довела переваги використання нейромоніторингу для зменшення частоти тимчасових і постійних парезів гортані, а також доцільність доповнення періодичного використання стимулів подразнення нижніх і верхніх гортанних нервів (IONM) подовженим моніторингом блукаючого нерва (Continuous Intraoperative Nerve Monitoring — COINM), враховуючи розтягнення поворотного гортанного нерва як основний механізм його травми на протязі прямого ушкодження нерва. Цікавими є відомості щодо частоти використання електронейромоніторингу гортанних нервів у тиреоїдній хірургії в різних країнах: 2/3 — у США, 91 % — у Євросоюзі, 59 % — у Великій Британії та 98 % — у Німеччині. При цьому заявлена частота всіх типів ушкоджень гортанних нервів у багатоцентрових дослідженнях і систематизованій європейській базі даних Eurostine дорівнює 4,9 % у Британії, 3,6 % — у Німеччині при доброякісних захворюваннях, 5,7–6,8 % — у США, 0,9–3,1 % — у Західній Європі (розмах показників у всіх випадках відбиває вірогідне зменшення частоти парезу гортані в разі використання нейромоніторингу). Безперервний (подовжений) нейромоніторинг (з розміщенням електроду на п. vagus) користується меншою популярністю, ніж періодичний імпульсний (подразнення самих гортанних нервів у рані) — 82 % проти 17 % у Німеччині. Такі великі за обсягом (багато десятків тисяч пацієнтів в аналізі) дослідження зі статистично вірогідними результатами мають покласти кінець суперечкам щодо корисності нейромоніторингу в тиреоїдній і паратиреоїдній хірургії.

Іншим напрямком зменшення рівня ускладнень у тиреоїдній хірургії є використання методики спонтанної чи ампліфікованої (внутрішньовенним введенням розчину зеленого індоціану) флуоресценції прищито-подібних залоз. Ця технологія більш нова (менше за 10 років), ніж нейромоніторинг, і ще не знайшла стільки ж прибічників. Частота її використання також значно менша — не більше ніж 5–10 % хірургів. За даними ключового запрошеного лектора — французького дослідника Fares Benmiloud з Марселя, методика вірогідно має більшу користь для молодих хірургів і не приносить додаткового зиску досвідченим хірургам (понад 5 років досвіду). Багатоцентрові дослідження показали більшу кількість виявлених прищитоподібних залоз під час операцій з використанням детекції флуоресцентного випромінювання порівняно з «голим оком», вірогідно меншу частку пацієнтів з післяопераційною гіпокальціємією на перший післяопераційний день після тотальної тиреоїдектомії. Водночас різниця в частоті зниження паратиреоїдної функції (відсоток пацієнтів зі зниженням рівнем паратгормону) несуттєва, за винятком підгрупи хворих, яким тиреоїдектомію доповнювали центральною дисекцією ший.

Набагато більше уваги на конгресі приділялось хірургічному лікуванню занедбаних випадків тиреоїдного раку. Адже саме ці випадки карцином стають причиною смерті пацієнтів у 95 % випадків. Стрижнвою ідеєю хірургії раку щитоподібної залози залишається проведення R0-резекції пухлини (тобто видалення раку в межах здорових тканин) і водночас збереження високої якості життя, враховуючи мож-

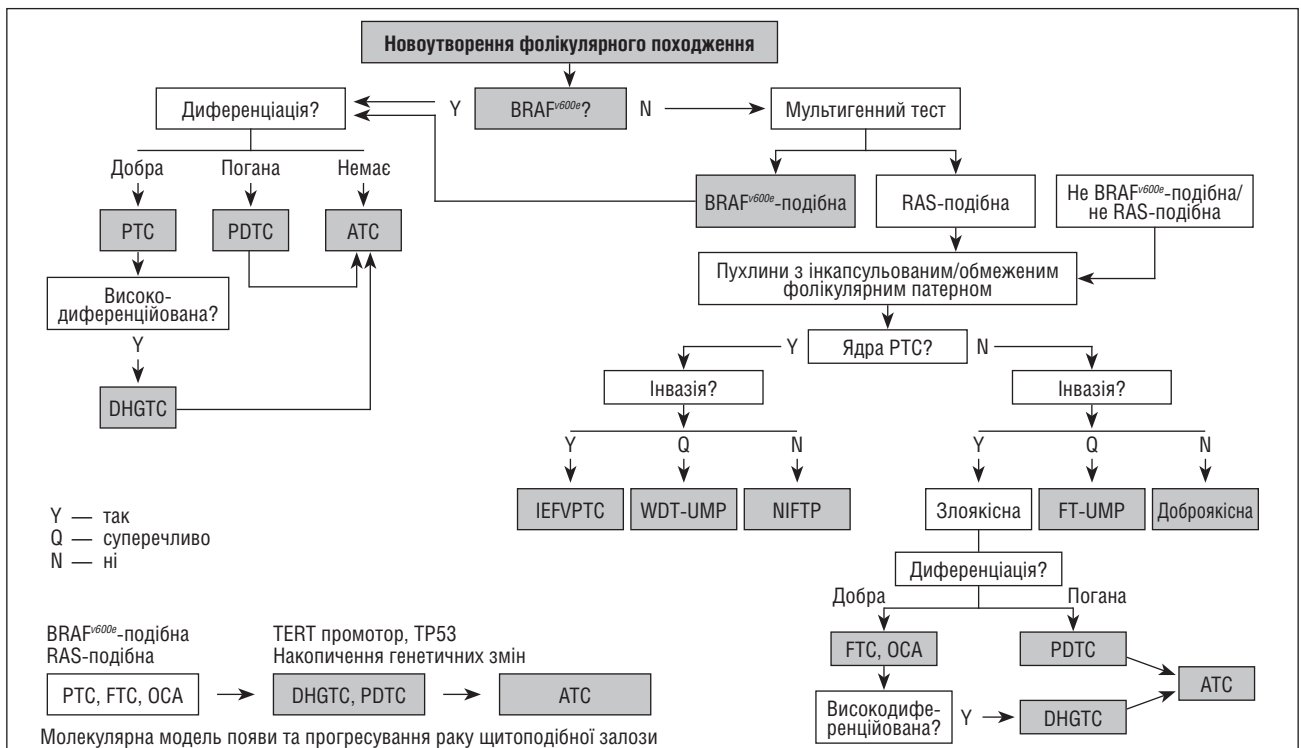


Рисунок 3. Орієнтований на провідну мутацію принцип класифікації тиреоїдних пухлин: молекулярна модель ініціації та прогресування раку ЩЗ. BRAF^{600e} — мутація BRAF; RAS-подібна — подібна до RAS мутація; TERT-промотор, TP53 — мутації, що призводять до подальшої дедиференціації; high-grade — високий ступінь злоякісності зі збереженням тканинної диференціації пухлини

ливість досягнення тривалого виживання навіть у випадках місцевопоширених і метастатичних тиреоїдних карцином. Якщо в питанні збереження якості життя на першому місці стоять особливості техніки операції зі збереженням або реконструкцією гортанних нервів, використання інтраопераційного нейромоніторингу і технологій візуалізації та щадного ставлення до прищитоподібних залоз, то саме глобальне питання можливості виконання радикальної операції з видалення місцевопоширеної інвазивної пухлини завжди впиралося в неможливість виконання операції через проростання життєво важливих органів і структур ший вже під час діагностування агресивних випадків раку. Це стосувалось насамперед агресивного диференційованого раку, низькодиференційованого та анапластичного раку і медулярного місцевопоширеного раку щитоподібної залози.

Новим словом у подоланні цих хірургічних перешкод стала низка доповідей на конгресі, які демонстрували можливості сучасних таргетних препаратів у трансформації первинно неоперабельних пухлин у відносно операбельні шляхом проведення 3–6-місячних курсів неоад'ювантної терапії.

Вражаючі знімки комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії до і після такого лікування перевернули уявлення щодо фатальності більшості випадків занедбаного тиреоїдного раку (рис. 4).

Перелік препаратів для застосування як неоад'ювантної терапії вже вийшов за рамки тільки клінічних випробувань, багато з них офіційно схвалені FDA Сполучених Штатів Америки. Крім уже відомих, переважно антиангіогенних, препаратів для лікування метастатичного і місцевопоширеного диференційованого раку (сорафеніб) і медулярного раку (вандетаніб, кабозантиніб) з'явилися препарати, спрямовані на конкретні молекулярно-генетичні шляхи канцерогенезу.

Так, для подолання йод-резистентності та редиференціювання агресивних форм папілярного і фолікулярного раку запропонований ленватиніб з 65 % позитивної реакції на терапію. Для неоад'ювантної терапії BRAF-мутованого анапластичного раку з успіхом (RR = 56 %) використовується комбінація добрафенібу і траметинібу. Для диференційованих пухлин, що несуть злиття генів NTRK, пропонується ларотректиніб (RR = 86 %), а для пухлин, що несуть RET-fusion гени, — селперкатиніб і пралсетиніб (RR = 79 % і RR = 89 %, що є дуже високими показниками відповіді на лікування). Останні два препарати з трохи меншою ефективністю (71–73 % RR) допомагають подолати неоперабельність також і для спорадичних форм медулярного раку щитоподібної залози, які несуть соматичні мутації RET-протоонкогену (таке трапляється в 60–65 % випадків). Отже, після 3–6-місячного курсу терапії в більшості пацієнтів з'являється шанс бути радикально прооперованими з приводу місцевопоширених форм тиреоїдного раку, що, у свою чергу, подовжує тривалість виживання до 3–5–10 років залежно від форми пухлини.

Питання тривалої виживаності було ключовим в оцінці сучасних підходів до лікування диференційованого раку щитоподібної залози в пацієнтів дитячого віку.

Так, найбільш авторитетний у світі онкологічний центр MD Anderson Cancer Center подав своє бачення сучасного лікування раку щитоподібної залози в дітей, яке ґрунтується на 60-річних спостереженнях за пролікованими пацієнтами, нових даних щодо генетичних особливостей канцерогенезу в дітей, а також нових можливостях таргетної терапії. Головний меседж доповіді Steven Wagnespak — «діти — це не малі дорослі» і «головне — не нашкодити», тому що диференційований тиреоїдний рак у дітей є більш агресивним у питанні розміру, частоти місцевих і віддалених метастазів, але в той же час є прогностично в десять

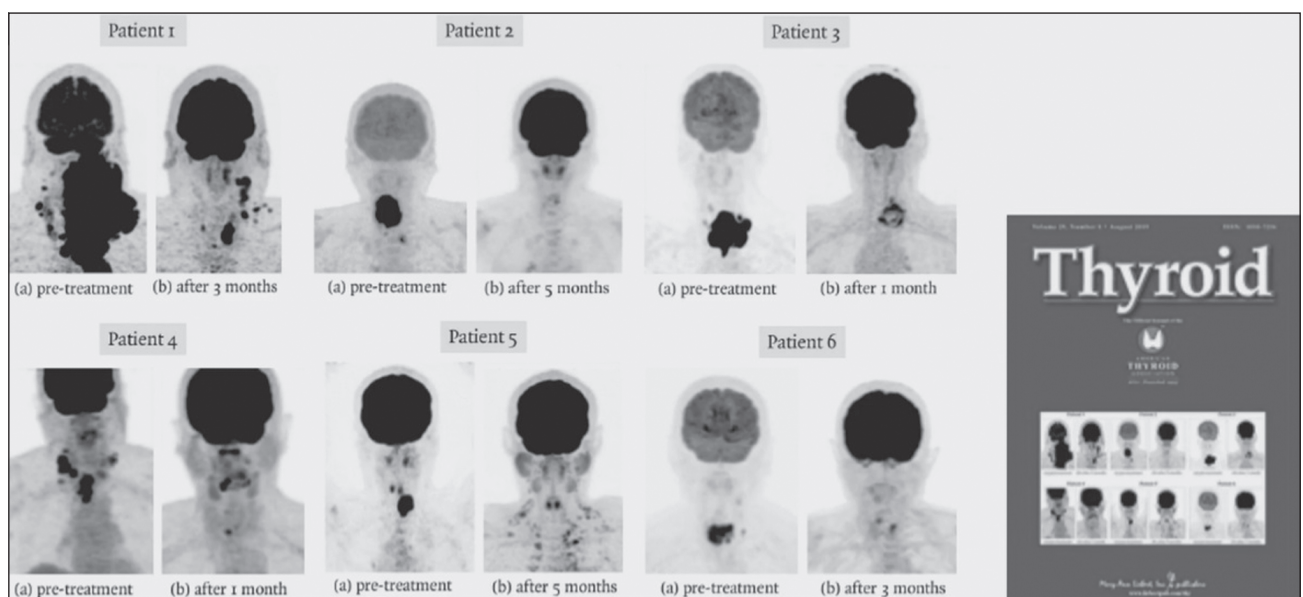


Рисунок 4. Результати неоад'ювантної терапії пацієнтів з анапластичним BRAF-мутованим раком щитоподібної залози, які демонструють можливість досягнення стану операбельності при застосуванні таргетних препаратів

Таблиця 1. 2023 Bethesda система звітності про тиреоїдну цитопатологію в педіатричних пацієнтах із прикладним ризиком малігнізації (ROM) і можливими рекомендаціями щодо лікування

Діагностична категорія	ROM, середнє (діапазон), %	Рекомендації щодо можливого лікування
Недіагностична (неінформативна)	14 (0–33)	Повторна біопсія під сонографічним контролем
Доброякісна	6 (0–27)	Клінічне та ультразвукове спостереження
Атипія невизначеної значимості	28 (11–54)	Повторна біопсія або хірургічне видалення пухлини
Фолікулярна неоплазія (пухлина), включно з онкоцитарною пухлиною	50 (28–100)	Хірургічна операція
Підозра на злякисність	81 (40–100)	Хірургічна операція
Злякисна пухлина	98 (86–100)	Хірургічна операція

Таблиця 2. 2023 Bethesda система звітності про тиреоїдну цитопатологію (у дорослих) з прикладним ризиком малігнізації (ROM) і можливими рекомендаціями щодо ведення пацієнтів

Діагностична категорія	ROM, середнє (діапазон), %	Звичайна тактика ведення
Недіагностична (неінформативна)	13 (5–20)	Повторна біопсія під сонографічним контролем
Доброякісна	4 (2–7)	Клінічне та ультразвукове спостереження
Атипія невизначеної значимості	22 (13–30)	Повторна біопсія, молекулярне тестування, діагностична лобектомія або спостереження
Фолікулярна неоплазія (пухлина), включно з онкоцитарною пухлиною	30 (23–34)	Молекулярне тестування, діагностична лобектомія
Підозра на злякисність	74 (67–83)	Молекулярне тестування, діагностична лобектомія або тиреоїдектомія
Злякисна пухлина	97 (97–100)	Лобектомія або тиреоїдектомія

разів більш сприятливим (55 років проти 5 років в оцінці хворобоспецифічного виживання — DSS). Тобто важко поліпшити і так чудові віддалені результати лікування!

Водночас багато спостережень щодо розвитку вторинних злякисних пухлин після опромінення шиї, повторних курсів радіоїодтерапії та фіброзу легень після наполегливого радіологічного лікування метастатичного тиреоїдного раку мають зараз стримувати лікарів від надмірного застосування радіоактивного йоду і стимулювати до пошуку можливостей використання таргетної антикіназної терапії, деякі препарати якої вже дозволені для дітей від 6 років. Молекулярно-генетичні дослідження в цій віковій категорії пацієнтів вказують на переважання злиття генів (переважно RET/NTRK fusion) над окремими тригерними мутаціями, особливо серед пухлин з віддаленими метастазами, серед яких на частку RET/NTRK fusion припадає 81 %, а BRAF — тільки 12 %. Ці особливості можуть допомогти обрати вірний таргетний препарат для занедбаних прогресуючих випадків.

Більш активне хірургічне ставлення до підозрілих тиреоїдних вузлів у дітей (враховуючи більшу частоту раку серед них і його більшу агресивність) знайшло своє відображення і в новій редакції системи Bethesda щодо визначення результатів цитологічного дослідження пунктів щитоподібної залози (The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), де вперше цитологічна діагностика тиреоїдних вузлів і відповід-

ний для кожної з шести категорій результатів ризик злякисності зазначені окремо для педіатричної групи пацієнтів (табл. 1).

Можна побачити, що порівняно із загальними рекомендаціями (для дорослих) для кожної з діагностичних категорій системи Bethesda-2023 для дітей менш актуальне молекулярно-генетичне дослідження пунктів, зате більшим є ризик злякисності та, відповідно, є наполегливішими рекомендації щодо хірургічного лікування (табл. 2).

Окреме місце в дискусіях на конгресі посіли питання онкоцитоклітинного раку щитоподібної залози, який тільки в останній редакції класифікації тиреоїдних пухлин BOOЗ 2022 року набув вірної назви після сторічної плутанини в термінології (Гюртле-клітинна, ашкеназі-клітинна, оксіфільно-клітинна пухлина). Цей різновид пухлини з фолікулярного епітелію щитоподібної залози, хоч і не є частим варіантом (4 % всіх раків), заслуговує на особливу увагу через високу ймовірність (25 %) віддалених метастазів і знижену здатність до накопичення радіоактивного йоду. Третина всіх онкоцитарних вузлів є злякисними. Фолікулярні онкоцитарні раки з широкою інвазією мають найгірший прогноз серед усіх фолікулярних пухлин. Найвищу ефективність у візуальній діагностиці демонструє ПЕТ-КТ з ¹⁸F-флуородезоксиглюкозою. Пункційна біопсія та сонографічна діагностика мають малу інформативність. У лікуванні прогностично важливим є повне видалення пухлини. Лікування радіоактивним йодом не покращує

виживання, зате застосування нових таргетних препаратів (ленватиніб, сорафеніб) демонструє обнадійливі результати в клінічних випробуваннях.

Організатори конгресу не могли оминати й таку су-перечливу тему, як високочастотна радіоабляція (та інші малоінвазивні технології деструкції пухлин і вузлів, які проводяться під сонографічним контролем) доброякісних і злоякісних утворень щитоподібної залози, яка за останні роки набула широкого вжитку й потребує чіткого визначення показань і протипоказань. Міжнародний (за участю восьми найбільших профільних асоціацій світу) принциповий консенсус із цього питання був прийнятий у 2022 році [4].

Не піддаючи сумніву численні повідомлення з усього світу щодо успішної деструкції доброякісних і злоякісних вогнищевих уражень щитоподібної залози та лімфовузлів шиї, автори консенсусу застерігають від поширеного й безконтрольного використання цих технологій у практиці лікування тиреоїдних новоутворень, за винятком гіперфункціональних тиреоїдних вузлів (токсичних аденом), коли ризик малігнізації мінімальний. Натомість в інших випадках методика малоінвазивної деструкції може бути застосована тільки при неможливості виконати хірургічну операцію (через тяжкість загального стану, високі ризики тощо) або при відмові пацієнта і після обговорення випадку на мультидисциплінарній онкологічній комісії в потужних науково-дослідних клінічних закладах.

Останні сесії конгресу були присвячені співпраці WCTC і NCCN (National Comprehensive Cancer Network) — найвідомішої організації (США) з розробки настанов з лікування всіх різновидів раку, якими користуються всі фахівці світу. У цьому році за участю провідних вчених, залучених до WCTC-2023, розроблено стратифікований підхід до рекомендацій з лікування раку щитоподібної залози (NCCN 4.2023 Thyroid Cancer), який врахував економічні й соціальні можливості країн з різним рівнем розвитку. Такі рекомендації (у їх розробці безпосередню участь уперше взяв фахівець з України — проф. С.М. Черенько) сприятимуть кращій імплементації нових досягнень у діагностиці й лікуванні тиреоїдного раку, визначать найголовніші заходи та такі, які можна замінити альтернативними методами.

Загалом Всесвітній конгрес із тиреоїдного раку (WCTC-2023) у Лондоні продемонстрував найвищий рівень залучення міжнародних фахівців різного профілю, високу зацікавленість аудиторії з усіх куточків світу, показав справжні досягнення сучасної медичної науки й горизонти наших очікувань у лікуванні раку щитоподібної залози.

Хочеться вірити, що для українських колег ця нова інформація буде корисною та спонукатиме до подальшого професійного вдосконалення попри всі виклики нашого сьогодення.

Список літератури

1. Juhlin C., Mete O., Baloch Z.W. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr. Relat. Cancer*. 2022 Dec 22. 30(2). e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. PMID: 36445235.
2. Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022 Oct. 37(5). 703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36193717; PMCID: PMC9633223.
3. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B., Schmitt F.C., Vielh P., VanderLaan P.A. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep. 33(9). 1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37427847.
4. Orloff L.A., Noel J.E., Stack B.C. Jr, Russell M.D., Angelos P., Baek J.H., Brumund K.T. et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck*. 2022 Mar. 44(3). 633-660. doi: 10.1002/hed.26960. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34939714.

Отримано/Received 07.10.2023

Рецензовано/Revised 17.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2023 ■

УДК 616.441-006:615.849.19+615.832

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1336>

Товкай О.А., Паламарчук В.О., Козачук Є.С., Стоцька Л.В., Белемець Н.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

Застосування лазерної інтерстиційної термотерапії в лікуванні пацієнтів з еутиреоїдною формою вузлового зоба: моноцентрове проспективне дослідження

Резюме. Актуальність. Лазерна інтерстиційна термотерапія (ЛІТТ) є одним з найбільш ефективних та економічно виправданих методів першої лінії лікування пацієнтів з компресійним синдромом, значним косметичним дефектом та хворих, які категорично відмовляються від операції, або у випадку наявності протипоказань до її виконання. **Мета роботи:** проаналізувати безпосередні результати застосування ЛІТТ у пацієнтів з вузловим еутиреоїдним зобом. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати застосування ЛІТТ у 20 пацієнтів з еутиреоїдною формою вузлового зоба, цитологічним висновком — категорія 2 за Bethesda та солідною ехоструктурою у період 2021–2023 рр. Середній об'єм вузлів становив 0,67 (0,16; 1,39) см³. Використовували медичний GaAlAs діодний лазер VELAS II-30F. Відповідь вузла класифікували так: позитивний ефект — VRR \geq 70 %; відсутній ефект — VRR 69–0 %, негативний ефект — VRR \leq 0 %. Загальний термін спостереження становив від 1 до 24 місяців. **Результати.** Лінійний регресійний аналіз виявив, що зменшення остаточного об'єму після першого сеансу (0,37 (0,06; 0,9) см³) вірогідно залежить від початкового (0,67 (0,16; 1,39) см³), $R^2 = 0,955$, $p < 0,001$. Позитивний ефект спостерігали лише у вузлах розмірами до 1,0 см³ (у середньому — 0,16 (0,085; 0,31) см³). Статистично значимого кореляційного зв'язку між ступенем ефекту та початковим об'ємом вузлів після першого сеансу не виявлено ($r = -0,163$, $p = 0,49$). Лінійний регресійний аналіз не показав наявності вірогідного зв'язку між остаточним об'ємом вузлів, остаточним VRR та характеристиками лазерного випромінювання ($p > 0,05$). Остаточний об'єм вузлів після другого сеансу був статистично значимо меншим порівняно з початковим ($p = 0,007$) та остаточним після першого сеансу ($p = 0,028$). Не встановлено статистично значимої різниці між частотою ефектів у пацієнтів, яким виконано тільки один сеанс ЛІТТ, та у пацієнтів після двох сеансів, $\chi^2 = 2,14$, $p = 0,34$. Лінійний регресійний аналіз не показав наявності вірогідного причинно-наслідкового зв'язку між цими показниками ($R^2 = 0,27$, $p = 0,12$). **Висновки.** Лазерна інтерстиційна термотерапія є безпечним методом органозберігаючого лікування пацієнтів з еутиреоїдною формою вузлового зоба, що можна виконувати в амбулаторних умовах та який не призводить до порушення функції щитоподібної залози. Найбільш ефективним є застосування ЛІТТ при вузлах об'ємом до 1,0 см³. Застосування ЛІТТ на вузлах більше ніж 1,0 см³ не відповідає критеріям «технічного» успіху, але це не свідчить про загальну неефективність методу в цілому, оскільки об'єм вибірки був недостатнім. Для вищої валідності слід провести дослідження на більшій вибірці пацієнтів, що дозволить вірогідно оцінити ефективність методу та визначити чіткі критерії відбору пацієнтів для виконання цього втручання. Дослідження триває.

Ключові слова: щитоподібна залоза; вузловий еутиреоїдний зоб; лікування; лазерна інтерстиційна термотерапія

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

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

Для кореспонденції: Козачук Єлизавета Сергіївна, кандидат медичних наук, доцент, вчений секретар, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Кловський узвіз, 13-А, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: kozachukyelyzaveta@gmail.com

For correspondence: Yelyzaveta Kozachuk, Ph.D., Associate Professor, Scientific Secretary, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, 13-A Klovsky descent, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: kozachukyelyzaveta@gmail.com

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

Вступ

Вузол щитоподібної залози (ЩЗ) — це відмежоване утворення, яке радіологічно відрізняється від оточуючої тиреоїдної паренхіми [1]. Вузлове ураження є однією з найчастіших ендокринних патологій, що діагностується у від 19 до 68 % пацієнтів з тиреоїдними ендокринопатіями [2, 3]. Більшість вузлів ЩЗ є доброякісними [4].

Основними підходами у менеджменті доброякісних вузлів ЩЗ є тактика активного спостереження (нехірургічний підхід) та оперативне лікування (хірургічний підхід) [3, 5, 6]. Однак ці лікувальні опції мають значні недоліки. Зокрема, хірургічне втручання пов'язане з ризиком післяопераційних ускладнень, особливо тих, що стосуються пошкодження гортанних нервів, та розвитком післяопераційного гіпотиреозу (більше ніж у 80 %) з подальшою інвалідизацією пацієнтів та необхідністю довільної замісної гормональної терапії. Крім того, слід брати до уваги анестезіологічні ризики, що асоціюються з наявністю тяжкої соматичної патології, і згоду пацієнта на його проведення, адже деякі пацієнти категорично відмовляються від хірургічного втручання [6, 7].

За тактики активного спостереження існує ризик прогресування захворювання, малігнізації вузлів, і цей варіант іноді погано сприймається деякими пацієнтами [6].

З огляду на вищевказані недоліки стандартної тактики надання допомоги були створені та впроваджені в клінічну тиреоїдологію мініінвазивні методи локальної абляції вузлових утворень. Ефективність та безпека застосування цих методів доведені численними експериментальними та клінічними дослідженнями, що сприяло включенню малоінвазивних методик до міжнародних стандартів [8, 9].

Зокрема, Європейське товариство з вивчення тиреоїдної патології ще з 2020 року рекомендує методи локальної абляції як лікувальну опцію для доброякісних вузлів. Найбільш ефективними та економічно виправданими методами в даному випадку є радіочастотна абляція, лазерна інтерстиційна термотерапія (ЛІТТ), мікрохвильова абляція, склеротерапія етаноловим спиртом. При цьому ЛІТТ рекомендується як перша лінія лікування пацієнтів з компресійним синдромом, значним косметичним дефектом та хворих, які категорично відмовляються від операції, або у випадку наявності протипоказань до її виконання [6, 8].

Успішний міжнародний та вітчизняний клінічний досвід застосування ЛІТТ спонукав нас до впровадження цього методу в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. Перші результати застосування подано у даній статті.

Мета роботи: проаналізувати безпосередні результати застосування ЛІТТ у пацієнтів з вузловим еутиреоїдним зобом.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження — проспективне когортне однокентрове дослідження. У період з 2021 по 2023 р. на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України ЛІТТ виконано 33 пацієнтам з доброякісними вузлами ЩЗ.

кринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України ЛІТТ виконано 33 пацієнтам з доброякісними вузлами ЩЗ.

Критерії включення у дослідження: вузловий зоб, еутиреоїдна форма, категорія 2 за Bethesda, солідна ехоструктура вузла, наявність безпечного доступу для виконання пункції та встановлення світлопровідника, згода пацієнта або опікуна на лікування та подальший амбулаторний моніторинг. Солідними вважали вузли без кістозного компонента або з наявністю кістозного компонента, що займає ≤ 10 % від загального об'єму вузла [10, 11].

У дослідження не включали пацієнтів з багатовузловим зобом (кількість вузлів більше ніж 3), при безпосередньому приляганні вузла до магістральних судин ший, трахеї та стравоходу, за наявності психічних розладів, що спричиняють неідеальність пацієнта, а також у разі відсутності безпечного доступу для пункції.

Критерії виключення: відмова пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому етапі, поява нових вузлів протягом курсу лікування та амбулаторного спостереження.

Із аналізу результатів дослідження було виключено 13/33 (39,4 %) пацієнтів. Основною причиною виключення 12 пацієнтів була їх неявка для проведення контрольних оглядів, що зумовлено спочатку пандемією COVID-19, а розпочинаючи з 24 лютого 2022 року — воєнним станом в Україні. У двох первинних пацієнтів термін контрольного огляду ще не настав. Одному пацієнту вирішено провести етанолову абляцію вузлового утворення ЩЗ. Таким чином, у статті подані результати лікування 20 пацієнтів, середній вік яких становив 35,0 (20,5; 42,75) року і серед яких переважали жінки — 95 % (n = 19).

У пацієнтів з вузловим еутиреоїдним зобом рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у середньому становив 1,82 (1,40; 2,24) мкМО/мл (референсні значення 0,3–4,5 мкМО/мл). ТТГ визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Access (Beckman Coulter, USA).

За результатами цитологічного дослідження аспірату, отриманого при тонкоігловій аспіраційній пункційній біопсії (ТАПБ), у всіх пацієнтів цитологічний висновок відповідав II категорії за TBSRTC (2017) [12, 13].

Додатково виконували імуноцитохімічне дослідження з визначення активності дипептидил-амінопептидази IV (DAP IV) як маркера малігнізації для прогнозування виявлення папілярного раку щитоподібної залози. Визначення активності DAP IV здійснювали за допомогою цитохімічного методу з попередньою фіксацією і забарвленням аспіраційного матеріалу за методикою Y. Aratake et al. [14].

Об'єм вузлів був у межах від 0,004 до 6,40 см³, що відповідно до критеріїв стандартизації досліджень з вивчення ефективності ЛІТТ класифікують як «малі» (до 10 см³) [13]. Об'єм вузла визначали за допомогою програмного забезпечення апарата ультразвукового дослідження (УЗД). За ультразвуковими характеристиками переважали гіпоехогенні (n = 14, 70,0 %), округлої форми (n = 14, 70,0 %), з чіткими контурами (n = 15, 75,0 %) вузли. У жодного пацієнта не виявлено мікрокальцинатів.

УЗД виконували за допомогою лінійного датчика 10 МГц на ультразвуковому апараті MX-7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., China).

Узагальнена характеристика пацієнтів та вузлів ЩЗ наведена у табл. 1.

Рішення про виконання ЛІТТ ґрунтувалося на результатах передопераційного обстеження, наявності тенденції до збільшення розміру вузла на $\geq 2,0$ мм/рік, побажань пацієнта (категорична відмова від тактики активного спостереження та/або хірургічного лікування), наявності протипоказань до хірургічного лікування.

Протокол втручання. Лазерну інтерстиційну термотерапію вузлів ЩЗ виконували в амбулаторних умовах без знеболювання під контролем ультразвукового датчика частотою 10 МГц. Використовували медичний GaAlAs

діодний лазер VELAS II-30F (офіційно сертифікований в Україні). Лазерний світловод вводили до нижнього полюсу вузлового утворення з однієї точки через пункційну голку G18. Для якнайбільшої обробки вузла під час втручання застосовували методику pull-back. Режим випромінювання — безперервний. Довжина хвилі — 1064 нм.

Основні характеристики лазерного випромінювання під час виконання ЛІТТ наведено в табл. 2.

Питома енергію розраховували за формулою:

$$E_{\text{пит}} = E/V,$$

де $E_{\text{пит}}$ — питома енергія випромінювання лазера на 1 см^3 вузла (Дж/см³), E — фактична енергія, що надана у вузол під час сеансу (Дж), V — об'єм вузла (см³).

Таблиця 1. Узагальнена характеристика пацієнтів та вузлів щитоподібної залози

Показник	Значення	Мін.	Макс.
Вік, років*	35,0 (20,50; 42,75)	12	62
Стать, n (%): — жін. — чол.	19 (95,0) 1 (5,0)	—	—
Ультразвукові характеристики			
Ехогенність, n (%): — гіпо — ізо	14 (70,0) 6 (30,0)	—	—
Структура, n (%): — солідний вузол	20 (100,0)	—	—
Форма, n (%): — правильна — неправильна — округла	2 (10,0) 4 (20,0) 14 (70,0)	—	—
Межі, n (%): — чіткі — нечіткі	15 (75,0) 5 (25,0)	—	—
V0, см ³ *	0,67 (0,16; 1,39)	0,004	6,40
Vв/Vч, %*	10,60 (3,10; 21,45)	0,00	35,20
Лабораторні показники			
ТТГ, мкМО/мл*	1,82 (1,40; 2,24)	0,59	4,09
Цитологічне дослідження			
TBSRTC II, n (%)	20 (100,00)	—	—
DAP IV, n (%) — 0 — 1	18 (94,7) 1 (5,3)	—	—

Примітки: * — середнє значення представлено Me (QI; QIII); V0 — початковий об'єм вузла; Vв/Vч — співвідношення об'єму вузла та об'єму частки щитоподібної залози; ТТГ — тиреотропний гормон; TBSRTC — The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; DAP IV — дипептидил-амінопептидаза IV.

Таблиця 2. Узагальнення показників лазерного випромінювання під час виконання ЛІТТ

Показник	Перший сеанс (n = 20)		Другий сеанс (n = 10)		Третій сеанс (n = 1)		p-value
	Me (QI; QIII)	Min-Max	Me (QI; QIII)	Min-Max	Me (QI; QIII)	Min-Max	
P, Вт	3,4 (3,4; 3,4)	3,0–3,6	3,4 (3,38; 3,4)	3,3–3,5	3,4	3,4	1,0
E, Дж	642,8 (459,0; 866,3)	306,0–1424,0	488,5 (203,0; 731,0)	88,0–1037,0	565,0	565,0	0,37
$E_{\text{пит}}$, Дж/см ³	1197,5 (423,10; 6207,5)	109,0–110500,0	911,1 (316,3; 9810,4)	42,0–12733,0	991,20	991,2	0,37

Примітки: порівняння здійснювали за допомогою критерію Фрідмана для пов'язаних вибірок; P — потужність; E — енергія; $E_{\text{пит}}$ — питома енергія; Me (QI; QIII) — медіана (25 %; 75 %).

Статистично значимої різниці за показниками потужності, енергії та питомої енергії залежно від сеансу не виявлено ($p > 0,05$).

Усього виконано 31 сеанс ЛІТТ: у середньому 1,5 (1,00; 2,00); мін. — 1, макс. — 3.

Один сеанс ЛІТТ виконали 10 (50,0 %) пацієнтам, 2 сеанси — 9 (45,0 %) і 3 — одному (5,0 %).

Враховуючи те, що третій сеанс було виконано лише одному пацієнту за умов проведення лише одного контрольного огляду, результати оцінювали лише за два сеанси.

Рішення про кількість сеансів приймали на основі передопераційного (початкового) об'єму пухлинного вузла (V_0 , cm^3), відповіді вузла на попередній сеанс — коефіцієнт зменшення об'єму (volume-reduction rate (VRR) та результатів цитологічного дослідження аспірату при контрольній ТАПБ.

Volume-reduction rate розраховували за формулою:

$$VRR = \frac{V_0 - V_n}{V_0} \times 100 \%,$$

де VRR (volume-reduction rate) — коефіцієнт зменшення об'єму (%), V_0 — початковий об'єм вузла, cm^3 , V_n — об'єм вузла після сеансу, cm^3 [12].

Терміни виконання повторних сеансів: другий сеанс ($n = 9$) — 5,0 (1,5; 12,0) міс., мін. — 1, макс. — 20 міс.; третій сеанс ($n = 1$) після першого сеансу — 16 міс., після другого сеансу — 5,0 міс.

Загальний термін спостереження становив від 1 до 24 місяців.

Первинні кінцеві точки дослідження:

1. Відповідь вузла на попередню ЛІТТ: динаміка об'єму вузлів, коефіцієнта зменшення об'єму.
2. Результати цитологічного дослідження аспірату при контрольній ТАПБ.

Відповідно до власного досвіду, відповідь вузла класифікували так: позитивний ефект — $VRR \geq 70 \%$; відсутній ефект — $VRR 69-0 \%$, негативний ефект — $VRR \leq 0 \%$.

Вторинні кінцеві точки дослідження:

1. Специфічні ускладнення.
2. Вираженість больового синдрому під час втручання за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).
3. Рівні ТТГ до лікування та в контрольні терміни.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення SPSS version 25.0 (IBM, USA) та MedStat v.5.2 (Україна). Використовували непараметричні методи статистичного аналізу, враховуючи малий об'єм вибірки. Середні значення представлені медіаною з 25 % та 75 % — Me (QI; QII). Для порівняння середніх значень пов'язаних вибірок використовували коефіцієнт Фрідмана для множинних порівнянь та критерій Вілкоксона для порівняння двох вибірок. Частки порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Кореляційний зв'язок визначали за допомогою коефіцієнтів кореляції Спірмена, Крамера. Статистично значимим результат вважали при $p < 0,05$.

Дизайн дослідження розглянуто та затверджено на засіданні комісії з питань етики при Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, тран-

сплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 30 від 29.08.2022 р.).

Дослідження проведено у рамках НДР «Застосування та вдосконалення малоінвазивних методів лікування новоутворень щитоподібної залози BSRTS 2-4» (номер ДР 0123U100394), що фінансується за рахунок держбюджету МОЗ України.

Результати

Після першого сеансу виконано від одного до чотирьох контрольних оглядів хворих. Терміни виконання контрольних оглядів у середньому становили: перший контроль ($n = 20$) — 2,0 (1,0; 2,75) міс., мін. — 1,0 міс., макс. — 4 міс.; другий контроль ($n = 10$) — 5,50 (3,75; 11,00) міс., мін. — 3 міс., макс. — 12,0 міс.; третій контроль ($n = 4$) — 7,5 (5,25; 9,75) міс., мін. — 5,0 міс., макс. — 10,0 міс.; четвертий контроль ($n = 3$) — 13,0 (8,0; —) міс., мін. — 8,0, макс. — 13,0 міс.

При порівняльному аналізі динаміки об'єму вузлів у контрольні терміни після першого сеансу не виявлено статистично значимої різниці між початковим значенням та контрольними оглядами, $p = 0,43$ (критерій Фрідмана). Однак апостеріорний аналіз показав, що лише при першому контролі об'єм вузлів (0,37 (0,06; 0,09) cm^3) був статистично значимо меншим порівняно з початковим (0,67 (0,16; 1,39) cm^3), $p = 0,004$. У подальшому статистично значимої різниці між початковим об'ємом та об'ємом вузлів починаючи з другого контрольного огляду не виявлено, $p > 0,05$.

При порівнянні початкового об'єму вузлів (0,67 (0,16; 1,39) cm^3) з остаточним об'ємом (0,37 (0,06; 0,9) cm^3), тобто з об'ємом вузлів станом на останній контрольний огляд після першого сеансу, встановлено статистично значиме зменшення об'єму вузлів, $p = 0,004$ (критерій Вілкоксона) (рис. 1).

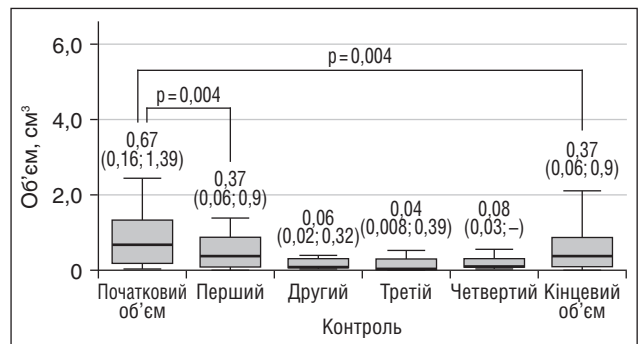


Рисунок 1. Динаміка об'єму вузлів до та після виконання першого сеансу ЛІТТ

Подальший кореляційний аналіз показав наявність позитивного сильного кореляційного зв'язку між початковим та остаточним об'ємом вузлів після першого сеансу ЛІТТ ($r = 0,905$, $p < 0,001$).

Лінійний регресійний аналіз виявив, що зменшення об'єму при останньому контролі вірогідно залежить від початкового ($R^2 = 0,955$, $p < 0,001$).

Після першого сеансу при першому та другому контрольних оглядах середні значення VRR відповідали відсутності ефекту (від 0 до 69 %). Позитивний ефект

($\geq 70\%$) діагностували при третьому та четвертому контролях (табл. 3).

Статистично значимої різниці за середніми значеннями VRR у контрольні терміни не виявлено, $p = 0,122$ (критерій Фрідмана).

Однак встановлено статистично значиму різницю за частотою ефектів у динаміці, $\chi^2 = 24,16$, $p = 0,007$. Так, при першому контролі відсутність ефекту було діагностовано статистично значимо частіше порівняно з негативним ($\chi^2 = 11,35$, $p = 0,003$) та позитивним ($\chi^2 = 11,35$, $p = 0,003$). При подальшому спостереженні статистично значимої різниці за частотою ефектів залежно від контролю не виявлено, $p > 0,05$ (табл. 4).

При аналізі остаточних значень VRR після першого сеансу та початкового об'єму вузлів встановлено, що позитивний ефект спостерігався лише у вузлах до $1,0 \text{ см}^3$ (у середньому — $0,16$ ($0,085$; $0,31$) см^3 , мін. — $0,05 \text{ см}^3$, макс. — $0,46 \text{ см}^3$). Негативну відповідь діагностували у вузлах до $2,0 \text{ см}^3$ (середній об'єм $0,12$ ($0,02$; $0,73$) см^3 , мін. — $0,004 \text{ см}^3$, макс. — $0,91 \text{ см}^3$). Відсутність ефекту відзначали у $50,0\%$ ($n = 8$) випадків вузлів розмірами до $1,0 \text{ см}^3$ і у $100,0\%$ — понад $2,0 \text{ см}^3$ (рис. 2).

Статистично значимого кореляційного зв'язку між ступенем ефекту та початковим об'ємом вузлів після першого сеансу не виявлено ($r = -0,163$, $p = 0,49$).

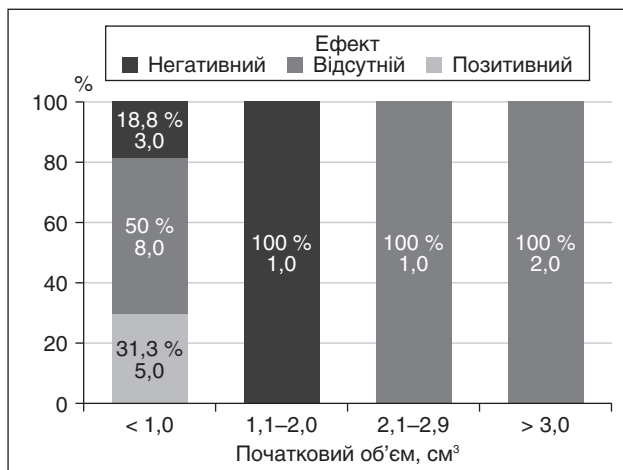


Рисунок 2. Частота ефектів після першого сеансу ЛІТТ залежно від діапазону початкових об'ємів вузлів

Подальший аналіз показав наявність зворотного сильного кореляційного зв'язку між питомою енергією ($\text{Дж}/\text{см}^3$), наданою у вузол під час першого сеансу ЛІТТ, та остаточним об'ємом вузла, $r = -0,91$, $p < 0,001$ (критерій Спірмена). Однак лінійний регресійний аналіз не показав наявності вірогідного зв'язку між значеннями

Таблиця 3. Динаміка середніх значень VRR (%) після першого сеансу ЛІТТ

Контроль	Me (QI; QIII)	Min	Max
Перший	52,35 (14,88; 63,85)	-72,0	93,0
Другий	63,2000 (-29,43; 86,60)	-140,0	100,0
Третій	81,13 (60,39; 98,38)	57,6	100,0
Четвертий	81,25 (55,10; -)	55,1	82,6
Остаточний	52,35 (7,43; 77,94)	-140,0	100,0

Примітка: середнє значення представлено Me (QI; QIII) — медіана (25%; 75%).

Таблиця 4. Частота ефектів після першого сеансу в динаміці

Контроль	Ефект, n (%)			Разом	P
	Негативний	Відсутній	Позитивний		
Перший	3,0 (15,0)	14,0 (70,0)	3,0 (15,0)	20,0	0,002*
Другий	3,0 (30,0)	3,0 (30,0)	4,0 (40,0)	10,0	0,91
Третій	0,0	2,0 (50,0)	2,0 (50,0)	4,0	0,22
Четвертий	0,0	1,0 (33,3)	2,0 (66,7)	3,0	0,22
Разом	5,0	20,0	11,0	-	-

Примітки: для порівняння використовували χ^2 Пірсона; * — статистично значимую різницю вважали при $p < 0,05$.

Таблиця 5. Динаміка відповіді вузлів у пацієнтів, яким виконано два сеанси ЛІТТ

Показник		Об'єм вузла, см^3			P
		Початковий	Після першого сеансу	Після другого сеансу	
V, см^3	Me (QI; QIII)	0,91 (0,39; 1,70)	0,45 (0,08; 1,21)	0,23 (0,03; 1,1)	0,002*
	Min-max	0,004–6,40	0,03–4,60	0,01–2,30	
VRR, %	Me (QI; QIII)	-	41,6 (12,1; 71,3)	83,4 (46,8; 92,8)	0,012*
	Min-max	-	-140,0–82,6	0,0–96,7	

Примітки: Me (QI; QIII) — медіана (25%; 75%); використовували критерій Фрідмана; * — статистично значимую різницю вважали при $p < 0,05$.

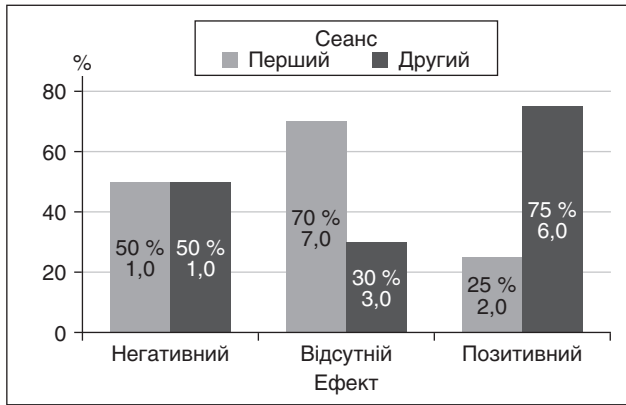


Рисунок 3. Частота ефектів у пацієнтів, яким виконано два сеанси ЛІТТ, залежно від сеансу

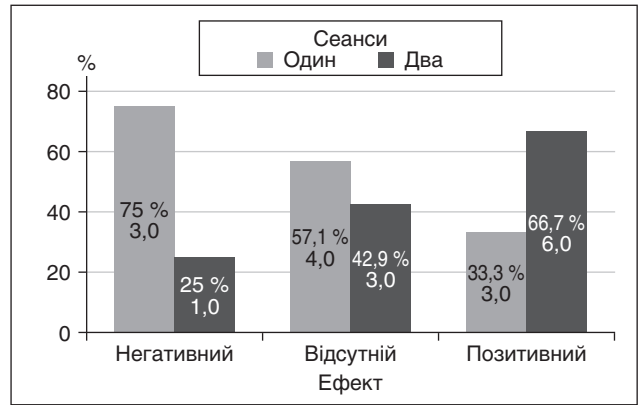


Рисунок 4. Частота остаточних ефектів у пацієнтів, яким виконано один та два сеанси ЛІТТ

остаточного об'єму вузлів та питомої енергії, $R^2 = 0,037$, $p = 0,42$. Статистично значимого кореляційного зв'язку між остаточним об'ємом, потужністю та фактичною енергією не виявлено — $r = 0,37$, $p = 0,11$, та $r = 0,25$, $p = 0,29$ відповідно. Також не встановлено статистично значимого кореляційного зв'язку між остаточним VRR та параметрами лазерного випромінювання під час першого сеансу: потужність — $r = -0,24$, $p = 0,17$; енергія фактична — $r = 0,17$, $p = 0,47$; енергія питома — $r = 0,31$, $p = 0,47$.

Повторний (корируючий) сеанс ЛІТТ виконано 10/20 пацієнтам. Термін виконання другого сеансу ЛІТТ становив 5,0 (1,50; 12,00) міс., мін. — 1,0; макс. — 20,0 міс.

Встановлено, що у пацієнтів після другого сеансу початковий об'єм вузлів, об'єм вузлів після першого сеансу та остаточний об'єм після другого сеансу статистично значимо відрізнялись, $p = 0,002$ (критерій Фрідмана). Подальший апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона) показав, що остаточний об'єм вузлів після другого сеансу був статистично значимо меншим порівняно з початковим ($p = 0,007$) та остаточним після першого сеансу ($p = 0,028$).

Остаточний VRR після першого сеансу у цієї категорії пацієнтів становив 41,6 (12,1; 71,3) %, що відповідало відсутності ефекту, а після другого — позитивному ефекту: 83,38 (46,8; 92,8) % ($p = 0,012$).

Динаміку об'єму вузлів у пацієнтів, яким виконано два сеанси ЛІТТ, наведено у табл. 5.

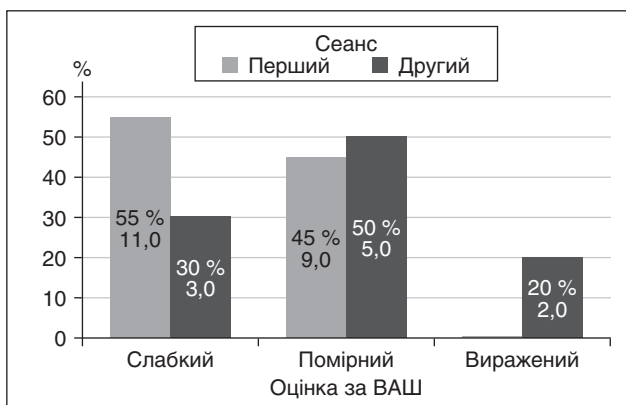


Рисунок 5. Ступінь больового синдрому за ВАШ під час першого та другого сеансів ЛІТТ

У 70,0 % ($n = 7$) цих пацієнтів після першого сеансу ступінь ефекту відповідав відсутності ефекту і негативний ефект — у 10,0 % ($n = 1$). Ще у двох пацієнтів (20,0 %) вирішено провести корекцію у зв'язку з нестійким позитивним ефектом. Після другого сеансу відзначалася тенденція до збільшення частоти позитивних відповідей та зменшення частоти відсутності ефекту. Однак статистично значимої різниці за частотою ефектів після першого та другого сеансів ЛІТТ не встановлено, $\chi^2 = 3,6$, $p = 0,17$ (рис. 3).

Також не встановлено статистично значимої різниці між частотою ефектів у пацієнтів, яким виконано тільки один сеанс ЛІТТ, та у пацієнтів після двох сеансів, $\chi^2 = 2,14$, $p = 0,34$ (рис. 4).

Встановлено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між остаточним об'ємом вузлів після другого сеансу та питомою енергією, наданою у вузол при корируючому сеансі ($r = -0,81$, $p = 0,005$). Однак лінійний регресійний аналіз не показав наявності вірогідного причинно-наслідкового зв'язку між цими показниками ($R^2 = 0,27$, $p = 0,12$).

Статистично значимого кореляційного зв'язку між остаточним об'ємом вузлів після другого сеансу та іншими показниками лазерного випромінювання не виявлено: потужність — $r = -0,34$, $p = 0,34$; фактична енергія — $r = -0,48$, $p = 0,16$.

Також не встановлено статистично значимого кореляційного зв'язку між остаточним VRR та питомою енергією ($r = 0,22$, $p = 0,53$), потужністю ($r = 0,015$, $p = 0,97$), фактичною енергією ($r = 0,64$, $p = 0,048$).

У 1/20 пацієнтів при контрольній ТАПБ цитологічний висновок відповідав четвертому класу та третьому класу за Bethesda в динаміці. Причому у цього ж пацієнта відзначалося збільшення ступеня активності DAP IV до 6 та 2 в динаміці. У решти пацієнтів при контрольних ТАПБ зберігалася друга категорія за Bethesda та цитохімічне дослідження активності DAP IV до 1.

Лише у 1/20 пацієнтів виникли ускладнення під час проведення другого сеансу ЛІТТ у вигляді формування інтрапаренхіматозного крововиливу, що відповідає класу А за Modified Classification System for Adverse Events by Outcome in Thyroid Nodule Ablation [12]. Це ускладнення не потребувало будь-якого хірургічного втручання або призначення гемостатичної терапії.

Ступінь больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою болю у пацієнтів після першого та другого сеансів статистично значимо не відрізнявся ($\chi^2 = 4,93$, $p = 0,085$) і переважно відповідав градації «слабкий» та «помірний» під час обох сеансів (рис. 5).

Також не виявлено статистично значимої різниці за рівнем ТТГ до початку лікування та у контрольні терміни, $p = 0,72$. Середні значення до та після сеансів ЛІТТ відповідали референтним нормам: 1,82 (1,4; 2,24) мкМО/мл та 1,4 (1,24; 2,5), 1,3 (0,8; —) мкМО/мл відповідно.

Обговорення

Ефективність та безпека застосування ЛІТТ у лікуванні пацієнтів із вузловим зобом доведені численними експериментальними та клінічними дослідженнями.

Основним показанням для застосування ЛІТТ є наявність доброякісних нефункціонуючих вузлів, ускладнених компресійним синдромом та косметичним дефектом [6, 8].

Відповідно до критеріїв стандартизації досліджень з вивчення ефективності ЛІТТ «технічним» успіхом її застосування є досягнення VRR > 50,0 % [15].

Так, у рандомізованому дослідженні LARA II Study (2021), у якому порівнювали ефективність радіочастотної абляції та ЛІТТ, автори встановили, що за 12 місяців контрольного спостереження після ЛІТТ об'єм вузлів зменшувався в середньому до $9,3 \pm 6,7$ мл, а VRR — до $60,0 \pm 19,0$ %. Причому частота VRR > 50 % становила 75,9 %, а VRR > 75 % — 13,8 %. Дослідники не виявили статистично значимого зв'язку між характеристиками вузлів та ступенем їх відповіді на ЛІТТ ($p > 0,05$) [16].

Ретроспективне дослідження R. Negro et al. (2020) показало, що застосування ЛІТТ сприяло зменшенню вузлів у середньому на 60,5 (47–71) % упродовж 12 місяців спостереження. У 31 (29,8 %) із 104 пацієнтів відзначався «технічний» неуспіх за вказаний період — VRR становив < 50,0 %, а у 39 (37,5 %) відбулося повторне збільшення об'єму вузлів, з них у 14 (35,9 %) було здійснено повторне лазерне лікування. Однак при VRR > 75,0 % повторного росту вузлів не спостерігалось. При цьому середні значення VRR статистично значимо не відрізнялися залежно від початкового розміру вузлів упродовж 5-річного періоду спостереження ($p > 0,05$). На відміну від попереднього дослідження автори встановили, що структура вузла впливає на ризик виникнення рецидиву або повторного росту вузла. Зокрема, «негубчастий» склад підвищував ризик повторного росту з відношенням шансів 4,3 (95% ДІ 1,8–10,2; $p < 0,001$) [17].

Е. Rapini et al. у систематичному огляді (2023) підсумували результати 28 досліджень усіх типів за останні 20 років із залученням 3228 пацієнтів з нефункціонуючими вузлами ЩЗ. Автори показали, що через 6 місяців після ЛІТТ VRR становив від 44 до 64 %, через 12 місяців — від 43 до 84 %, через 3 роки — у середньому 48 % і через 5 років — 51 %. При цьому найбільш стійкий позитивний ефект спостерігався у вузлах об'ємом до 15 мл [18].

У нашому дослідженні клінічно значиму позитивну динаміку зменшення об'єму вузлів вже після першого сеансу ЛІТТ відзначали у 11/20 пацієнтів (55,0 %). У цієї групи пацієнтів VRR був у межах від 52,1 до 100,0 %, що корелює з даними зарубіжних дослідників, які рекомендують оцінювати ефект як позитивний при VRR 50,0 % і вище. Збільшення вузлів після першого сеансу спостерігалось у 20,0 % ($n = 4$) хворих — VRR від $-51,7$ до $-140,0$ %. У такому випадку ми оцінювали ефект як негативний.

На наш погляд, для досягнення стійкого позитивного ефекту більш оптимальним є зменшення вузлів, починаючи з 70,0 %, що підтверджується результатами досліджень R. Negro et al. та LARA II Study [16, 17]. У 15,0 % ($n = 3$) наших пацієнтів VRR був більше ніж 70 % вже при першому контрольному огляді (термін спостереження — 2,0 (1,0; 2,75) міс.). З них у двох випадках ефект був стійким при подальших контрольних оглядах. При першому і другому контрольних оглядах відзначали зменшення VRR з 85,5 до 63,9 %. Одному з пацієнтів було виконано коригуючий сеанс ЛІТТ, що дозволив досягнути VRR 86,7 %. Повторний коригуючий сеанс ЛІТТ було виконано пацієнтам, у яких VRR становив від $-140,0$ до 82,6 %. У 50,0 % ($n = 5$) цих хворих вдалось досягнути стійкого позитивного ефекту з VRR від 81,25 до 96,1 %.

Ми не виявили статистично значимого кореляційного зв'язку між початковим об'ємом вузлів та остаточним VRR, $r = -0,163$, $p = 0,49$. Також не встановлено статистично значимого кореляційного зв'язку між остаточним VRR та характеристиками лазерного випромінювання при виконанні першого та другого сеансів ЛІТТ ($p > 0,05$).

У проведеному нами дослідженні початковий об'єм вузлів був до 10 см³, що відповідає визначенню «малих» вузлів [9]. Даний критерій включення у дослідження ґрунтувався на результатах деяких досліджень, які повідомляли, що найбільш стійкий позитивний ефект спостерігався саме у вузлах об'ємом до 15 та 30 мл [19, 20]. Позитивний ефект (VRR $\geq 70,0$ %) у нашому дослідженні ми діагностували тільки у вузлах до 1,0 см³. На нашу думку, саме при об'ємі доброякісних вузлів до 1,0 см³, що мають тенденцію до збільшення їх об'єму на 2 мм/рік, доцільно застосовувати ЛІТТ з метою профілактики виникнення компресійного синдрому та косметичного дефекту.

Специфічні інтра- та постхірургічні ускладнення ЛІТТ прийнято класифікувати як великі, малі та побічні ефекти [9]. Частота специфічних ускладнень, за даними різних авторів, становить від 0,02 до 8,0 % тяжких та від 0,6 до 20,0 % малих ускладнень і залежить від досвіду виконавця [19]. У нашому дослідженні інтраопераційне ускладнення виникло лише в одного пацієнта (5,0 %) у вигляді інтрапаренхіматозного крововиливу, що не потребувало консервативного лікування і не вплинуло на подальший аналіз результатів лікування. За Modified Classification System for Adverse Events by Outcome in Thyroid Nodule Ablation це ускладнення класифікували як клас А — малі ускладнення [11]. З побічних ефектів у нашому дослідженні ми аналізували лише ступінь

інтенсивності больового синдрому за ВАШ. Ступінь больового синдрому за ВАШ у пацієнтів після першого та другого сеансів статистично значимо не відрізнявся ($\chi^2 = 4,93$, $p = 0,085$) і переважно відповідав градації «слабкий» та «помірний» під час обох сеансів. Крім того, ми не спостерігали симптомів гіпотиреозу.

Висновки

Лазерна інтерстиційна термотерапія є безпечним методом органозберігаючого лікування пацієнтів з еутиреоїдною формою вузлового зоба, що можна виконувати в амбулаторних умовах та який не призводить до порушення функції щитоподібної залози.

Найбільш ефективним є застосування ЛІТТ при вузлах об'ємом до 1,0 см³.

Отримані нами результати на даному етапі дослідження свідчать, що застосування ЛІТТ на вузлах розмірами понад 1,0 см³ не відповідає критеріям «технічного» успіху, але це не свідчить про загальну неефективність методу в цілому, оскільки об'єм вибірки був недостатнім.

Для вищої валідності слід провести дослідження на більшій вибірці пацієнтів, що дозволить вірогідно оцінити ефективність методу та визначити чіткі критерії відбору пацієнтів для виконання цього втручання. Дослідження триває.

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

Внесок авторів. Паламарчук В.О. — концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, редагування; Товкай О.А. — концепція і дизайн дослідження; Козачук Є.С. — збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, статистична обробка даних; Белемець Н.І. — збір та опрацювання матеріалу, редагування; Стоцька Л.В. — збір та опрацювання матеріалу.

Список літератури

- Mu C., Ming X., Tian Y., Liu Y., Yao M., Ni Y., et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2022 Nov 10. 12. 1029926. doi: 10.3389/fonc.2022.1029926. PMID: 36439513; PMCID: PMC9685339.
- 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. 319(9). 914-924. doi: 10.1001/jama.2018.0898. Erratum in: *JAMA.* 2018 Apr 17. 319(15). 1622. PMID: 29509871.
- Alexander E.K., Cibas E.S. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jul. 10(7). 533-539. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00101-2. PMID: 35752200.
- 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.
- Stan M.N., Papaleontiou M., Schmitz J.J., Castro M.R. Non-surgical Management of Thyroid Nodules: The Role of Ablative Therapies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022 Apr 19. 107(5). 1417-1430. doi: 10.1210/clinem/dgab917. PMID: 34953163; PMCID: PMC9016471.
- Wong R., Farrell S.G., Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med. J. Aust.* 2018 Jul 16. 209(2). 92-98. doi: 10.5694/mja17.01204. PMID: 29996756.
- Rossi E.D., Pantanowitz L., Raffaelli M., Fadda G. Overview of the Ultrasound Classification Systems in the Field of Thyroid Cytology. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 23. 13(13). 3133. doi: 10.3390/cancers13133133. PMID: 34201557; PMCID: PMC8268099.
- Baloch Z., LiVolsi V.A. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look-backs to look-ahead. *Diagn. Cytopathol.* 2020 Oct. 48(10). 862-866. doi: 10.1002/dc.24385. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31999070.
- Durante C., Hegedüs L., Czarniecka A., Paschke R., Russ G., Schmitt F. et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur. Thyroid J.* 2023 Aug 14. 12(5). e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMCID: PMC10448590.
- Jin S., Sugitani I. Narrative review of management of thyroid surgery complications. *Gland. Surg.* 2021 Mar. 10(3). 1135-1146. doi: 10.21037/gs-20-859. PMID: 33842257; PMCID: PMC8033047.
- Papini E., Monpeyssen H., Frasoldati A., Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur. Thyroid J.* 2020 Jul. 9(4). 172-185. doi: 10.1159/000508484. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32903999; PMCID: PMC7445670.
- Mauri G., Pacella C.M., Papini E., Solbiati L., Goldberg S.N., Ahmed M., et al. Image-Guided Thyroid Ablation: Proposal for Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *Thyroid.* 2019 May. 29(5). 611-618. doi: 10.1089/thy.2018.0604. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30803397.
- Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017 Nov. 27(11). 1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500. PMID: 29091573.
- Aratake Y., Kotani T., Tamura K., Araki Y., Kuribayashi T., Konoe K., et al. Dipeptidyl aminopeptidase IV staining of cytologic preparations to distinguish benign from malignant thyroid diseases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1991 Sep. 96(3). 306-10. doi: 10.1093/ajcp/96.3.306. PMID: 1715126.
- Kim J.H., Baek J.H., Lim H.K., Ahn H.S., Baek S.M., Choi Y.J., et al.; Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J. Radiol.* 2018 Jul-Aug. 19(4). 632-655. doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.632. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29962870; PMCID: PMC6005940.
- Cesareo R., Manfrini S., Pasqualini V., Ambrogi C., Sanson G., Gallo A., et al. Laser Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Thyroid Nodules: 12-Month Results of a Randomized Trial (LARA II Study). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 May 13. 106(6). 1692-1701. doi: 10.1210/clinem/dgab102. PMID: 33608728.
- Negro R., Greco G., Deandrea M., Rucco M., Trimboli P. Twelve-Month Volume Reduction Ratio Predicts Regrowth and Time to Regrowth in Thyroid Nodules Submitted to Laser Ablation: A 5-Year Follow-Up Retrospective Study. *Korean J. Radiol.* 2020 Jun. 21(6). 764-772. doi: 10.3348/kjr.2019.0798. PMID: 32410415; PMCID: PMC7231608.
- Papini E., Bizzarri G., Novizio R., Guglielmi R. Laser ablation for thyroid nodules has come to age — a review. *Annals of Thyroid.* 2023. 8. doi: 10.21037/aot-22-26.

19. Trimboli P., Castellana M., Sconfienza L.M., Virili C., Pescatori L.C., Cesareo R., et al. Efficacy of thermal ablation in benign non-functioning solid thyroid nodule: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020 Jan. 67(1). 35–43. doi: 10.1007/s12020-019-02019-3. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31327158.

20. Gambelunghe G., Stefanetti E., Avenia N., De Feo P. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation of Benign Thyroid Nodu-

les: Results of 10-Year Follow-Up in 171 Patients. *J. Endocr. Soc.* 2021 May 5. 5(7). bvab081. doi: 10.1210/jendso/bvab081. PMID: 34159286; PMID: PMC8212682.

Отримано/Received 04.09.2023

Рецензовано/Revised 29.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2023 ■

Information about authors

Oleksandr Tovkai, DSc, Prof., Director, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>

Volodymyr Palamarchuk, DSc, head of Surgical department, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>

Yelyzaveta Kozachuk, MD, PhD, Associate Professor, Scientific Secretary, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2453-2496>

Liudmyla Stotska, MD, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8506-469X>

Nataliia Belemets, MD, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1050-1277>

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 — research concept and design; V.O. Palamarchuk — research concept and design, collection and processing of material, editing; Y.S. Kozachuk — collection and processing of material, text writing, statistical processing of the data; L.V. Stotska — collection and processing of material; N.I. Belemets — collection and processing of material, editing.

O.A. Tovkai, V.O. Palamarchuk, Y.S. Kozachuk, L.V. Stotska, N.I. Belemets

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

Application of laser interstitial thermal therapy in the treatment of patients with euthyroid nodular goiter: a single-center prospective study

Abstract. Background. Laser interstitial thermal therapy (LITT) is one of the most effective and economically justified methods, which is recommended as the first-line treatment for patients with compression syndrome, a significant cosmetic defect, and those who categorically refuse surgery or have contraindications to it. The purpose of the study was to analyze the short-term outcomes of LITT in patients with euthyroid nodular goiter. **Materials and methods.** The results of LITT were analyzed in 20 patients with euthyroid nodular goiter, Bethesda category II, and solid echostructure for 2021–2023. The average volume of nodules was 0.67 (0.16; 1.39) cm³. Medical GaAlAs diode laser VELAS II-30F was used. The response of the nodules was classified as positive effect if volume reduction rate (VRR) was above 70 %, absent with VRR 69–0 %, negative effect with VRR < 0 %. The total follow-up ranged from 1 to 24 months. **Results.** A linear regression analysis revealed that shrinkage of the final nodule volume after the first session (0.37 (0.06; 0.9) cm³) statistically significantly depended on the initial volume (0.67 (0.16; 1.39) cm³), R² = 0.955, p < 0.001. A positive effect was observed only in nodules up to 1.0 cm³ (average of 0.16 (0.085; 0.31) cm³). Statistically significant correlation was not found after the first session between the effect and the initial nodule volume (r = -0.163, p = 0.49). A linear regression analysis showed the absence of statis-

tically significant correlation between the final nodule volume, final VRR, and laser characteristics (p > 0.05). The final nodule volume after the second session decreased statistically significantly vs. initial one (p = 0.007) and vs. the final volume after the first session (p = 0.028). There was no statistically significant difference between the frequency of effect in patients after single LITT and in those with two sessions ($\chi^2 = 2.14$, p = 0.34). A linear regression analysis did not show statistically significant causal relationship between these indicators (R² = 0.27, p = 0.12). **Conclusions.** Laser interstitial thermal therapy is a safe method of organ-preserving treatment in patients with the euthyroid nodular goiter, which can be performed on an outpatient basis and does not lead to thyroid dysfunction. LITT is the most effective with a volume nodule of up to 1.0 cm³. The use of LITT in nodules larger than 1.0 cm³ does not meet the criteria of technical “success” but this does not necessarily indicate the overall ineffectiveness since the sample volume was insufficient. For greater validity, a study should be conducted on a larger sample of patients, which will allow reliably assessing the effectiveness of the method and determining clear criteria of selecting patients for this intervention. The study is still in progress.

Keywords: thyroid gland; euthyroid nodular goiter; treatment; laser interstitial thermal therapy

UDC 616:379-008.64:612.0017.33:612.13

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1337>

V.V. Popova, K.P. Zak, M.D. Tronko

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

Content and ultrastructure of natural killer cells in the blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. In patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM), a small but statistically significant decrease in absolute number of natural killer (NK) cells (CD56+) in the peripheral blood (PB) was found, especially pronounced with concomitant obesity. In connection with the above, one of the main aims of the present report was to further study the role of NK cells in patients with newly diagnosed T2DM, including those with obesity. For this purpose, a combination of flow cytometry methods with scanning and transmission electron microscopy was used to determine the number and function of CD56+ cells in the PB of patients with T2DM. **Materials and methods.** We examined 144 patients of both sexes with newly diagnosed T2DM aged 40–70 years who had no other acute or chronic diseases and had not previously taken any hypoglycemic drugs. The control group consisted of 50 healthy individuals with normoglycemia aged 40–65 years who had not COVID-19 disease. **Results.** Our studies have found that in untreated patients with newly diagnosed T2DM compared to healthy controls, there is a very small statistically significant decrease in the absolute number of CD56+ cells in the PB. When combining flow cytometry (FACS method), transmission and scanning electron microscopy in patients with T2DM, a significant change in the ultrastructure of CD56+ cells was revealed, indicating a decrease in their function (an increase in the number of cells with a smoother surface of the cell membrane, a sharp decrease in the number of azurophilic granules in the cytoplasm considered the main producer of cytokines and perforins, the appearance of parallel tubular structures, biomarkers of decreased cell function, a disruption of the Golgi apparatus structure, granular endoplasmic reticulum, etc.). The data obtained indicate that at the initial stage of T2DM development in humans, there is a pronounced weakening in the function of NK cells and, consequently, the natural immune defense of the body and explain the increased susceptibility of diabetics to various viruses and infections, including COVID-19, and also more severe clinical course and increased mortality. **Conclusions.** The conducted studies show that in patients with T2DM who are at the initial stage of T2DM, there is a sharp disturbance in the submicroscopic organization of CD56+ cells, the most important cellular element of natural immunity, which suggests a weakening of the function of natural immune defense. It is the main cause of increased sensitivity of diabetic patients to infection with various pathogens, including the SARS-CoV-2, as well as more severe clinical course and increased mortality rate. **Keywords:** type 2 diabetes mellitus; obesity; viral diseases; COVID-19; NK cells expressing CD56 antigen; cytokines

Introduction

In the 80s of the last century, a previously unknown phylogenetically very ancient population of lymphocytes was first discovered in non-immunized animals and humans, capable of spontaneously killing infected and tumor cells without the participation of the major histocompatibility complex, which was called natural killer cells (NK cells) [1]. Along with neutrophils and monocytes, NK cells are the main effector cells

of natural immunity, creating the "first line" of the body's defense, preventing the development of viral, bacterial, fungal and oncological diseases until the adaptive immunity of the T-system takes effect and "memory cells" will appear.

In peripheral blood (PB) smears stained by Pappenheim, NK cells appear as large cytoplasmic lymphocytes with a bean shaped nucleus containing azurophilic (AZ) granules in the cytoplasm [2].

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

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

Для кореспонденції: Зак К.П., доктор медичних наук, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kpzak2017@gmail.com

For correspondence: K. Zak, MD, PhD, Leading Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kpzak2017@gmail.com

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

Such cells are called large granular lymphocytes (LGL) [2].

The content of LGL in the PB of a healthy person according to the data of T. Timonen et al., one of the pioneers in the field of studying NK cells, ranges from 2 to 6 % and should not exceed 15 % in relation to the total number of leukocytes in the PB [3].

According to our data [2] when determining LGL in PB smears stained by Pappenheim from more than 100 primary donors, LGL amounted to 3.95 ± 0.30 % in relation to all leukocytes or $0.270 \pm 0.020 \times 10^9/l$ cells in relation to the absolute number of lymphocytes.

Until recently, it was believed that since LGL is a cytological homolog of NK cells, it was sufficient to determine the amount of LGL in PB to identify the function of natural immunity in humans. However, after the discovery of monoclonal antibodies against functionally different subpopulations of lymphocytes and the creation of methods for their precision counting, as well as obtaining enriched fractions of immunologically homogeneous cells using flow cytometers, it became possible to more accurately identify NK cells. It was established that human NK cells express specific antigens CD16 and especially CD56 on their cell membrane, i.e. are CD3–CD16+ and especially CD3–CD56+ cells. Determination of CD56+ cells has become the most accurate method for assessing the state of the NK system in the clinic. It was later found that there are two types of CD56+ cells: CD56+ bright cells and CD56+ dim cells. CD56+ bright cells make up 90 % of all CD56+ cells and have the highest cytotoxicity [4, 5].

Based on our previous publications [2] among residents of Ukraine, the content of CD56+ cells in PB relative to all leukocytes was 15.0 ± 1.9 %, and their absolute number relative to all lymphocytes was $0.312 \pm 0.082 \times 10^9/l$ cells.

It should also be taken into account that the level of CD56+ cells in a person can also be significantly influenced by age, gender and the degree of excess body weight.

At the same time, existing publications devoted to the study of the role of NK cells in patients with T2DM are few and contradictory, which is largely due to the fact that different authors used different methods for this purpose to evaluate it (determining the number, cytotoxicity, patients with T2DM at different stages of disease development and unequal compensatory therapy).

According to modern concepts, T2DM in humans is a chronic low-gradient inflammation characterized by the presence of hyperglycemia and insulin resistance (IR) [6–8]. At the same time, the number of T2DM patients in the world as a result of the current diabetic pandemic, of which 90 % are T2DM patients, continues to grow and has now reached 537 million [9].

At the same time, there is very little data on the content of CD56+ cells in the PB of patients with T2DM and they are contradictory.

According to M.J. Hussain, the absolute number of CD56+ cells in the PB of patients with T2DM is not much different from that in normoglycemic individuals [10].

In a meta-analysis of 13 studies published before 2020, it was shown that in patients with T2DM, compared with healthy people, there is a slight increase in the content of NK cells in the PB ($p < 0.00001$) [11]. However, in many of the analyzed reports, the content of NK cells was not based on flow cytometry studies of CD56+ cells in the PB.

According to H. Wang et al., in most T2DM patients, on the contrary, there was a significant decrease in the relative and absolute content of CD56+ cells, which was accompanied by a weakening of their cytotoxic activity [5].

A decrease in the content of NK cells (CD56+ cells) in the PB of patients with T2DM was also observed by other authors [12, 13].

As is known, NK cells, like neutrophils and monocytes/macrophages, are a population of effector cells of natural immunity in humans before the appearance of “memory” cells. However, it has recently been shown that NK cells can also participate in adaptive immunity, leading to the formation of “memory” cells [14].

The mechanism of cytotoxic effect of NK cells on target cells is very complicated.

According to the data of a number of researchers summarized in the review [15], it consists of two main factors: 1) cytotoxic action of perforins and some cytokines secreted by azurophilic granules that directly and quickly kill infected or malignant target cells; 2) the activation of death cell receptors located on target cells via binding of the death ligands, e.g. Fas ligand and TRAIL ligand. In addition, NK cells are able to induce target cell lysis via antibody-dependent, cell mediated cytotoxicity with the participation of the FcγIII receptor.

An important factor in understanding the role of NK cells in patients with T2DM is that the most of such patients are characterized by obesity [16], which, which, just like T2DM, is classified as chronic low-gradient inflammation [14]. Moreover, the curve of the annual increase in the number of patients with T2DM runs parallel to the curve of the increase in the number of obese people around the world [17], which has now reached 2 billion people, i.e. every eleventh inhabitant of our planet suffers from obesity [18]. An increase in BMI by 5 kg/m^2 increases the mortality rate of patients with T2DM by 30 % [19].

Since it is now firmly established that T2DM in humans is a chronic low-grade inflammation characterized by hyperglycemia and insulin resistance [6, 8], then obesity should now be defined as a chronic low-grade inflammation characterized by metabolic disorders and overweight, since according to the figurative statement of G.S. Hotamisligil, inflammation and metabolism are two sides of the same coin [20].

Despite the huge number of publications concerning the nature of obesity and its role in numerous pathologies in humans, there are very few controversial works devoted to the study of the content and function of CD56+ cells in obesity [8].

At the same time, according to some authors [21–23] obesity in normoglycemic people is associated with a decrease in the number of NK cells in the PB, while other authors [15, 24, 25] did not find a significant change in content and cytotoxic activity of EK-cells compared to healthy individuals of normal weight.

There is especially insufficient information about the role of NK cells in T2DM patients with comorbid obesity. Yet, according to genetic studies [26, 27] in T2DM patients with concomitant obesity, a decrease in the expression activity of NK cell receptors KIR-2D34, KIR2DL3, NKG2D, NKG2A and changes in other receptors were found compared to T2DM patients without excess body weight.

In connection with the above, one of the main goals of the present report was to further study the role of NK cells in patients with newly diagnosed T2DM, including those com-

plicated by obesity. For this purpose, a combination of flow cytometry methods with scanning and transmission electron microscopy was used to determine the number and function of CD56+ cells in the PB of patients with T2DM.

Materials and methods

We examined 144 patients of both sexes with newly diagnosed T2DM aged 40–70 years, who had no other acute or chronic diseases, and who had not previously taken any hypoglycemic drugs. The control group consisted of 50 healthy individuals with normoglycemia aged 40–65 years and who had not COVID-19 disease.

During the research, the authors adhered to the principles of bioethics: the Basic Provisions of Human Rights and Biomedicine. Declaration of Helsinki of the World Medical Association on Ethical Principles for International Human Research. All subjects independently and voluntarily signed an informed agreement to participate in research.

BMI was calculated by dividing body weight in kilograms by the square of height in meters. According to the international classification, a BMI value between 18.5 and 24.9 kg/m² is considered normal, and from 25.9 to 29.9 kg/m² is characteristic of overweight. BMI of 30.0–34.9 kg/m² is considered obese. At higher BMI values (> 35.0 kg/m²), a diagnosis of severe obesity is made, and at BMI of 40.0 kg/m², a diagnosis of morbid obesity is made [28].

From the group of patients with newly diagnosed T2DM and comorbid obesity, a subgroup of individuals with very high BMI values (more than 35.5 kg/m²) was identified and the same indicators of the content of NK cells in the PB were also determined.

When diagnosing prediabetes and T2DM, the EASD and ADA recommendations were used [9].

The content of CD56+ cells in PB was determined by flow cytometry method using a FACStar plus laser cytofluorimeter from Becton Dickinson and panels of monoclonal antibodies against the CD56 membrane antigen from Becton Dickinson and Dakopats (Denmark). For this purpose, mononuclear cells from heparinized PB were isolated by differential centrifugation into a Ficoll-Hypaque density gradient followed by further incubation in plastic dishes (cups) in a CO₂ incubator to purify monocytes. After this, the isolated cell fractions were treated with monoclonal antibodies to the CD56 antigen labeled with fluorescein isothiocyanate (FITZ).

The ultrastructure of CD56+ cells in the PB was studied using transmission and scanning electron microscopy. The object of the study was NK cells of the buffy coat isolated by differential centrifugation and a Ficoll-Hypaque density gradient from heparinized venous PB directly taken from the vein, as well as enriched concentrates of the number of CD56+ cells obtained using flow cytometry. The studied samples were fixed with 2.5% glutaraldehyde in 0.1M cacodylate buffer with the addition of 2% glucosan (glucose), postfixed with 1% osmium tetroxide in the same buffer, passed through alcohols of increasing concentration, anhydrous acetone and enclosed in Araldite from Fluka Chemical Co, Ltd. (Switzerland). Ultrathin sections were prepared with an LKB-8800 microtome and examined under a JEM-100C electron microscope (Japan).

For scanning electron microscopy, fixed samples of a homogeneous cell suspension of CD56+ cells were applied to aluminum disks coated with poly-L-lysine and dried at a

critical point in a carbon stream and filed with high-carat gold (high quality gold) on an IFC-1100 filer. The preparations were examined under a JEM-100C electron microscope with an ASID-4C scanning attachment [29].

Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics with a standard statistical calculation package using the LibreOffice Calc program.

Results

Our studies have established that in untreated patients with newly diagnosed T2DM, compared with healthy controls, there is a very small statistically significant decrease in the absolute number of CD56+ cells in the PB (Fig. 1).

In a flow cytometric study of patients with newly diagnosed T2DM, as can be seen from Table 1, a small but statistically significant decrease in absolute number (10⁹/l) of CD56+ cells (by 9.25 %) was found compared with those in normoglycemic individuals, which is consistent with the data of some other authors [5, 12, 13]. At the same time, a particularly pronounced decrease in the relative (by 18.3 %) and absolute (by 16.0 %) number of CD56+ cells in the PB compared to the norm was observed in patients with T2DM with severe obesity (BMI > 35.5 kg/m²), which suggests that this is largely due to excess body weight.

At the same time, in a recently created model of T2DM in mice with normal weight, a significant decrease in the cytotoxic activity of NK cells was found [30], which also confirms a certain role of this disease in the development of hypofunction of NK cells.

This suggests that the decrease in the number of NK cells in patients with the initial form of T2DM is a consequence of a combination of two inflammatory processes, i.e. characteristic for the pathogenesis of T2DM and concomitant obesity.

The most demonstrative results were discovered by us when studying the ultrastructure of CD56+ cells in the PB of patients with T2DM using scanning and transmission electron microscopy. Moreover, it should be noted that submicroscopic changes in CD56+ cells of patients with T2DM and normoglycemic individuals isolated both from heparinized native PB and in an enriched suspension of CD56+ cells obtained using flow cytometry (FACS method) were identical.

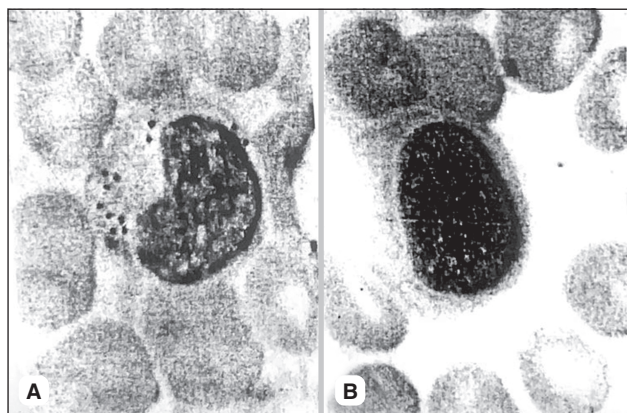


Figure 1. Large cytoplasmic lymphocytes. PB containing azurophilic granules in the cytoplasm (LGL) (A) and not containing granules in the cytoplasm. Pappenheim staining (B). Light optical microscopy, 9,000×

Table 1. Content of CD56+ cells in the patients examined

Groups of patients	%	P1	10 ⁹ /l	P2
Healthy individuals, BMI 24.0–25.5 kg/m ²	12.03 ± 0.24	> 0.05	0.238 ± 0.014	< 0.05
Patients with newly diagnosed T2DM (whole group), BMI 24.9–42.0 kg/m ²	11.02 ± 0.26	< 0.001	0.2016 ± 0.0190	< 0.001
Subgroup with T2DM and very severe obesity, BMI 35.5–42.0 kg/m ²	9.80 ± 0.21		0.108 ± 0.020	

When scanning electron microscopy, which gives a three-dimensional image of the object of lymphocytes isolated from the PB of a healthy person using differential centrifugation in a Ficoll-Hypaque density gradient, a significant diversity in the architectonics of the surface of their cell membrane was discovered [28]. In healthy people of the control group, it is possible to identify at least 6 different types and transitional types of CD56+ cell surface. The majority (about 45–55 %) of CD56+ cells in a normoglycemic person are characterized by the presence of a significant number of small, densely located microvilli on the surface (Fig. 2A). The number of CD56+ cells (about 20–30 %) have a smooth surface with a small number of elongated villi (Fig. 2B).

Patients with T2DM are characterized by a sharp decrease in the number of CD56+ cells (up to 15–20 %) with a large number of microvilli (Fig. 2A), and increase in the number of CD56+ cells (up to 30–50 %) with a smooth surface and a small number of microvilli (Fig. 2B). The type of CD56+ cell with ridge-like projections (outgrowths) is quite rare in T2DM patients with severe obesity.

Since, according to modern concepts [15, 31], in the mechanism of killing by NK cells leading to the death of target cells, the main role is played by the secretion of such cytotoxic compounds as perforin and granzyme B, as well as the destruction of numerous receptors on the cell membrane associated with apoptosis, then the obtained our data of a significant change in the ultrastructure of the surface of CD56+ cells confirms the data on a significant change in the cell membrane of NK cells involved in killing target cells.

We found especially pronounced results during transmission electron microscopy of CD56+ cells in PB of T2DM patients.

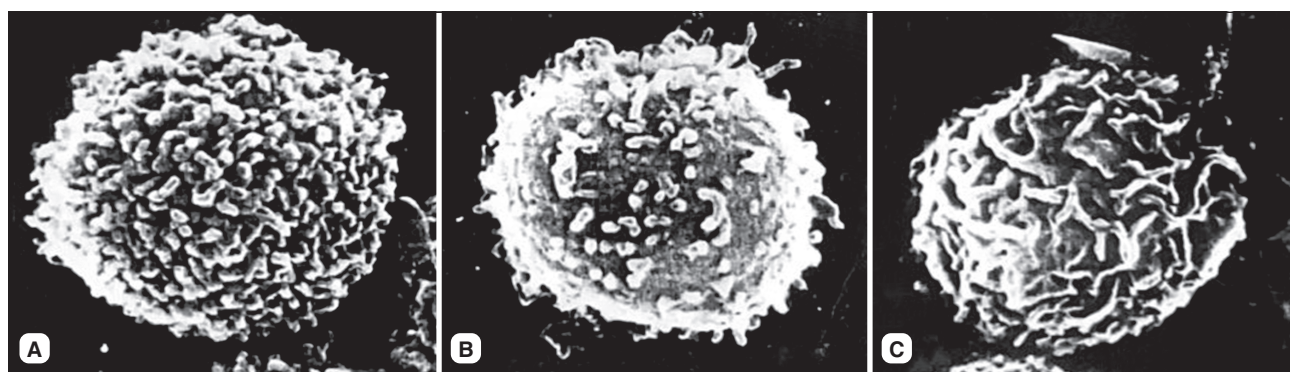
The majority of CD56+ cells in patients at the initial stage of T2DM development, compared with those in normoglycemic individuals, had a more rounded surface with a reduced number of microvilli on the plasma membrane (Fig. 3B). The nucleus in such cells was located eccentrically, often with the presence of a ring-shaped nucleolus.

The cytoplasm of CD56+ cells in T2DM patients, in contrast to the norm, was very variegated. On equatorial sections, it contained a cell center of condensed-type mitochondria, enlarged by the Golgi complex and an increased number of cytolysomes, pubescent vesicles that is a sign of secretory activity of cells [32], and short tubules of granular endoplasmic reticulum.

One of the rather important features of the CD56+ cells ultrastructure in patients with T2DM, compared with those in normoglycemic individuals, was the more frequent appearance of multivesicular bodies and parallel tubular structures (PTS) (Fig. 3D). As is known, the appearance of an increased number of PTS in the cytoplasm is a sign of a decrease in the functional activity of NK cells [33, 34].

The most characteristic feature of changes in the ultrastructure of CD56+ cells in patients with T2DM compared with those in healthy individuals was a sharp decrease in azurophilic (AZ) granules in their cytoplasm (Fig. 3A, B). In T2DM patients, vacuoles with residues of AZ granules were also more common. In this regard, it is important to emphasize that in recent years it has been discovered that AZ granules in NK cells are one of the producers of many vital cytokines and chemokines involved in the pathogenesis of IR and T2DM [28, 35]. There are several publications that show a significant association between increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF α) and CD56+ cells in the PB of patients with prediabetes and T2DM [5, 12, 26, 27, 36]. Particular importance is also attached to the increase in the interferon family, which is considered to be strong antiviral and antitumor agents [14, 37, 38]. AZ granules are also involved in the secretion of such transforming proteins as perforin and granzyme B involved in the killing of target cells [5, 15].

At the same time, particularly pronounced changes in the ultrastructure of CD56+ cells in PB were observed in T2DM patients with concomitant obesity.

**Figure 2. Ultrastructure of the surface of CD56+ cells in patients with newly diagnosed T2DM, 5,000 \times**

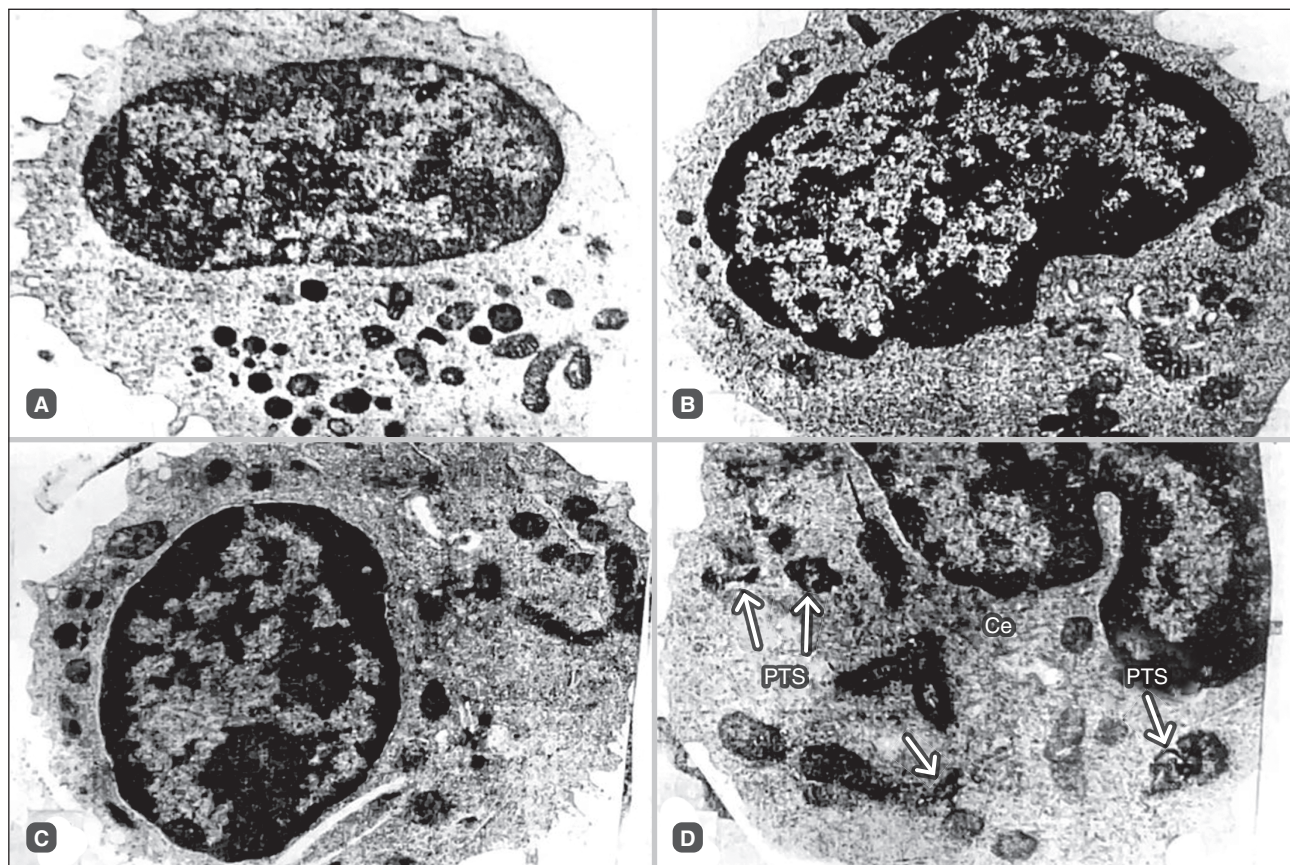


Figure 3. Ultrastructure of CD56+ cells (LGL) in the PB of patients with newly diagnosed T2DM: A — CD56+ cell in healthy individuals, 8,000 \times ; B — in patients with newly diagnosed T2DM (BMI of 25.1 kg/m²), 8,000 \times ; C — in a T2DM patient with obesity (BMI of 39.8 kg/m²); D — a fragment of CD56+ cell with the presence of longitudinal and transverse PTS and at the cell center (arrows), 50,000 \times

Discussion

As is known, a huge number of review publications are devoted to such an important problem as the interdependence (correlation) between obesity and T2DM [39]. However, unfortunately, only a few publications are devoted to studying the role of NK cells in obesity, especially in patients with T2DM [5, 14, 20, 35, 40]. At the same time, there is evidence that obese people without diabetes, like patients with diabetes, experience similar but less pronounced changes in natural immunity. There are isolated publications that show that in normoglycemic obese individuals, especially women, there is a significant decrease in the number of NK cells and a weakening of their cytotoxicity in vitro [21, 24]. Removal of a large amount of adipose tissue in obese women (35.3 ± 4.5 kg/m²) with a low content of NK cells also led to normalization of the level of NK cells and an increase in their cytotoxicity [24, 41].

Our electron microscopic studies of CD56+ cells showed that patients with newly diagnosed T2DM with obesity have submicroscopic changes similar to patients with T2DM without obesity, but more pronounced. In addition, in patients with T2DM, especially with high BMI values (> 35.5 kg/m²), single CD56+ LGL with impaired nuclear ultrastructure in the form of the nuclear membrane detachment and release of chromatin into the cytoplasm were found in the studied samples (Fig. 3C).

This study complements the previous our works, which showed that, along with neutrophils and monocytes, the content and function of another one of the most important

cell elements of natural immunity as NK cells also changes in patients with T2DM.

At the same time, submicroscopic studies of CD56+ cells in patients with newly diagnosed untreated T2DM, especially with morbid obesity, indicating a pronounced decrease in their functional activity, can serve as one of the explanations for the majority of publications that describe a decrease in the cytotoxic activity of NK cells in vitro experiments in patients with diabetes [15, 21, 31, 42]. Moreover, a pronounced decrease in the cytotoxic activity of NK cells has been described even in patients with prediabetes and T2DM with a normal content of NK cells in the PB [43, 44].

It is also important to note that in very old people (including 100–120 years), the number of CD56 cells and NK activity are completely preserved or even exceed normal values. This is explained by natural selection — individuals with low NK cell activity die early from viral diseases and malignant neoplasms, while individuals with high natural immune defense become long-livers [37, 45].

The data obtained on the function of CD56 cells in humans can be used to develop new methods for the prevention of type 2 diabetes.

Conclusions

Thus, the conducted studies show that in patients with T2DM who are at the initial stage of T2DM, there is a sharp disturbance of the submicroscopic organization of CD56+

cells — the most important cellular element of natural immunity, which suggests that in such patients the weakening of the function of natural immune defense is the main reason for increased sensitivity in diabetic patients to infection with various pathogens, including the SARS-CoV-2, as well as their more severe clinical course and increased mortality rate.

References

- Herberman R.B. Immunoregulation and natural killer cells. *Mol. Immunol.* 1982 Oct. 19(10). 1313–21. doi: 10.1016/0161-5890(82)90299-1.
- Zak K.P., Kindzel'skiy L.P., Butenko A.K. Large granular lymphocytes in pathology. Kyiv: Naukova Dumka, 1992. 164 p.
- Timonen T., Ortaldo J.R., Herberman R.B. Analysis by a single cell cytotoxicity assay of natural killer (NK) cells frequencies among human large granular lymphocytes and of the effects of interferon on their activity. *J. Immunol.* 1982 Jun. 128(6). 2514–21.
- Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* 2001 Nov. 22(11). 633–40. doi: 10.1016/s1471-4906(01)02060-9.
- Wang H., Cao K., Liu S., Xu Y., Tang L. Tim-3 expression causes NK cell dysfunction in type 2 diabetes patients. *Front. Immunol.* 2022 Apr 5. 13. 852436. doi: 10.3389/fimmu.2022.852436.
- Donath M.Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014 Jun. 13(6). 465–76. doi: 10.1038/nrd4275.
- Donath M.Y. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016 Apr. 59(4). 679–82. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z.
- Roden M., Shulman G.I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 2019 Dec. 576(7785). 51–60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.
- IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021.
- Hussain M.J., Alvggi L., Millward B.A., Leslie R.D.G., Pyke D.A., Vergani D. Evidence that the reduced number on natural killer cells in type 1 (insulin-dependent) diabetes may be genetically determined. *Diabetologia.* 1987. 30(12). 907–11.
- Mxinwa V., Dluđla P.V., Nyambuya T.M., Mokgalaboni K., Mazibuko-Mbeje S.E., Nkambule B.B. Natural killer cell levels in adults living with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *BMC Immunol.* 2020 Sep 9. 21(1). 51. doi: 10.1186/s12865-020-00378-5.
- Senel S., Sahin I., Kaya E. et al. The effect of glycemic control on lymphocyte neural cell adhesion molecule (CD56) expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005. 48(Suppl. 1). A-195.
- Allahyani M., Alshalawi A.M., Alshalawii M.R., Alqorashi S.A., Aljuaid A., Almeahadi M.M. et al. Phenotypical evaluation of lymphocytes and monocytes in patients with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2023 Mar. 44(3). 296–305. doi: 10.15537/smj.2023.44.3.20220873.
- Michailidou Z., Gomez-Salazar M., Alexaki V.I. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease. *J. Innate Immun.* 2022. 14(1). 4–30. doi: 10.1159/000515117.
- Bähr I., Spielmann J., Quandt D., Kielstein H. Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer. *Front. Immunol.* 2020 Mar 13. 11. 245. doi: 10.3389/fimmu.2020.00245.
- Kumar S., Wilson B., Watson L., Alsop J. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009. 52(Suppl. 1).
- Tronko N.D., Zak K.P. Obesity and diabetes. *Likars'ka sprava.* 2013. 8(1125). 3–21.
- Kim J.H., Park K., Lee S.B., Kang S., Park J.S., Ahn C.W., Nam J.S. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J. Diabetes Investig.* 2019 Sep. 10(5). 1223–8. doi: 10.1111/jdi.13002.
- Tate J., Knuiman M., Davis W.A., Davis T.M.E., Bruce D.G. A comparison of obesity indices in relation to mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2020 Mar. 63(3). 528–36. doi: 10.1007/s00125-019-05057-8.
- Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006. 444(7121). 860–7.
- Lynch L.A., O'Connell J.M., Kwasnik A.K., Cawood T.J., O'Farrelly C., O'Shea D.B. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring).* 2009 Mar. 17(3). 601–5. doi: 10.1038/oby.2008.565.
- O'Shea D., Cawood T.J., O'Farrelly C., Lynch L. Natural killer cells in obesity: impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One.* 2010 Jan 25. 5(1). e8660. doi: 10.1371/journal.pone.0008660.
- Lautenbach A., Breitemeier D., Kuhlmann S., Nave H. Human obesity reduces the number of hepatic leptin receptor (ob-R) expressing NK cells. *Endocr. Res.* 2011. 36(4). 158–66. doi: 10.3109/07435800.2011.580442.
- Nieman D.C., Henson D.A., Nehlsen-Cannarella S.L., Ekkens M., Utter A.C., Butterworth D.E., Fagoaga O.R. Influence of obesity on immune function. *J. Am. Diet. Assoc.* 1999 Mar. 99(3). 294–9. doi: 10.1016/S0002-8223(99)00077-2.
- Laue T., Wrann C.D., Hoffmann-Castendiek B., Pietsch D., Hübner L., Kielstein H. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obes.* 2015 Jan 24. 2. 1. doi: 10.1186/s40608-014-0033-1.
- Romero V., Zúñiga J., Azocar J., Clavijo O.P., Terreros D., Kidwai H. et al. Genetic interactions of KIR and GIM immunoglobulin allotypes differ in obese from non-obese individuals with type 2 diabetes. *Mol. Immunol.* 2008 Aug. 45(14). 3857–62. doi: 10.1016/j.molimm.2008.06.004.
- Guo H., Xu B., Gao L., Sun X., Qu X., Li X. et al. High frequency of activated natural killer and natural killer T-cells in patients with new onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2012 May. 237(5). 556–62. doi: 10.1258/ebm.2012.011272.
- Zak K.P., Popova V.V. Immune intervention in the treatment of diabetes mellitus (analytical review). *Diabet. Ozhireniye. Metabolicheskiy sindrom.* 2015. 6(IV). 31–44.
- Rudenko L.N. Ultrastructure of the surface of T-lymphocytes in the blood of patients with diabetes mellitus. *DAN Ukrainskoy SSR. Seriya B.* 1983. (8). 68–71.
- Yoon Kim D., Kwon Lee J. Type 1 and 2 diabetes are associated with reduced natural killer cell cytotoxicity. *Cell. Immunol.* 2022 Sep. 379. 104578. doi: 10.1016/j.cellimm.2022.104578.
- Prager I., Liesche C., van Ooijen H., Urlaub D., Verron Q., Sandström N. et al. NK cells switch from granzyme B to death receptor-mediated cytotoxicity during serial killing. *J. Exp. Med.* 2019 Sep 2. 216(9). 2113–27. doi: 10.1084/jem.20181454.
- Tanaka Y., Goodman J.R. Electron microscopy of human blood cells. New York: Harper & Row; 1972.
- Smit J.M., Rumke H., Halie M.R. Lymphocytes with parallel tubular structures. Morphology, function and induction. *Brit. J. Haematol.* 1982. 50(4). 696–7.
- Chan W.C., Link S., Mawle A., Check I., Brynes R.K., Winton E.F. Heterogeneity of large granular lymphocyte proliferations: delineation of two major subtypes. *Blood.* 1986 Nov. 68(5). 1142–53.

35. Zak K.P., Popova V.V., Orlenko V.L., Furmanova O.V., Tronko N.D. Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021. 17(7). 534-51. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244969.
36. Qin H., Lee I.-F., Panagiotoopoulos C. et al. Natural killer cells from children with type 1 diabetes have defects in NKG2D-dependent function and signaling. *Diabetes*. 2011. 60(3). 857-66.
37. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. К.: Наукова думка, 1998. 315 с.
38. Kedia-Mehta N., Tobin L., Zaiatz-Bittencourt V., Pisarska M.M., De Barra C. et al. Cytokine-induced natural killer cell training is dependent on cellular metabolism and is defective in obesity. *Blood Adv*. 2021 Nov 9. 5(21). 4447-55. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005047.
39. Holst J.J. Treatment of type 2 diabetes and obesity on the basis of the incretin system: The 2021 Banting Medal for Scientific Achievement Award Lecture. *Diabetes*. 2021 Nov. 70(11). 2468-75. doi: 10.2337/dbi21-0026.
40. Zak K.P., Tronko M.D., Komisarenko S.V. Immunological mechanisms of increased susceptibility to COVID-19 disease and its severe course in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *Ukr. Biochem. J.* 2023 Mar-Apr. 95(2). 5-23. doi: 10.15407/ubj95.02.005.
41. Moulin C.M., Marguti I., Peron J.P., Halpern A., Rizzo L.V. Bariatric surgery reverses natural killer (NK) cell activity and NK-related cytokine synthesis impairment induced by morbid obesity. *Obes. Surg.* 2011 Jan. 21(1). 112-8. doi: 10.1007/s11695-010-0250-8.
42. Negishi K., Kiyama H., Kato S., Teranishi T., Hatakenaka S., Katayama Y. et al. An immunohistochemical study on the river lamprey retina. *Brain Res.* 1986 Jan 8. 362(2). 389-93. doi: 10.1016/0006-8993(86)90470-1.
43. Piatkiewicz P.J., Czech A., Kniotek M., Nowaczyk M. Effects of metformin vs sulphonylurea on immune activity of Natural Killer (NK) cells in individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009. 52(Suppl. 1). A-494.
44. Czech A., Piatkiewicz P., Kniotek M., Nowaczyk M. Metformin significantly improves immune activity of Natural Killer (NK) cells of type 2 diabetic patients by regulating the expression of glutocotransporter 4 (glut4). *Diabetologia*. 2008. 51(Suppl. 1). 332(A-835).
45. Sansoni P., Cossarizza A., Brianti V., Fagnoni F., Snelli G., Monti D., Marcatto A., Passeri G., Ortolani C., Forti E. et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood*. 1993. Nov. 1. 82(9). 2767-73.

Received 04.09.2023

Revised 28.11.2023

Accepted 06.12.2023 ■

Information about authors

Victoria Popova, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Prophylactic Endocrinology Department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4116-0671>

Kostyantyn Zak, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8199-833X>

Tronko Mykola, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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. Tronko M.D. — work management, editing of the article; Popova V.V. — analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation; Zak K.P. — discussion of the obtained results, editing of the article.

Попова В.В., Зак К.П., Тронько М.Д.

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

Вміст та ультраструктура природних клітин-кілерів у крові пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. У хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) спостерігається невелике, але статистично вірогідне зниження абсолютного числа природних клітин-кілерів (CD56+) у периферичній крові (ПК), особливо виражене при супутньому ожирінні. У зв'язку з вищевикладеним **метою дослідження** було подальше вивчення ролі НК-клітин у пацієнтів із вперше виявленим ЦД2, у тому числі ускладненим ожирінням. Для цього використовували комбінацію методів проточної цитометрії зі скануючою та трансмісійною електронною мікроскопією для визначення кількості та функції CD56+ клітин у ПК хворих із ЦД2. **Матеріали та методи.** Обстежено 144 особи обох статей із вперше виявленим ЦД2 віком 40–70 років, які не мали інших гострих та хронічних захворювань і раніше не приймали гіпоглікемічних препаратів. Контрольну групу становили 50 здорових людей із нормоглікемією віком 40–65 років, які не хворіли на COVID-19. **Результати.** Наші дослідження встановили, що в нелікованих пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2 порівняно зі здоровими особами спостерігається дуже невелике статистично значуще зниження абсолютної кількості клітин CD56+ у ПК. При поєднанні проточної цитометрії (FACS методом) і супутніх трансмісійної та скануючої електронної мікроскопії у хворих на ЦД2 було виявлено значні зміни в ультраструктурі CD56+ клітин. Це вказує на

зниження їхньої функції, а саме збільшення кількості клітин із більш гладенькою поверхнею клітинної мембрани, різке зменшення кількості азурофільних гранул у цитоплазмі, які вважаються основним продуцентом цитокінів і перфоринів, появу паралельно-трубчастих структур, біомаркерів зниження функцій клітин, порушення структури апарату Гольджі, гранулярного ендоплазматичного ретикулула та ін. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ЦД2, особливо на початковій стадії розвитку, спостерігається виражене послаблення функції НК-клітин, а отже, природного імунного захисту організму, й пояснюють підвищену схильність пацієнтів із діабетом до захворювання на різні віруси та інфекції, у тому числі COVID-19, а також тяжкий клінічний перебіг й підвищену смертність. **Висновки.** Проведені дослідження показують, що у хворих на початковій стадії ЦД2 спостерігається різке порушення субмікроскопічної організації CD56+ — найважливішого клітинного елемента природного імунітету, що свідчить про ослаблення функції природного імунного захисту. Це основна причина підвищеної чутливості хворих на діабет до інфікування різними патогенами, включаючи вірус SARS-CoV-2, а також більш тяжкого клінічного перебігу та підвищення рівня смертності. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; вірусні захворювання; COVID-19; НК-клітини, що експресують CD56 антиген; цитокіни

Impact of type 2 diabetes mellitus on heart failure with preserved ejection fraction depending on the presence of atrial fibrillation

Abstract. Background. Cardiovascular diseases, including heart failure (HF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), pose a global health challenge. HFpEF is on the rise, especially among the elderly and those with conditions like diabetes, obesity, and hypertension. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) often coexists with HFpEF, and atrial fibrillation (AF) further complicates matters due to shared risk factors. The purpose of this study is to comprehensively investigate the influence of type 2 diabetes mellitus on cardiac function and biomarker profiles in patients with heart failure with preserved ejection fraction in the presence or absence of atrial fibrillation. **Materials and methods.** This was a cohort, single-center study. Four hundred and forty-eight patients with HFpEF were examined. They were divided into 4 groups: group 1 — 189 patients with HFpEF alone; group 2 — 39 patients with HFpEF and T2DM; group 3 — 176 patients with HFpEF and atrial fibrillation; group 4 — 44 patients with HFpEF, AF, T2DM. **Results.** T2DM may contribute to a slightly older patient population in HFpEF, but age alone is not a primary discriminator. T2DM alone does not substantially impact left ventricular mass index but, when combined with AF, it does. T2DM is associated with an increased left atrial volume index, and AF intensifies this effect. T2DM influences diastolic function, with AF exacerbating it. T2DM affects left ventricular filling pressure, and AF worsens this in HFpEF. T2DM also influences left ventricular systolic function, further compromised when combined with AF in HFpEF patients. Galectin-3 levels are elevated in HFpEF patients with T2DM, further exacerbated with AF. NT-proBNP levels are influenced by T2DM and worsened with the combination of AF in HFpEF. SST2 levels are elevated in HFpEF patients with T2DM, further increased with AF, indicating myocardial fibrosis and adverse remodeling. **Conclusions.** The interaction between T2DM and AF in HFpEF patients creates a synergistic effect, resulting in significant cardiac structural and functional alterations. Novel biomarkers such as galectin-3, NT-proBNP, and sST2 emerge as valuable diagnostic tools, reflecting the complex pathophysiological processes in HFpEF.

Keywords: diabetes mellitus; left ventricle; diastolic dysfunction; heart failure with preserved ejection fraction; atrial fibrillation

Introduction

Cardiovascular diseases continue to be a primary cause of morbidity and mortality worldwide, presenting a multifaceted challenge to public health systems. Heart failure (HF) is a significant clinical syndrome, contributing to the global burden of cardiovascular morbidity and mortality. Among the diverse range of HF, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has emerged as a distinct and particularly challenging clinical entity [1].

HFpEF, characterized by signs and symptoms of HF in a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), presents a diagnostic and therapeutic challenge. It carries a significant disease burden, accounting for almost half of all HF cases. Its prevalence continues to increase alongside population ageing and the rising occurrence of comorbidities like hypertension, obesity, and diabetes mellitus [2].

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a prevalent and metabolically complex chronic disease that frequently in-

teracts with HFpEF in a perplexing manner. The coexistence of T2DM and HFpEF has raised questions regarding their pathophysiological mechanisms, the prognosis of affected individuals, and the management strategies needed to mitigate the impact of this challenging comorbidity [3].

The presence or absence of atrial fibrillation (AF) adds complexity to this intricate relationship. AF is the most common sustained arrhythmia encountered in clinical practice. Not only does AF share risk factors with T2DM and HFpEF, but it also exerts a profound influence on the cardiovascular system, causing hemodynamic disturbances, thromboembolic complications, and exacerbating HF symptoms. The convergence of T2DM, HFpEF, and AF further complicates the clinical picture and presents a challenging scenario for both clinicians and researchers [4].

Diastolic dysfunction is a hallmark feature of HFpEF, characterized by impaired relaxation and compliance of the left ventricle during diastole, resulting in impaired filling and elevated left ventricular filling pressures. This dysfunction plays a crucial role in the pathophysiology of HFpEF and significantly contributes to its clinical manifestations [5]. Recent epidemiological studies have revealed the occurrence of diastolic dysfunction amongst patients suffering from T2DM, HFpEF, and AF [6]. Notably, individuals with T2DM are at an increased risk of developing diastolic dysfunction even in the absence of overt HF [7]. The hyperglycemic state in T2DM may result in structural and functional alterations in the myocardium, including myocardial fibrosis and altered calcium handling, leading to diastolic dysfunction in affected patients. The presence of T2DM in conjunction with HFpEF substantially raises the incidence of diastolic dysfunction as compared to either condition alone [8]. The findings imply a synergistic impact, as T2DM worsens the diastolic irregularities observed in HFpEF. Additionally, AF, a prevalent arrhythmia in both T2DM and HFpEF, can exacerbate diastolic function by creating irregular atrial contractions, decreasing the effectiveness of atrial kick, and encouraging atrial remodeling [9].

Emerging research has underscored the significance of innovative biomarkers in clarifying the pathophysiological mechanisms and predicting outcomes in individuals with HFpEF, specifically with coexisting conditions like T2DM and AF [10]. Two biomarkers, soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and galectin-3, have been identified as potentially contributing to risk stratification and our understanding of the underlying molecular pathways. SST2 belongs to the interleukin-1 receptor family and is recognized as a marker for myocardial stress and fibrosis. Elevated sST2 levels have been linked to negative outcomes in patients with HFpEF, and could offer insights into the level of myocardial fibrosis, a significant factor in diastolic dysfunction [11]. Furthermore, sST2 levels have been found to correlate with the presence of T2DM and AF, suggesting its potential utility in risk assessment in the complex interplay of these conditions [12]. Galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, is involved in various inflammatory and fibrotic pathways within the myocardium [13]. Elevated galectin-3 levels have been linked to myocardial fibrosis and adverse outcomes in HFpEF [14]. Its association with T2DM and AF has also been explored, hinting at its role as a marker of not only HFpEF but also the comorbidities that often accompany it [15].

The purpose of this study is to thoroughly examine the impact of type 2 diabetes mellitus on both cardiac function and biomarker profiles in patients diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction, regardless of whether they have atrial fibrillation or not.

Materials and methods

The study involved outpatients who were aged 45 years and older, had compensated T2DM, and HF II–III functional class (based on the New York Heart Association classification). Additionally, their left ventricular ejection fraction was preserved at a level greater than 50 %, and N-terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) levels were elevated, surpassing 125 pg/mL. All patients enrolled in the study provided informed consent, and the research adhered to the basic principles outlined in the Declaration of Helsinki. It was a single-center, cohort study comprising 448 patients diagnosed with HFpEF between December 2018 and March 2023. The participants were classified into four groups as follows: group 1 (n = 189) included patients with HFpEF alone, group 2 (n = 39) comprised patients with HFpEF and T2DM, group 3 (n = 176) consisted of patients with HFpEF and atrial fibrillation, while group 4 (n = 44) included patients with HFpEF, atrial fibrillation, and T2DM.

The diagnosis of HFpEF was based on the criteria of 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [16], atrial fibrillation — on 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation [17], diabetes mellitus — on 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [18]. All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental examination. These studies included determination of the functional class of HF, resting echocardiography, and blood tests to evaluate the level of NT-proBNP, sST2, and galectin-3. Echocardiography was performed using a Toshiba Aplio 400 ultrasound machine. To ensure the accuracy of measurements, the average values from three or more consecutive cardiac cycles were obtained. During the study, the structural and functional parameters of the heart, Doppler parameters of left ventricular diastolic function were assessed.

In each patient, the maximum LV diameter, myocardial mass, and LVEF were determined in accordance with established guidelines [19]. The values of maximum LV volume and LV myocardial mass were indexed to body surface area. LV hypertrophy was diagnosed when the myocardial mass index (LVMMi) exceeded 115 g/m² in men and 95 g/m² in women. LV diastolic function was assessed by pulsed Doppler analysis of transmitral blood flow and tissue Doppler analysis of LV baseline diastolic rise. The maximum velocities of early diastolic filling (E), filling during atrial systole (A) and their ratio (E/A), as well as the maximum velocity of diastolic rise of the LV baseline in early diastole (e') and the E/e' ratio were measured. To minimize the influence of adjacent segments, we obtained the averaged e' velocities from the interventricular septum and lateral wall. The severity of LV diastolic dysfunction was determined on the basis of the 2016 American Society of Echocardiography criteria [20]. One of

the reliable ultrasound indicators of increased LV diastolic dysfunction is LV dilatation. Normally, the maximum LV volume index does not exceed 34 ml/m².

Laboratory studies were performed in the interdepartmental scientific laboratory of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ELISA tests were performed on an ER500 analyzer (Healicom, Jiangsu, China).

We conducted the statistical analysis utilizing IBM SPSS Statistics version 26.0. The software was licensed with the following code: QA2WSWS3QTR5TG6Y7TG6RF59JUY7H, and a product key of AQ2WS89K09IK98J7H4S3WSF5G6. Categorical variables were presented in terms of frequencies and percentages and were compared using the χ^2 test. Fisher's exact test was employed where appropriate. Continuous variables were reported either as mean \pm standard deviation. To assess the normal distribution of continuous variables, we utilized the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. For normally distributed continuous variables, we used independent t-tests to make comparisons between groups. Logistic analysis was performed between groups 1 vs 2, and 3 vs 4. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The small difference in mean age between patients who have HFpEF without T2DM or AF and those who have T2DM but no AF indicates that T2DM may slightly influence an older patient population in the HFpEF group (Table 1). Nevertheless, the lack of a statistically significant difference stresses that age alone may not be the primary distinguishing factor between these two groups. The absence of a substantial age contrast between HFpEF patients with and without AF and T2DM implies that AF effects on age may be uniform, regardless of T2DM status. The identical gender distributions across all HFpEF groups, with or without T2DM or AF, indicate that gender may not be a primary factor in the coexistence of these comorbidities. The comparable mean body mass index (BMI) among the different groups implies that BMI alone may not distinguish the presence or absence of T2DM or AF in HFpEF patients.

Table 2 displays several echocardiographic parameters of the analyzed patients. When comparing the left ventricular mass index among the groups, there is no notable difference between the HFpEF patients who have T2DM but not AF (group 2) and those without T2DM or AF (group 1). These findings indicate that T2DM alone may not significantly affect the left ventricular mass index in HFpEF. A statistically significant difference in left ventricular mass index exists in HFpEF patients with both AF and T2DM (group 4) compared to those with only AF (group 3). This suggests that AF and T2DM together may lead to an increase in left ventricular mass index in HFpEF patients.

Additionally, left atrial volume index (LAVI) shows a significant difference between HFpEF patients with T2DM alone (group 2) and those without any comorbidities (group 1). This indicates that T2DM may be linked to a higher left atrial volume index, potentially signifying a level of left atrial enlargement in these patients. Likewise, LAVI significantly varies between HFpEF patients with AF and T2DM (group 4) and those with AF but without T2DM (group 3). This suggests that the coexistence of both AF and T2DM can worsen left atrial enlargement in HFpEF patients. The deceleration time indicates a marked difference between HFpEF patients with T2DM but no AF (group 2) and those without T2DM or AF (group 1).

This implies that T2DM could implicate the deceleration time, which could indicate an altered diastolic function in these patients. Moreover, there is a significant disparity in the deceleration time between HFpEF patients with AF and T2DM (group 4) and those with AF but not T2DM (group 3). This suggests that the combination of AF and T2DM could impact diastolic function in HFpEF patients.

The E/e' ratio, which indicates left ventricular filling pressure, significantly differed between HFpEF patients with T2DM but without AF (group 2) and those without T2DM or AF (group 1). Therefore, T2DM may be linked to increased left ventricular filling pressure in HFpEF. A notable discrepancy in the E/e' ratio is present between HFpEF patients with AF and T2DM (group 4) and those with AF

Table 1. Baseline characteristics of studied patients

Variable	Group 1	Group 2	p (group 1 vs group 2)	Group 3	Group 4	p (group 3 vs group 4)
Age, years	57.80 \pm 4.18	59.23 \pm 4.51	0.058	58.15 \pm 4.55	57.64 \pm 4.80	0.507
Gender, n (%)	Male	106 (56.10)	0.737	106 (60.20)	28 (63.60)	0.737
	Female	83 (43.90)		70 (39.80)	16 (36.40)	
BMI, kg/m ²	27.08 \pm 4.74	27.10 \pm 4.50	0.985	27.87 \pm 4.85	28.23 \pm 5.05	0.662

Table 2. Echocardiographic characteristics of studied patients

Variable	Group 1	Group 2	p (group 1 vs group 2)	Group 3	Group 4	p (group 3 vs group 4)
LVMmi, g/m ²	95.02 \pm 14.15	95.43 \pm 15.88	0.870	96.17 \pm 14.69	102.48 \pm 12.95	0.010
LAVI, mL/m ²	34.22 \pm 4.60	37.11 \pm 3.95	< 0.001	35.92 \pm 4.53	40.19 \pm 4.09	< 0.001
Deceleration time, ms	253.59 \pm 24.21	232.00 \pm 16.28	< 0.001	237.52 \pm 23.92	213.55 \pm 23.54	< 0.001
E/e' ratio	13.07 \pm 2.74	14.94 \pm 2.77	< 0.001	14.71 \pm 2.52	15.69 \pm 2.92	0.027
LVEF, %	59.24 \pm 4.55	55.79 \pm 3.95	< 0.001	55.39 \pm 4.85	52.87 \pm 4.55	0.002

alone (group 3). This suggests that the concomitant presence of both AF and T2DM may lead to elevated left ventricular filling pressures in HFpEF patients.

The ejection fraction displays significant differences between HFpEF patients with T2DM alone (group 2) and those without any comorbidities (group 1). This indicates that T2DM could affect the systolic function of the left ventricle, leading to a probable decline in fractional shortening in patients with heart failure with preserved ejection fraction. We also note a substantial difference in fractional shortening between HFpEF patients with AF and T2DM (group 4) and those with AF but without T2DM (group 3). This implies that the presence of both AF and T2DM may further compromise left ventricular systolic function in HFpEF patients.

Table 3 displays the levels of three studied biomarkers. HFpEF patients with T2DM but without AF (group 2) had significantly higher galectin-3 levels than their counterparts without T2DM or AF (group 1). This implies a possible association between T2DM and increased galectin-3 levels in HFpEF patients. Elevated galectin-3 is typically indicative of inflammation and fibrosis and can suggest adverse cardiac remodeling. There is a noteworthy variation in galectin-3 levels between HFpEF patients having AF and T2DM (group 4) and those with AF unrelated to T2DM (group 3). This indicates that AF combined with T2DM could furthermore boost galectin-3 levels, signifying a higher degree of cardiac inflammation and fibrosis in such individuals.

NT-proBNP levels differ significantly between HFpEF patients with T2DM but without AF (group 2) and those without T2DM or AF (group 1). This suggests that T2DM may impact NT-proBNP levels in HFpEF patients. Elevated NT-proBNP is linked with increased cardiac stress and is a recognized marker of HF severity. Similarly, a significant

difference in NT-proBNP levels is observed between HFpEF patients with AF and T2DM (group 4) and those with AF but without T2DM (group 3). The coexistence of AF and T2DM can heighten cardiac stress, as evidenced by increased NT-proBNP levels.

Notably, sST2 levels significantly vary between HFpEF patients belonging to group 1 (without T2DM or AF) and group 2 (with T2DM but without AF). These findings imply that T2DM might be linked to elevated sST2 levels in HFpEF patients. Elevated sST2 is recognized as a marker of myocardial fibrosis and adverse cardiac remodeling. There is a notable disparity in sST2 levels among HFpEF patients with AF and T2DM (group 4) versus those with AF but without T2DM (group 3), indicating that the coexistence of AF and T2DM might exacerbate elevated sST2 levels. These findings suggest that such patients may be at an elevated risk of unfavorable cardiac remodeling and myocardial fibrosis.

Logistic regression analysis was conducted to determine the factors distinguishing group 1 from group 2. Table 4 displays the specific associations within this context. Age indicates a marginally significant trend with a p-value of 0.06, implying a potential, albeit modest, correlation with the presence of T2DM in HFpEF patients without AF. Gender does not exert a significant influence on the presence of T2DM within this subgroup. BMI is not a significant predictor for T2DM presence in HFpEF patients without AF. However, several cardiac parameters, including LVMMi, LAVI, deceleration time, E/e' ratio, LVEF, galectin-3, NT-proBNP, and sST2, demonstrate substantial associations with the presence of T2DM in HFpEF patients without AF.

Table 5 differentiates group 3 (HFpEF patients with AF but without T2DM) from group 4 (HFpEF patients with both AF and T2DM). Age is not a significant determinant

Table 3. Biomarker characteristics of studied patients

Variable	Group 1	Group 2	p (group 1 vs group 2)	Group 3	Group 4	p (group 3 vs group 4)
Galectin-3, ng/mL	10.87 ± 2.65	14.04 ± 2.63	< 0.001	13.72 ± 3.00	14.96 ± 2.83	0.014
NT-proBNP, pg/mL	234.74 ± 21.48	250.45 ± 18.80	< 0.001	248.92 ± 21.96	267.89 ± 22.12	< 0.001
sST2, ng/mL	31.56 ± 5.38	42.51 ± 4.64	< 0.001	41.96 ± 5.87	50.18 ± 5.24	< 0.001

Table 4. Logistical regression analysis between groups 1 and 2

Variable	Exp(B) (odds ratio)	p
Age, years	1.084 (0.997–1.18)	0.06
Gender	0.798 (0.394–1.617)	0.532
BMI, kg/m ²	1.001 (0.93–1.077)	0.985
LVMMi, g/m ²	1.002 (0.978–1.026)	0.869
LAVI, mL/m ²	1.155 (1.064–1.254)	0.001
Deceleration time, ms	0.956 (0.938–0.974)	< 0.001
E/e' ratio	1.274 (1.117–1.453)	< 0.001
LVEF, %	0.836 (0.767–0.912)	< 0.001
Galectin-3, ng/mL	1.664 (1.385–2.001)	< 0.001
NT-proBNP, pg/mL	1.037 (1.018–1.056)	< 0.001
sST2, ng/mL	1.539 (1.35–1.754)	< 0.001

Table 5. Logistical regression analysis between groups 3 and 4

Variable	Exp(B) (odds ratio)	p
Age, years	0.983 (0.916–1.054)	0.623
Gender	0.865 (0.436–1.716)	0.679
BMI, kg/m ²	1.015 (0.949–1.086)	0.659
LVMMi, g/m ²	1.032 (1.007–1.057)	0.011
LAVI, mL/m ²	1.25 (1.143–1.367)	< 0.001
Deceleration time, ms	0.957 (0.941–0.973)	< 0.001
E/e' ratio	1.156 (1.016–1.315)	0.028
LVEF, %	0.895 (0.833–0.962)	0.003
Galectin-3, ng/mL	1.158 (1.028–1.304)	0.016
NT-proBNP, pg/mL	1.04 (1.023–1.058)	< 0.001
sST2, ng/mL	1.312 (1.205–1.428)	< 0.001

in distinguishing the concurrent presence of both AF and T2DM among HFpEF patients in this context. Similarly, gender does not significantly shape the concurrent presence of AF and T2DM among HFpEF patients. The analysis did not find BMI to be a reliable indicator of the co-occurrence of AF and T2DM in HFpEF patients. Rather, cardiac parameters underscore the significant impact of AF and T2DM on cardiac structural, functional, and biomarker profiles in HFpEF.

In both analyses, the convergence of comorbidities, specifically T2DM and AF, is accompanied by substantial changes in various cardiac parameters and biomarker profiles. These findings underscore the intricate clinical landscape of managing HFpEF patients grappling with these multifaceted conditions, necessitating individualized treatment strategies and vigilant monitoring of cardiac function and biomarkers to optimize patient care in this complex clinical milieu.

Discussion

Patients with both T2DM and AF often exhibit more pronounced cardiac remodeling, including increased LVMMI [21]. AF, characterized by irregular and rapid atrial contractions, leads to atrial enlargement and promote left ventricular hypertrophy, exacerbating cardiac structural changes. The combination of T2DM and AF synergistically contribute to adverse cardiac remodeling in HFpEF [22].

The marked increase of LAVI in patients with HFpEF, T2DM, and AF highlights the negative impact of these conditions on atrial function. AF results in erratic atrial contractions and diminished atrial transport function, leading to atrial dilation [23]. T2DM worsens these effects, causing a rise in left atrial volume and contributing to suboptimal left ventricular filling [24, 25].

AF disrupts normal atrial-ventricular coordination causing irregular ventricular filling patterns. When AF is combined with T2DM, which can independently impair diastolic function, parameters of the latter experience a further decline. This is characterized by a shorter deceleration time, indicating more severe diastolic dysfunction [26]. The higher E/e' ratio observed in patients with HFpEF, T2DM, and AF signifies increased left ventricular filling pressure. Atrial fibrillation can lead to swift ventricular rates that decrease diastolic filling time and intensify the elevation in filling pressure. Meanwhile, metabolic disruptions associated with T2DM can further aggravate impaired diastolic function [27–29].

Elevated levels of cardiac biomarkers such as galectin-3, NT-proBNP, and sST2 in HFpEF patients with T2DM and AF indicate a higher degree of cardiac stress, inflammation, and fibrosis [30, 31]. AF-induced atrial dysfunction and metabolic derangements related to T2DM may contribute synergistically to these adverse cardiac processes.

To summarize, the presence of T2DM and AF in HFpEF patients results in worse cardiac parameters due to the combined impact of both disorders on cardiac remodeling, atrial function, diastolic function, and biomarker profiles. The interplay among metabolic abnormalities related to T2DM, atrial dysfunction induced by atrial fibrillation, and cardiac

changes related to heart failure with preserved ejection fraction emphasizes the necessity for individualized and comprehensive management of these intricate patients.

Conclusions

The interaction of type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction results in significant changes in cardiac structure and function, exacerbating systolic and diastolic left ventricular dysfunction. This emphasizes the complex interplay of comorbidities in defining the HFpEF phenotype. HFpEF patients with concurrent T2DM and AF have heightened levels of low-grade systemic inflammation. Novel biomarkers, including galectin-3 and sST2, have emerged as useful diagnostic tools to reflect the complicated pathophysiological mechanisms in HFpEF. Their increase in individuals with T2DM and AF highlights their potential in risk stratification and treatment monitoring.

References

1. Redfield M.M., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023. 329(10). 827-38. doi: 10.1001/JAMA.2023.2020.
2. Iyngkaran P., Thomas M.C., Neil C., Jelinek M., Cooper M., Horowitz J.D. et al. The Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Conundrum — Redefining the Problem and Finding Common Ground? *Curr. Heart Fail. Rep.* 2020. 17(2). 34-42. doi: 10.1007/S11897-020-00454-2.
3. McHugh K., DeVore A.D., Wu J., Matsouaka R.A., Fonarow G.C., Heidenreich P.A. et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 73(5). 602-11. doi: 10.1016/J.JACC.2018.11.033.
4. Lejeune S., Roy C., Slimani A., Pasquet A., Vancraeynest D., Vanoverschelde J.L. et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021. 20(1). 1-12. doi: 10.1186/S12933-021-01242-5.
5. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020. 13(1). 245-57. doi: 10.1016/J.JCMG.2018.12.034.
6. Reddy Y.N.V., Obokata M., Verbrugge F.H., Lin G., Borlaug B.A. Atrial Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. 76(9). 1051-64. doi: 10.1016/J.JACC.2020.07.009.
7. Gulsin G.S., Kanagala P., Chan D.C.S., Cheng A.S.H., Athithan L., Graham-Brown M.P.M. et al. Differential left ventricular and left atrial remodelling in heart failure with preserved ejection fraction patients with and without diabetes. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019. 10. doi: 10.1177/2042018819861593.
8. Yap J., Tay W.T., Teng T.H.K., Anand I., Richards A.M., Ling L.H. et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. 8(17). doi: 10.1161/JAHA.119.013114.
9. Liu G., Long M., Hu X., Hu C.H., Du Z.M. Meta-Analysis of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ.* 2021. 30(5). 698-706. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.010.

10. Merino-Merino A., Saez-Maleta R., Salgado-Aranda R., AlKassam-Martinez D., Pascual-Tejerina V., Martin-Gonzalez J. et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure with non-reduced ejection fraction: Diagnostic application and new cut-off points. *Heart & Lung*. 2020. 49(4). 388-92. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.02.043.
11. Yan X., Guo Y., Li L., Wang Z., Li Z. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study. *J. Thorac. Dis.* 2022. 14(5). 1578-87. doi: 10.21037/JTD-22-470/COIF.
12. Li M., Duan L., Cai Y., Hao B., Chen J., Li H. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021. 20(1). 1-11. doi: 10.1186/S12933-021-01244-3.
13. Hara A., Niwa M., Kanayama T., Noguchi K., Niwa A., Matsuo M. et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020. 10(9). 1277. doi: 10.3390/BIOM10091277.
14. Schmitt V.H., Prochaska J.H., Föll A.S., Schulz A., Keller K., Hahad O. et al. Galectin-3 for prediction of cardiac function compared to NT-proBNP in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2021. 11(1). 1-12. doi: 10.1038/s41598-021-98227-x.
15. Bertoni M., Bini C., Bracciali A. Galectin-3 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Persistent Atrial Fibrillation Versus Sinus Rhythm. Correlation with Left Atrial Volume and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide. *J. Cardiovasc. Disord.* 2021. 7(1). 1043. doi: 10.26420/jcardiovasdisord.2021.1043.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016. 18(8). 891-975. doi: 10.1002/EJHF.592.
17. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2021. 42(5). 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2020. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
19. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzal J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. 28(1). 1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
20. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsson T. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. 29(4). 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
21. Shang Y., Zhang X., Leng W., Lei X., Chen L., Zhou X. et al. Increased fractal dimension of left ventricular trabeculations is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with type-2 diabetes mellitus. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019. 35(4). 665-73. doi: 10.1007/S10554-018-1492-0.
22. Sartipy U., Dahlström U., Fu M., Lund L.H. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017. 5(8). 565-74. doi: 10.1016/J.JCHF.2017.05.001.
23. Lam C.S.P., Rienstra M., Tay W.T., Liu L.C.Y., Hummel Y.M., van der Meer P. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Association with Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail.* 2017. 15(1). 19-24. doi: 10.1016/J.JCHF.2016.10.005.
24. Jasic-Szpak E., Marwick T.H., Donal E., Przewlocka-Kosmala M., Huynh Q., Gozdziak A. et al. Prediction of AF in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Incremental Value of Left Atrial Strain. *Cardiovascular Imaging*. 2021. 14(1). 131-44. doi: 10.1016/J.JCMG.2020.07.040.
25. O'Neal W.T., Sandesara P., Patel N., Venkatesh S., Samman-Tahhan A., Hammad M. et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017. 18(7). 725-9. doi: 10.1093/EHJCI/JEX038.
26. Inciardi R.M., Claggett B., Gupta D.K., Cheng S., Liu J., Tchou J.B.E. et al. Cardiac Structure and Function and Diabetes-Related Risk of Death or Heart Failure in Older Adults. *J. Am. Heart Assoc.* 2022. 11(6). 22308. doi: 10.1161/JAHA.121.022308.
27. Bouthoorn S., Valstar G.B., Gohar A., den Ruijter H.M., Reitsma H.B., Hoes A.W. et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2018. 15(6). 477-93. doi: 10.1177/1479164118787415.
28. Kristensen S.L., Mogensen U.M., Jhund P.S., Petrie M.C., Preiss D., Win S. et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017. 135(8). 724-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.
29. Herashchenko A.S., Fedorov S.V., Bielinskyi M.V., Serebyuk N.M., Kozlova I.V. Predicting heart failure in patients with diabetes mellitus: galectin-3, SST2, and carotid thickness. *World of Medicine and Biology*. 2023. 19(84). 45. doi: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-45-49.
30. Puri D., Kaur J., Gaur N., Kodidala S.R. Role of glycosylated hemoglobin in microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: cross sectional study. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(6). 319-323. doi: 10.22141/2224-0721.18.6.2022.1201.
31. Koval S.M., Yushko K.O., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019. 23(3). 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.

Received 04.09.2023

Revised 27.11.2023

Accepted 01.12.2023 ■

Information about authors

N.M. Kulaiets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

V.M. Kulaiets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: virakulaiets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3224-4291>

O.O. Tkachuk-Hryhorchuk, MD, PhD, Assistant Professor, Department of General and Vascular Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tkolesia@bigmir.net; <https://orcid.org/0009-0000-5022-4238>

N.B. Nyshchuk-Oliinyk, MD, PhD Candidate, Assistant Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: natalianishyuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>

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.M. Kulaiets — research concept and design, collection and processing of material, writing the text, statistical processing of the data, editing; V.M. Kulaiets — collection and processing of material, statistical processing of the data; O.O. Tkachuk-Hryhorchuk, N.B. Nyshchuk-Oliinyk — collection and processing of material.

Кулаєць Н.М., Кулаєць В.М., Ткачук-Григорчук О.О., Нищук-Олійник Н.Б.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Вплив цукрового діабету 2-го типу на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду залежно від наявності фібриляції передсердь

Резюме. Актуальність. Серцево-судинні захворювання, включаючи серцеву недостатність (СН) та серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), є глобальною проблемою охорони здоров'я. Захворюваність на СН зі збереженою фракцією викиду зростає, особливо серед людей похилого віку та тих, хто страждає на діабет, ожиріння та гіпертензію. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) часто співіснує з СНзбФВ, а фібриляція передсердь (ФП) ще більше ускладнює ситуацію через спільні фактори ризику. **Мета дослідження:** комплексно вивчити вплив ЦД2 на серцеву функцію та біомаркерні профілі в пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду за наявності або відсутності фібриляції передсердь. **Матеріали та методи.** Дослідження було когортним одноцентровим. Обстежено 448 пацієнтів із СНзбФВ. Вони були розподілені на 4 групи: перша група — 189 осіб лише з СНзбФВ; друга група — 39 пацієнтів із СНзбФВ та ЦД2; третя група — 176 хворих із СНзбФВ та фібриляцією передсердь; четверта група — 44 пацієнти з СНзбФВ, ФП, ЦД2. **Результати.** ЦД2 сам по собі суттєво не впливає на індекс маси лівого шлуночка, але в поєднанні з ФП впливає. ЦД2 асоціюється зі збільшенням

індексу об'єму лівого передсердя, а ФП посилює цей ефект. Діабет впливає на діастолічну функцію, а ФП погіршує її. ЦД2 впливає на тиск наповнення лівого шлуночка, а ФП погіршує його при СНзбФВ. ЦД2 також впливає на систолічну функцію лівого шлуночка, яка погіршується при поєднанні з ФП в осіб із СНзбФВ. Рівень галектину-3 підвищений у пацієнтів із СНзбФВ на тлі ЦД2, що ще більше посилюється за наявності ФП. Уміст NT-proBNP залежить від діабету й погіршується при поєднанні з ФП в осіб із СНзбФВ. Рівень sST2 підвищений у хворих на СНзбФВ із ЦД2 та ще більше підвищується при поєднанні з ФП, що вказує на фіброз міокарда й несприятливе ремоделювання. **Висновки.** Взаємодія ЦД2 та ФП у пацієнтів із СНзбФВ створює синергічний ефект, що призводить до значних структурних і функціональних змін серця. Нові біомаркери, такі як галектин-3, NT-proBNP і sST2, є цінними діагностичними інструментами, що відображають складні патофізіологічні процеси при СНзбФВ.

Ключові слова: цукровий діабет; лівий шлуночок; діастолічна дисфункція; серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду; фібриляція передсердь

Спринчук Н.А.¹, Марушко Ю.В.², Маліновська Т.М.¹¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Оцінка функції аденогіпофіза та рівня греліну у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту

Резюме. Актуальність. Мутації у гені гормону росту (ГР) викликають різні форми синдрому біологічно неактивного гормону росту (СБНГР). Грелін потенціює секрецію ГР. Гормони аденогіпофіза беруть участь у механізмах росту людини. Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) є критерієм активності ГР. **Мета дослідження.** Оцінити функції аденогіпофіза та визначити рівень греліну в пацієнтів із СБНГР для оптимізації діагностики й лікування хворих цієї категорії. **Матеріали та методи.** Було оцінено антропометричні параметри у 158 дітей із СБНГР, середній вік яких становив $7,83 \pm 1,23$ року. Функцію аденогіпофіза оцінювали за рівнями соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ), адренкортикотропного (АКТГ), лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів та їхніми відповідними периферичними гормонами, які визначали за допомогою радіоімунологічних методик і хемілюмінесцентного імуноаналізу. Проведений статистичний аналіз результатів дослідження. **Результати.** Викид СТГ на тлі фармтестів у пацієнтів із СБНГР був вищим за 10 нг/мл, базальний рівень ІФР-1 — значно менший від референтних значень. Після проведення 4-денної проби на чутливість до ГР рівень ІФР-1 зростав більше ніж удвічі. На тлі лікування рГР показники ТТГ, АКТГ і кортизолу сироватки вірогідно змінювались, але їхні рівні перебували у межах референтних значень. Вірогідні зміни рівня греліну виявили через 120 хв після засинання. Більшість дітей із СБНГР мали вчасний статевий розвиток, раннє статеве дозрівання спостерігали в 19 дітей, найменшою була група пацієнтів із затримкою пубертату (5 дітей). За незадовільного кінцевого зросту (КЗ) при лікуванні ГР додавали аналоги гонадотропін-релізінг-гормону (аГРГ). **Висновки.** Для СБНГР є характерними нормальні/високі рівні СТГ і знижений ІФР-1. Крім того, у дітей із СБНГР встановлено суттєве підвищення греліну в перші години після засинання. Проба на чутливість до ГР є вірогідним діагностичним методом. У пацієнтів із СБНГР не виявлено порушень щитоподібної та надниркових залоз. У дітей із СБНГР спостерігають нормальний статевий розвиток зі схильністю до раннього. Одночасне застосування аГРГ у поєднанні з препаратами ГР вірогідно поліпшує КЗ пацієнтів.

Ключові слова: біологічно неактивний гормон росту; діти; низькорослість; грелін; аденогіпофіз

Вступ

На сьогодні, з активним розвитком медико-молекулярної генетики та відкриттям нових соматотропін-регулюючих факторів, як інсуліноподібні фактори росту (ІФР) та їхні зв'язуючі білки, інтерлейкіни, грелін та інші, погляд на етіологію, патогенез, діагностику й лікування соматотропної недостатності починає змінюватись [1–3]. Наприкінці минулого сторіччя виникло поняття «синдром біологічно неактивного гормону росту»

(СБНГР), коли була розшифрована його молекулярна основа [4]. З 1999 року СБНГР віднесено до дефіциту гормону росту (ГР) визначеного походження, вродженої форми [5].

Останнім часом з'явилися дані про відкриття нових мутацій у гені гормону росту (ГР), які викликають нові етіологічні форми СБНГР [6–8], тому багато питань, пов'язаних з цим захворюванням, залишаються нез'ясованими. Нещодавно виявлено новий стимулятор ви-

вільнення ГР — грелін (Ghrelin, Ghr), який секретується переважно клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка [9–11]. Грелін діє через рецептори ГР GHSR (рецептор стимулятора секреції ГР), які експресуються нейронами у дужкоподібному і вентромедіальному ядрах гіпоталамуса, гіпофізі та деяких інших клітинах [12]. Доведено, що Ghr потенціює секрецію ГР через вплив на рилізінг-гормон [13]. Роботи щодо досліджень рівня Ghr у плазмі крові дітей із СБНГР відсутні, наразі не встановлено ймовірну його роль у патогенезі затримки росту.

Також відомо, що гормони аденогіпофіза безпосередньо беруть участь у механізмах росту людини і при багатьох формах низькорослості взаємозв'язок між ними може порушуватись [14–16]. Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) на всіх етапах дослідження є основним критерієм активності ГР та ефективності патогенетичного лікування препаратами ГР [17–19].

Оптимальний вік для початку терапії ГР — від 5 років до раннього пубертату. За пубертату, який почався, ефективність терапії значно знижується, і можна розглядати питання про альтернативні методи лікування, як-от агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГРГ) [20], інгібітори ароматази або їхнє поєднання з терапією ГР [21–23].

Мета дослідження. Комплексне клініко-лабораторне визначення закономірностей перебігу та особливостей патогенезу СБНГР у дітей та підлітків на тлі оцінки функції аденогіпофіза й визначення рівня греліну для оптимізації діагностики і лікування цієї категорії пацієнтів.

Матеріали та методи

Дослідження включало 158 дітей (середній вік $7,83 \pm 1,23$ року) з підтвердженим СБНГР. Для вивчення стану фізичного розвитку у хворих здійснювали оцінку антропометричних параметрів: зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), швидкість росту (ШР), цільовий зріст (ЦЗ), прогнозований зріст (ПЗ), кінцевий зріст (КЗ). Вимірювання зросту та визначення ступеня його відставання виконували згідно із загальноприйнятими методиками, що викладені у науково-медичній літературі, наказах МОЗ України. За наявності соматичної патології пацієнтів не включали в дослідження.

Оцінку впливу лікування на динаміку росту та диференціювання кісток скелета здійснювали з використанням стандартних показників: SD — середнього квадратичного відхилення від середньої величини (M) щодо віку та статі; визначали коефіцієнт стандартного відхилення (H-SDS), який вказує, скільки стандартних (сигмальних) відхилень становить різниця між середнім арифметичним і вимірюваними значеннями. H-SDS росту розраховували за формулою: $H\text{-}SDS \text{ росту} = (X_2 - X_1)/SD$, де X_1 — ріст дитини, X_2 — середній ріст для даного хронологічного віку та статі.

Цільовий зріст розраховували за формулами:

- для хлопців: $(\text{ріст батька} + \text{ріст матері})/2 + 6,5$ (см);
- для дівчат: $(\text{ріст батька} + \text{ріст матері})/2 - 6,5$ (см).

Прогнозований зріст визначали за формулою Блунка залежно від кісткового віку (КВ) пацієнта на момент його обстеження: $ПЗ = P \times 100 \% \text{ від середнього КЗ}$, де P — ріст у момент обстеження, відсоток від середнього КЗ представлений у спеціалізованих таблицях (Блунк В., 1981).

Для оцінки ШР використовували результати принаймні двох точних вимірювань росту, інтервал між якими був не менше ніж 6 місяців. Швидкість росту розраховувалась за формулою: $ШР \text{ (см/рік)} = (P_2 - P_1)/(XB_2 - XB_1)$, де P_2 — ріст на момент реального вимірювання, P_1 — ріст на момент попереднього вимірювання, але не раніше ніж за 6 місяців, XB_2 — хронологічний вік на момент реального вимірювання, XB_1 — хронологічний вік на момент попереднього вимірювання, але не раніше ніж за 6 місяців.

ІМТ визначали за формулою: $ІМТ = m/p^2$, де m — маса тіла в кілограмах, p — ріст у метрах. Результати оцінювали за даними перцентильних номограм для даної статі та середнього хронологічного віку відповідно до протоколів (Наказ МОЗ України від 03.02.09 № 55).

Діагноз СБНГР верифіковано на підставі характерних гормональних порушень — вірогідно низького рівня ІФР-1 на тлі нормального або підвищеного рівня ГР за умов проведення стимуляційних тестів з клонідином та/або інсуліном, які виконувались згідно з протоколами МОЗ України. Для підтвердження СБНГР проводилась чотириденна проба на чутливість до ГР з уведенням його в дозі $0,033 \text{ мг/кг/добу}$ і подальшим дослідженням ІФР-1. Позитивним вважався результат при підвищенні ІФР-1 удвічі і більше порівняно з початковим показником.

Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера (Tanner J.M., 1962, 1969).

Для визначення КВ використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

Загальний і біохімічний аналіз крові виконували за допомогою стандартних наборів фірми SENTENELCH (Італія) та Elitech на автоматичному гематологічному аналізаторі BC 3000 Plus і фотометрі Biosystems BTS-330.

Функцію аденогіпофіза оцінювали за рівнями соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), лютеїнізуючого (ЛГ), фолікуло-стимулюючого (ФСГ) гормонів та їхніми відповідними периферичними гормонами, а саме ІФР-1, вільний тироксин (vT_4), кортизол сироватки, естрадіол (E2) та загальний тестостерон (зТ). Діти, у яких визначали ТТГ- і АКТГ-функції, були розподілені на групи: група контролю (здорові), група 1 — діти із СБНГР до лікування препаратами ГР, група 2 — діти із СБНГР на тлі застосування препаратів ГР протягом 6 міс.

Рівні гормональних показників визначали в крові за допомогою радіоімунологічних методик: показники СТГ, ІФР-1, ТТГ, vT_4 , вільного трийодтироніну (vT_3), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) досліджували за допомогою стандартних наборів (IRMA, Immunotech, Чехія); дослідження рівнів ЛГ, ФСГ, E2 та зТ проводили за допомогою стандартних наборів фірми CEA-IRE-SORIN (Франція) на апараті Gamma 5500B Beckman; базальні рівні кортизолу та адренокортико-

тропного гормону в плазмі визначали з використанням наборів фірми Amersham Radiochemical Centre (Велика Британія). Останнім часом гормональне дослідження додатково виконували за допомогою імуноферментних методик на аналізаторі Simens: ЛГ, ФСГ, Е2 та кортизол визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу із застосуванням реагентів ADVIA Centaur XR, а зТ — Architect i2000sr, Abbot; СТГ, ІФР-1 та АКТГ досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів IMMULITE 2000 ХРі. Уміст греліну визначали радіоімунологічним методом із використанням наборів фірми KIPMR90 (Бельгія).

Для лікування низькорослості застосовували генно-інженерні людські препарати рекомбінантного ГР (рГР), зареєстровані в Україні. Показанням для призначення препаратів рГР у комбінації з аГРГ був незадовільний ПЗ, який мав відмінності від ЦЗ. Групу для лікування СБНГР становили діти зі спонтанним пубертатним розвитком, який починався вчасно або був прискореним. Рентген-вік хворих не перевищував 12 років. Усі діти отримували лікування препаратами рГР, їм була рекомендована терапія аГРГ.

Антропометричні дані досліджували для визначення показань для призначення і віддалених результатів застосування гонадотропін-супресивної терапії аГРГ у комплексі з препаратами рГР у пацієнтів із СБНГР (група А) порівняно з дітьми, хворими на СБНГР, які отримували тільки препарати рГР (група В). Як аГРГ призначали трипторелін пролонгованої дії. Найважливішим клінічним критерієм для призначення терапії аГРГ було підтверджене швидке прогресування статевого розвитку з незадовільним ПЗ і пов'язаними з цим психосоціальними проблемами. Групу порівняння становили 25 дітей пубертатного віку, які отримували тільки терапію препаратами рГР.

Отримані впродовж дослідження результати піддавалися статистичній обробці методами варіаційної статистики. Результати надано у вигляді середніх значень (М) та їхньої стандартної похибки ($\pm m$). Для всіх включених в аналіз кількісних параметрів проведена перевірка гіпотези на предмет відповідності фактичного розподілу досліджуваних показників параметрам нормального розподілу (за критерієм Шапіро — Уїлка). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) та (за необхідності) непараметричним критерієм Манна — Уїтні. Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відзначали тенденцію до вірогідності. Для вивчення

кореляційного зв'язку використовували метод прямої, знаходячи коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r). Статистичні розрахунки були здійснені з використанням програмного забезпечення IBM SPSS 17.0, Statistica 8, Microsoft Office Excel 2010.

Це дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації 1964 року, з поправками щодо біомедичних досліджень і положень GCHICH, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залучення людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протоколи дослідження погоджені з локальним етичним комітетом для всіх учасників. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепції інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Результати

Була здійснена оцінка ефективності фармакологічних проб з клонідином та інсуліном для стимуляції викиду СТГ при діагностиці СБНГР. Викид СТГ на тлі тестів з інсуліном і клонідином в усіх пацієнтів був вище ніж 10 нг/мл, що відповідало нормальній функції СТГ (табл. 1).

За виконаним порівняльним аналізом між сигмальними відхиленнями (SD) ІФР-1 в пацієнтів із СБНГР та здорових дітей встановлено, що SD ІФР-1 у хворих дітей були вірогідно нижчими ($p < 0,001$).

У контрольній групі всі показники, які досліджувались (СТГ базальний і стимульований, ІФР-1 та SD ІФР-1), були в межах референтних значень для відповідних вікових груп.

При аналізі показників ІФР-1 після проведення проби на чутливість до ГР у значній більшості дітей з підозрою на СБНГР отримано позитивні результати дослідження (рис. 1). У всіх пацієнтів базальний рівень ІФР-1 був значно меншим, ніж нижня межа референтних значень. Після проведення 4-денної проби на чутливість до екзогенного ГР рівень ІФР-1 вірогідно зростав більше ніж у 2–3 рази і відповідав нормальним значенням відповідної вікової категорії.

За даними літератури, соматотропна недостатність (СН) часто супроводжується різними ступенями гіпотиреозу та гіпокортицизму [15, 16, 24, 25], тому ми виконали дослідження тиреотропної та аденокортикотропної функцій у пацієнтів із СБНГР.

Таблиця 1. Уміст СТГ (нг/мл) та ІФР-1 (нг/мл) в дітей, хворих на СБНГР (М \pm m)

Показник	СТГ, базальний рівень	СТГ max, проба з інсуліном	СТГ max, проба з клонідином	ІФР-1/SD ІФР-1 (група ДП)	ІФР-1/SD ІФР-1 (група ПП)
Хворі на СБНГР (n = 158)	0,95 \pm 0,12	13,83 \pm 0,92	17,79 \pm 0,51**	63,44 \pm 4,97*/-1,94 \pm 0,28* (n = 128)	133,06 \pm 8,33*/-1,72 \pm 0,13* (n = 30)
Здорові особи (n = 42)	1,20 \pm 0,43	11,18 \pm 0,70	16,81 \pm 1,60**	190,85 \pm 13,78/-0,46 \pm 0,09 (n = 31)	254,85 \pm 26,83/+0,12 \pm 0,07 (n = 11)

Примітки: * — вірогідність відмінностей між даними у дітей із СБНГР та у здорових ($p < 0,001$); ** — вірогідність відмінностей між показниками клонідинової та інсулінової проб ($p < 0,01$); група ДП — діти допубертатного періоду; група ПП — діти пубертатного періоду; СТГ max — максимальний викид СТГ.

При дослідженні рівнів ТТГ у дітей групи 1 показник дорівнював $2,29 \pm 0,23$ мкМО/мл, рівень vT_4 сягав $15,04 \pm 0,31$ нг/дл, що відповідало референтним значенням. Через 6 місяців після лікування рГР середній показник ТТГ по групі становив $3,13 \pm 0,38$ мкМО/мл. На тлі лікування визначено вірогідну різницю між показниками ТТГ як порівняно з групою дітей до призначення рГР ($p < 0,05$), так і порівняно з групою контролю, коли різниця в значеннях ТТГ мала ще більший ступінь вірогідності ($p < 0,01$). Але попри те, що рівень ТТГ під час терапії препаратами рГР у дітей різних груп мав певні відхилення, показник залишався в межах нормальних значень.

При оцінці тиреоїдних показників у дітей із СБНГР до лікування порівняно з показниками групи контролю встановлено, що рівень vT_4 у групі 1 був меншим, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$). Показники vT_4 у дітей групи 2 мали тенденцію до зниження ($0,05 < p < 0,1$) тільки порівняно з показниками групи здорових дітей. Між аналогічними показниками першої та другої груп не було вірогідних відмінностей. Показники vT_4 в усіх групах не виходили за межі референтних значень.

При аналізі рівня АКТГ, який регулює роботу надниркових залоз, показник у пацієнтів групи 1 порівняно з контрольною групою був вірогідно меншим ($p < 0,01$). При застосуванні препаратів рГР протягом шести місяців показник АКТГ підвищувався до $28,17 \pm 0,80$ пг/мл ($p < 0,001$) порівняно з таким у хворих на СБНГР до застосування препаратів рГР і практично відповідав рівню АКТГ у здорових дітей.

При цьому значення кортизолу сироватки крові в пацієнтів групи 1 та здорових дітей були майже однаковими ($348,0 \pm 28,52$ та $392,5 \pm 27,77$ нмоль/л). На тлі застосування препаратів рГР рівень кортизолу сироватки крові значно підвищився ($p < 0,01$) порівняно з показниками як у пацієнтів групи 1, так і в здорових дітей й сягав $541,00 \pm 34,58$ нмоль/л.

Хоча на тлі лікування рГР показники ТТГ, АКТГ і кортизолу сироватки крові в дітей із СБНГР вірогідно змінювались, проте їхні рівні перебували у межах референтних значень і не потребували замісної гормональної корекції [26].

Одним з гіпоталамічних гормонів, який стимулює вивільнення ГР, є грелін [13]. Дослідження рівня Ghg було здійснене у 33 хворих з низькорослістю, серед них 22 пацієнти з соматотропною недостатністю і 11 хворих на СБНГР. У всіх обстежених визначали рівень СТГ під час нічного фізіологічного викиду через 120 хвилин після засинання, фоновий рівень СТГ та ІФР-1, а також проводили стимуляційний тест з клонідином. Одночасно отримували зразки крові для дослідження рівня Ghg.

Найсуттєвіші вірогідні зміни показників Ghg виявили через 120 хвилин після засинання в усіх обстежених. У цій точці встановлено значне підвищення рівня Ghg у дітей із СБНГР, СН, а також у групі контролю порівняно з базальними показниками та максимальним викидом при проведенні клонідинового тесту (рис. 2).

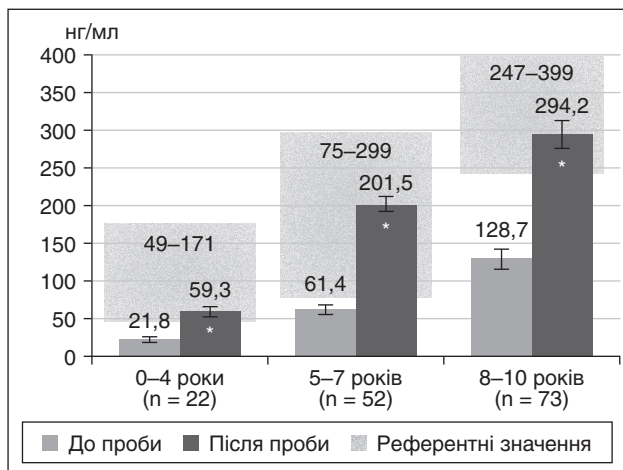


Рисунок 1. Середні показники рівня ІФР-1 (нг/мл) у хворих з підозрою на СБНГР під час проведення проби на чутливість до ГР ($M \pm m$)

Примітка: * — $p < 0,01$, вірогідні відмінності ІФР-1 після стимуляції рГР порівняно з початковим рівнем ІФР-1 (нг/мл)

Так, нічний рівень Ghg перевищував базальний в 1,4 раза у дітей із СН, у 3,4 раза — у дітей із СБНГР і був найвищим ($p < 0,001$) та в 2,8 раза — у дітей контрольної групи. При аналізі зв'язку між викидом СТГ і рівнем Ghg ми виявили сильний прямий кореляційний зв'язок з коефіцієнтом кореляції $r = 0,89$ тільки під час нічного фізіологічного сну.

Ми не встановили зв'язку між показниками ІФР-1 та Ghg у всіх обстежених [27].

Обговорення

При дослідженні статевого розвитку у дітей із СБНГР більшість з них (41 особа, 49,40 %) мали вчасний статевий розвиток зі схильністю до раннього, який почався у віці 10–11 років. Раннє статеве дозрівання зафіксовано в 19 дітей (22,89 %) віком від 8 до 9 років. Цей відсоток є майже таким, як в дітей з оптимальним

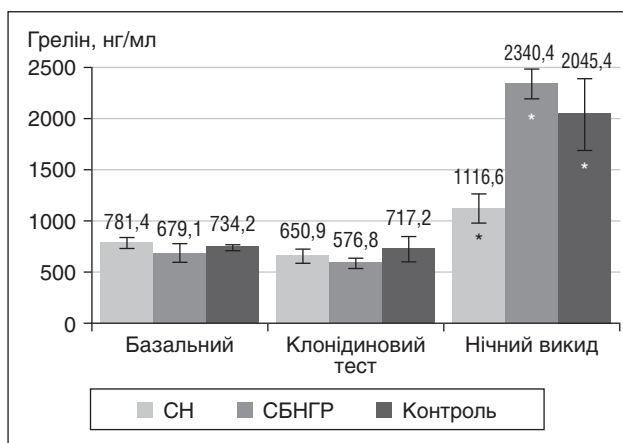


Рисунок 2. Базальний рівень греліну, його викид на тлі клонідинового тесту та через 120 хв після засинання (нг/мл) у дітей із СБНГР та СН

Примітка: * — $p < 0,01$, відмінності рівня Ghg під час нічного викиду порівняно з показниками базального рівня та під час клонідинового тесту.

віком статевого дозрівання, яке почалося у віці 12–14 років, таких було 18 осіб (21,69 %). Найменшою була група із затримкою статевого дозрівання, яку становили 5 дітей (6,02 %). Статевий розвиток обстежених не відрізнявся від показників у дітей здорової популяції. Ранній і вчасний статевий розвиток зі схильністю до раннього на тлі тривалого застосування рГР призводить до прискорення КВ і є незадовільною прогностичною ознакою щодо КЗ пацієнтів із СБНГР. Через своєчасний початок пубертатного розвитку і швидке, після цього, закриття епіфізарних зон такі хворі не досягають бажаного КЗ [28]. Використання аГРГ при лікуванні передчасного й раннього статевого розвитку надало можливість безпечно гальмувати процес статевого дозрівання та маніпулювати терміном його початку і тривалістю. Аналоги ГРГ пригнічують продукцію гонадотропних і статевих гормонів, що уповільнює дозрівання скелета та закриття зон росту, і це дає можливість збільшити КЗ пацієнтів [20].

Ми вивчили показання і віддалені результати застосування гонадотропін-супресивної терапії аГРГ у комплексі з препаратами рГР у пацієнтів із СБНГР (група А) порівняно з дітьми, хворими на СБНГР, які отримували тільки препарати рГР (група В).

В обох групах, незалежно від статі, КЗ був вірогідно більше, ніж ПЗ. І в пацієнтів групи А, і в пацієнтів групи В лікування було ефективним і мало позитивні результати. Але різниця у зрості між КЗ та ПЗ серед пацієнтів групи А у хлопців становила $15,02 \pm 0,90$ см, а в дівчат була $14,55 \pm 1,10$ см, що вірогідно більше, ніж у пацієнтів групи В ($p < 0,01$), у якій відповідна різниця у хлопців дорівнювала $7,49 \pm 0,90$ см, а в дівчат — $8,26 \pm 1,20$ см.

Ця різниця має велике індивідуальне та соціальне значення для хворих, а іноді й для їхніх батьків. При аналізі різниці між КЗ та ЦЗ в обох групах необхідно відзначити вірогідно кращий результат серед дітей групи В, у якій статистично значущої різниці між цими показниками не спостерігали. Водночас КЗ у дітей групи А, як у хлопців, так і в дівчат, був вірогідно нижче, ніж ЦЗ ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що призначення, крім терапії рГР, препаратів аГРГ на початку статевого дозрівання вірогідно поліпшує КЗ пацієнтів [29, 30].

Відомо, що діти з низькорослістю належать до групи ризику за недостатністю вітаміну D, тому цьому контингенту рекомендовано досліджувати рівень 25(OH)D і за умов його недостатності застосовувати препарати вітаміну D упродовж усього періоду спостереження [31].

Висновки

Для СБНГР є характерними нормальні або високі рівні СТГ та значно знижений рівень ІФР-1. Проба на чутливість до ГР є вірогідним діагностичним методом у хворих на СБНГР та ефективним критерієм для призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

У пацієнтів із СБНГР не виявлено порушення функції щитоподібної та надниркових залоз на тлі лікування препаратами ГР.

У пацієнтів із СБНГР встановлено найбільш суттєве підвищення греліну в перші години після засинання, що має пряму сильну кореляцію з викидом ГР.

Діти із СБНГР мають нормальний статевий розвиток зі схильністю до раннього. Одночасне застосування аналогів гонадотропін-релізінг-гормону в комбінації з препаратами ГР є ефективним і безпечним методом лікування хворих на СБНГР та вірогідно поліпшує КЗ пацієнтів за умов раннього, прискореного та нормального статевого розвитку.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Внесок авторів. Спринчук Н.А. — розробка концепції статті, аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку; Марушко Ю.В. — консультація та редагування статті, підготовка до друку; Маліновська Т.М. — обстеження пацієнтів, аналіз літературних джерел, переклад резюме.

Список літератури

- Gahete M.D., Durán-Prado M., Luque R.M., Martínez-Fuentes A.J., Quintero A., Gutiérrez-Pascual E., et al. Understanding the multifactorial control of growth hormone release by somatotropes: lessons from comparative endocrinology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009 Apr. 1163. 137–53. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03660.x.
- Ranke M.B., Wit J.M. Growth hormone — past, present and future. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 May. 14(5). 285–300. doi: 10.1038/nrendo.2018.22.
- Loche S., Di Iorgi N., Patti G., Noli S., Giaccardi M., Olivieri I., et al. Growth hormone deficiency in the transition age. *Endocr. Dev.* 2018. 33. 46–56. doi: 10.1159/000487525.
- Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y., Goji K., Abe H., Chihara K. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. *Endocr. J.* 1996 Oct. 43 Suppl. S27–32. doi: 10.1507/endocrj.43.suppl_s27.
- Ranke M.B., Price D.A., Reiter E.O. (eds). *Growth Hormone Therapy in Pediatrics — 20 Years of KIGS*. Basel, Karger, 2007. P. 29–37. doi.org/10.1159/000101520.
- Petkovic V., Mileta M.C., Boot A.M., Losekoot M., Flück C.E., Pandey A.V., et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH. *Eur. J. Endocrinol.* 2013 Feb 15. 168(3). K35–43. doi: 10.1530/EJE-12-0847.
- Mullis P., Ranke M.B. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents (4th revised and extended edition)*. Basel: Karger Publishers, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9455-8>.
- Petkovic V., Eblé A., Pandey A.V., Betta M., Mella P., Flück C.E., et al. A novel GH-1 gene mutation (GH-P59L) causes partial GH deficiency type II combined with bioinactive GH syndrome. *Growth Horm. IGF Res.* 2011 Jun. 21(3). 160–6. doi: 10.1016/j.ghir.2011.04.002.

9. Khatib N., Gaidhane S., Gaidhane A.M., Khatib M., Simkhada P., Gode D., Zahiruddin Q.S. Ghrelin: ghrelin as a regulatory Peptide in growth hormone secretion. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014 Aug. 8(8). MC13-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/9863.4767.
10. Carreira M.C., Crujeiras A.B., Andrade S., Monteiro M.P., Casanueva F.F. Ghrelin as a GH-releasing factor. *Endocr. Dev.* 2013. 25. 49-58. doi: 10.1159/000346052.
11. Farajallah A., Shanable S. Ghrelin structure and its receptors: a review. *J. Research in Pharmaceutical Science.* 2017. 3(5). 8-13.
12. Poher A.L., Tschöp M.H., Müller T.D. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides.* 2018 Feb. 100. 236-242. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.015.
13. Perchard R., Clayton P.E. Ghrelin and growth. *Endocr. Dev.* 2017. 32. 74-86. <http://dx.doi.org/10.1159/000475732>.
14. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013 May. 9(5). 265-76. doi: 10.1038/nrendo.2013.5.
15. Gutch M., Kumar S., Razi S.M., Gupta A., Kumar S., Gupta K.K., Singh M.M. Prevalence of short stature in juvenile hypothyroidism and the impact of treatment on various skeletal manifestation and growth velocity in a tertiary care center. *Chimed J. Health Res.* 2015. 2. 251-6. DOI: 10.4103/2348-3334.158704.
16. Rohayem J., Drechsel H., Tittel B., Hahn G., Pfäeffle R., Huebner A. Long-term outcomes, genetics, and pituitary morphology in patients with isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies: A single-centre experience of four decades of growth hormone replacement. *Horm. Res. Paediatr.* 2016. 86(2). 106-16. doi: 10.1159/000448098.
17. Acerini C.L., Wac K., Bang P., Lehwalder D. Optimizing patient management and adherence for children receiving growth hormone. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017 Nov 20. 8. 313. doi: 10.3389/fendo.2017.00313.
18. Blum W.F., Alherbish A., Alsagheir A., El Awwa A., Kaplan W., Koledova E., Savage M.O. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr. Connect.* 2018 Jun. 7(6). R212-22. doi: 10.1530/EC-18-0099.
19. Bhat N., Dulmovits E., Lane A., Messina C., Wilson T. Combined simultaneous arginine clonidine stimulation test: Timing of peak growth hormone (GH) concentration and correlation with clinical indices of GH status. *Growth Horm. IGF Res.* 2018 Jun. 40. 28-31. doi: 10.1016/j.ghir.2018.04.002.
20. Kim H.-S. Clinical application of gonadotropin-releasing hormone analogs in children and adolescents. *Korean J. Pediatr.* 2010 Mar. 53(3). 294-9. doi: 10.3345/kjp.2010.53.3.294.
21. Smuel K., Kauli R., Lilos P., Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm. IGF Res.* 2015 Aug. 25(4). 182-8. doi: 10.1016/j.ghir.2015.05.001.
22. Toumba M., Kokotsis V., Savva S.C., Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014 Mar. 27(3-4). 311-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0210.
23. Reh C.S., Geffner M.E. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin. Pharmacol.* 2010. 2. 111-22. doi: 10.2147/CPAA.S6525. Epub 2010 Jun 1. PMID: 22291494; PMCID: PMC3262362.
24. Vyshnevs'ka O.A., Bol'shova O.V. Influence of replacement growth hormone therapy (hGH) on pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in prepubertal children with GH deficiency. *Lik. Sprava.* 2013 Jun. (4). 81-7. Ukrainian. PMID: 25095691.
25. Parretti H., Okosieme O., Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *Br. J. Gen. Pract.* 2016 Oct. 66(651). 538-40. doi: 10.3399/bjgp16X687493.
26. Sprynchuk N., Bolshova O. Influence of recombinant growth hormone treatment on the state of pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in children with syndrome of biologically inactive growth hormone. *ScienceRise: Medical Science.* 2019. 2(29). 19-22. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.161763>.
27. Bolshova O., Malinovska T. The content of ghrelin and leptin in the blood plasma of children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018. 14(8). 719-724. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849>.
28. Soliman A., De Sanctis V., Elalaily R., Bedair S. Advances in pubertal growth and factors influencing it: Can we increase pubertal growth? *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014 Nov. 18(Suppl. 1). S53-62. doi: 10.4103/2230-8210.145075.
29. Sprynchuk N. The psychological state of children with syndrome of biologically inactive growth hormone. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018. 14(8). 725-729. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.8.2018.154850>.
30. Sprynchuk N., Bolshova O. Syndrome of biologically inactive growth hormone — features of diagnosis and treatment. *Endokrynologia | Endocrinology.* 2023. 28(1). 82-89. Retrieved from <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/694>.
31. Bolshova O., Sprynchuk N., Kvachenik D., Muz N., Ryznychuk M., Lukashuk I., et al. An interaction between growth hormone/insulin-like growth factor-1 and vitamin D in children with short stature. *Reproductive Endocrinology.* 2022. 63-64. 34-38. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>.

Отримано/Received 21.08.2023

Рецензовано/Revised 17.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.10.2023 ■

Information about authors

Natalya Sprynchuk, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Children's Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6729-6323>

Yuriy Marushko, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Tetyana Malinovska, PhD, Senior Research Fellow of the Department of Children's Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6534-8433>

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 article was prepared within the budget funding of the National Academy of Sciences of Ukraine according to the plan of research works of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine".

Authors' contribution. Sprynchuk N.A. — development of the concept of the paper, analysis of literary sources, text writing, preparation for printing; Marushko Yu.V. — consultation and editing of the article, preparation for printing; Malinovska T.M. — examination of patients, analysis of literary sources, translation of resumes.

N.A. Sprynchuk¹, Yu.V. Marushko², T.M. Malinovska¹

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Assessment of adenohypophysis function and ghrelin level in children with biologically inactive growth hormone syndrome

Abstract. Background. Mutations in the growth hormone (GH) gene cause various forms of biologically inactive growth hormone (BIGH) syndrome. Ghrelin potentiates the secretion of GH. Adenohypophysis hormones take part in human growth mechanisms. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) level is a criterion of GH activity. The purpose of the study was to assess the adenohypophysis functions and to determine the role of ghrelin in patients with BIGH syndrome to optimize the diagnosis and treatment. **Materials and methods.** Anthropometric parameters were evaluated in 158 children with BIGH syndrome whose average age was 7.83 ± 1.23 years. The function of the adenohypophysis was evaluated according to the levels of somatotropin, thyroid-stimulating, adrenocorticotrophic, luteinizing, follicle-stimulating hormone and their corresponding peripheral hormones, which were determined by radioimmunological methods and chemiluminescent immunoassay. A statistical analysis of the results was carried out. **Results.** The release of GH against the background of clonidine and insulin tests in patients with BIGH syndrome was higher than 10 ng/ml, the basal level of IGF-1 was significantly lower than the reference values. After a 4-day test for sensitivity to GH, the level of IGF-1 increased more than 2 times. Against

the background of treatment with recombinant GH, serum thyroid-stimulating, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol indicators changed significantly, but their levels fluctuated within the reference values. Significant changes in ghrelin content were detected 120 minutes after falling asleep. Most children with BIGH syndrome had timely sexual development, precocious puberty was revealed in 19 children, the smallest was the group with delayed puberty (5 children). Gonadotropin-releasing hormone analogues were added to the GH treatment in case of unsatisfactory final growth. **Conclusions.** Normal/high levels of GH and reduced IGF-1 are characteristic of children with BIGH syndrome. In addition, these children have a significant increase in ghrelin in the first hours after falling asleep. The test for sensitivity to GH is a reliable diagnostic method. Thyroid and adrenal disorders were not found in patients with BIGH syndrome. Children with BIGH syndrome have normal sexual development with a tendency to precocious puberty. The simultaneous use of gonadotropin-releasing hormone analogues in combination with GH preparations significantly improves patients' final growth.

Keywords: biologically inactive growth hormone; children; short stature; ghrelin; adenohypophysis

Патофізіологічні особливості розвитку дисфункції щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і хронічною хворобою нирок (огляд літератури та власні спостереження)

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) — метаболічне захворювання, яке спричиняє порушення всіх видів обміну. На даний час спостерігається зростання поширеності не тільки ЦД, але і його грізних ускладнень. Одним з досить поширених хронічних ускладнень ЦД є діабетична хвороба нирок (ДХН). Станом на сьогодні також відомо про вплив ЦД на інші ендокринні органи, зокрема щитоподібну залозу (ЩЗ). Дисфункція ЩЗ, ЦД 2-го типу і ДХН є взаємопов'язаними станами. В огляді літератури висвітлено причини, теорії розвитку, стадії, перебіг та критерії встановлення діагнозу ДХН, описані ймовірні механізми розвитку фенотипів. Продемонстровано вплив патофізіологічних механізмів метаболічних і секреторних порушень на роботу ЩЗ. З метою пошуку літературних даних використано бази даних PubMed і Google Scholar. **Мета дослідження:** дослідити частоту і поширеність фенотипових форм ДХН і функціональний стан ЩЗ. **Матеріали та методи.** Нами проаналізовано дані 1874 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр», філія «Центр ендокринологічного здоров'я населення», впродовж 2022 року і перших трьох кварталів 2023 р. Серед них жінок було 56 %, чоловіків — 44 %. Середній вік пацієнтів становив $56,1 \pm 8,2$ року. Досліджували частоту і поширеність фенотипових форм ДХН, функціональний стан ЩЗ у таких пацієнтів. **Результати.** Частка пацієнтів з підтвердженою ДХН становила 26 % (487 пацієнтів). За результатами досліджень, ДХН розвивається за фенотипом неальбумінуричного порушення функції нирок (НАПФН) в 59 % (288 хворих), за альбумінуричним фенотипом (АФ) — у 39,6 % (192 пацієнти), а за фенотипом прогресуючого зниження функції нирок — у 1,4 % (7 хворих). Поширеність фенотипу НАПФН є в 1,5 рази більшою, ніж АФ. Дисфункції ЩЗ у пацієнтів з ДХН діагностовані в 34 % (166 пацієнтів). Отримані дані підтверджують більшу поширеність гіпотиреозу порівняно з гіпертиреозом у пацієнтів з ДХН. Це дає підстави запідозрити, що структурно-функціональні зміни нирок при ЦД 2-го типу, які призводять до зниження фільтраційної здатності нирок, можуть бути незалежними від альбумінурії. **Висновки.** Наявність ДХН, незалежно від стадії ЦД і фенотипу, справляє прямий і опосередкований вплив на регуляцію та роботу ЩЗ. У свою чергу, адекватна продукція гормонів ЩЗ необхідна для злагодженого метаболізму, енергетичного гомеостазу й ренопротекції. Наявність дисфункції ЩЗ може бути причиною незадовільного контролю ЦД і призводити до розвитку ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична хвороба нирок; фенотипи діабетичної хвороби нирок; швидкість клубочкової фільтрації; гіпотиреоз; гіпертиреоз

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (ЦД2) — поширене обмінне захворювання, що характеризується гіперглікемією, порушенням обміну білків і ліпідів, що переважно спричинені дисфункцією β -клітин підшлункової залози та підвищеною нирковою реабсорбцією

глюкози [1]. ЦД належить до стрімко прогресуючих захворювань, що найчастіше призводить до хронічних ускладнень [2].

Специфічне ураження нирок, яке призводить до ниркової недостатності на тлі ЦД, має назву діабетичної хвороби нирок (ДХН), є тяжким хронічним мікросу-

динним ускладненням ЦД та однією з основних причин зменшення тривалості життя пацієнтів із ЦД [3].

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) необхідні для метаболізму й енергетичного гомеостазу, а також беруть участь у регуляції глюкози й інсуліну [4]. Вивчення патогенетичних механізмів розвитку дисфункцій ЩЗ у пацієнтів із ЦД2 і ДХН, а також пошук ефективних шляхів профілактики захворювань ЩЗ, які розвиваються при ЦД, є актуальними завданнями сучасної ендокринології.

ЦД є провідною причиною ниркової недостатності в більшості країн світу [5]. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, у світі налічується понад 537 млн хворих на ЦД, і за прогнозами, до 2045 року кількість людей із ЦД зросте до 783 млн [6].

Майже в 40 % пацієнтів із ЦД2 і 30 % із ЦД 1-го типу розвивається ДХН [7]. Швидке зростання поширеності ЦД фактично гарантує, що прогресування ДХН продовжуватиме стрімко зростати. Беручи до уваги прогнози епідеміологів, до 2030 року подвоїться кількість пацієнтів з ДХН, що становитиме 5,4 млн осіб — третину всіх хворих, які потребують проведення нирковозамісної терапії [8].

ДХН охоплює пошкодження структурних одиниць і всі ступені зниження функції нирок упродовж трьох місяців і більше внаслідок поєднання впливу ЦД з різними етіологічними чинниками [9]. Визначними факторами ризику розвитку ДХН, крім ЦД, є артеріальна гіпертензія (АГ), серцево-судинні захворювання (ССЗ), ожиріння, паління, вік понад 60 років, захворювання нирок у сімейному анамнезі [10]. Доведено, що пацієнти з ДХН перебувають у групі високого ризику швидкого розвитку інших ускладнень ЦД, з яких до гострих належать гіпоглікемія і діабетичний кетоацидоз, а до віддалених — ретинопатія, нейропатія, серцево-судинні ускладнення, включно з ішемією, аритмією та серцевою недостатністю. У таких пацієнтів виникає необхідність у проведенні діалізу чи трансплантації нирок [11].

ДХН є поширеним мікросудинним ускладненням зі складним патофізіологічним процесом, що вражає клубочки, каналці й інтерстицій. Розвиток і прогресування процесу залежить від тривалості захворювання, стану компенсації ЦД, наявності супутніх ССЗ та ефективності лікування [12].

Діагноз ДХН ґрунтується на прогресуванні альбумінурії, зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та оцінці клінічної картини [13]. Стандартно діагностичними критеріями ДХН є постійне підвищення екскреції альбуміну із сечею, що визначається як співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) ≥ 30 мг/г, і прогресуюче зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², що триває понад три місяці [14].

Альбумін — найпоширеніший тип білка в сечі, підвищене його виділення із сечею є маркером ураження нирок. Методом виявлення альбумінурії є САК, яке дозволяє використовувати однократну ранкову порцію сечі [15]. САК є напівкількісним аналізом, що розраховується шляхом ділення концентрації альбуміну в міліграмах (мг) на концентрацію креатиніну в грамах (г). Помірне збільшення САК до 30–300 мг/г називають мі-

кроальбумінурією. Значне підвищення САК > 300 мг/г називають макроальбумінурією. Слід зазначити, що альбумінурія є сильним і незалежним предиктором розвитку ДХН і ССЗ [16].

ШКФ вказує на суму швидкостей фільтрації функціонуючих нефронів нирки. Золотим стандартом визначення ШКФ є застосування валідизованих формул, у яких враховують кліренс екзогенного маркера фільтрації (креатиніну в плазмі крові) та певні демографічні показники [17]. У нормі ШКФ становить близько 120 мл/хв/1,73 м², фізіологічно середньорічне зниження ШКФ становить 1,0–1,2 мл/хв/1,73 м²/рік, а от зниження рівня нижче за 60 мл/хв/1,73 м² вдвічі збільшує прогресування ДХН і ССЗ [16].

Класично описують п'ять стадій розвитку ДХН. На перших трьох стадіях процес може бути оборотним, але клінічно його перебіг є безсимптомним. Скарги пацієнти починають висловлювати вже на четвертій і п'ятій стадіях. Найпершим та одним з основних симптомів є стійке підвищення артеріального тиску (АТ), периферичні набряки, виражена втома, слабкість, свербіж, олїгурія, втрата апетиту, нудота, зменшення маси тіла, м'язові посмикування й судомні нижніх кінцівок, порушення мозкової діяльності, безсоння [15].

Дослідники схиляються до виділення трьох фенотипів ДХН, а саме: альбумінурийного фенотипу (АФ), неальбумінурийного порушення функції нирок (НАПФН) і прогресуючого зниження функції нирок (ПЗФН) [18]. Останніми роками все більше уваги приділяється вивченню неоднозначності взаємозв'язку між прогресуючим зниженням ниркових функцій і розвитком альбумінурії. Щорічне зниження ШКФ у пацієнтів з НАПФН становить 0,6–4,6 мл/хв/1,73 м²/рік, а з АФ — 5,0–6,0 мл/хв/1,73 м²/рік [16].

Традиційним фенотипом ДХН тривалий час вважали АФ. Мікросудинне ускладнення, що характеризується розвитком стійкої альбумінурії, яка є маркером ушкодження клубочків, передуює прогресуючому зниженню ШКФ. Також доведено, що альбумінурія є важливим негемодинамічним маркером не тільки розвитку ДХН, але й погіршення перебігу ССЗ [19]. На першій стадії ДХН відбувається потовщення базальної мембрани, клубочкова гіпертрофія та розвиток гіперфільтрації; ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²; функція нирок не порушена. Стадія 2: прогресування потовщення базальної мембрани за відсутності альбумінурії; ШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м²; незначне зниження функції нирок. На третій стадії виникає мікроальбумінурія; ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²; помірне зниження функції нирок. Стадія 4: прогресування стійких гістологічних змін структурних одиниць нирок, розвивається макроальбумінурія; стійке підвищується АТ; ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м²; виражене зниження функції нирок. Стадія 5: термінальна стадія, у якій розвивається протеїнурія, ознаки уремії, стійке підвищення АТ, набряки; ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²; виникає ниркова недостатність [17].

У розвитку ДХН вагому роль відіграє генетична схильність: наявність генів, які відповідають за біохімічне пошкодження нирок, таких як гени запальних цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини аль-

фа); генетичні варіанти компонентів позаклітинного матриксу (колаген, ламіни); генні варіанти компонентів функцій нирок (ангіотензиноген, ренін, ангіотензин-перетворюючий фермент); генні варіанти метаболізму глюкози й ліпідів (транспортери глюкози, адипонектин); генні варіанти функцій ендотелію та окисного стресу (синтаза оксиду азоту, каталаза) [20].

Гемодинамічна дисфункція полягає в підвищенні АТ і формуванні фіброзних змін, що викликані внутрішньоклубочковою гіпертензією та гіперфільтрацією, патологічною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та ангіотензину II [10]. Метаболічні порушення тісно взаємопов'язані з указаними процесами: гіперглікемія призводить до утворення фіброзу, зміни архітекtonіки судин, альбумінурії за рахунок неферментативного гліколізування білків, окисантного стресу, активації протеїнкінази С, дії факторів росту, цитокінів [1]. Гіперінсулінемія сприяє розвитку фіброзу через активацію інсуліноподібного фактора росту 1, трансформуючого фактора росту бета та ендотеліну-1 [21]. Гіпер- і дисліпідемія сприяють атеросклерозу, індукції фіброгенезу й підвищенню САК. Гіперурікемія сприяє гломерулосклерозу, підвищуючи концентрацію медіаторів запалення [22]. Ендотеліальна дисфункція порушує регуляцію тонуусу судин і посилює жорсткість судин за рахунок зменшення концентрації ендотеліальної NO-синтази [1].

Пусковим механізмом розвитку ДХН є підвищення активності РААС та ангіотензину II, які провокують гіпертрофію нирок, збільшення нирковоплазматичного потоку й підвищення ниркової фільтрації. У сукупності ці процеси призводять до підвищення ШКФ одного нефрона, а згодом і цілої нирки. Водночас розвивається збільшення внутрішньоклубочкового тиску, викликаного дисбалансом тонуусу приносної та виносної артеріол. Порушення тубулогломерулярного зв'язку відбувається внаслідок повної втрати тонуусу аферентної артеріоли через підвищену активність циркулюючих вазодилататорів (оксид азоту, натрійуретичний пептид) і спазму еферентної артеріоли, надмірної активності вазоконстрикторів (ангіотензину II, тромбоксану й ендотеліну-1). Результатом цього є розвиток початкової фази ДХН — зворотної клубочкової гіперфільтрації. У подальшому розвивається прогресивне збільшення альбумінурії, що індукує тубулоінтерстиціальне запалення й стрімке прогресування фіброзу. Сукупність усіх патофізіологічних механізмів призводить до зменшення кількості функціонуючих нефронів з поступовим зниженням ШКФ аж до термінальних стадій ниркової недостатності [1].

За даними літератури, усе частіше виявляють та описують фенотип НАПФН. Це прогресуюче зниження ШКФ на тлі нормоальбумінурії, спровоковане ушкодженням внутрішньониркових артерій [23]. Саме тому припускають, що НАПФН має кращий клінічний перебіг і менший ризик виникнення термінальної стадії ДХН, ніж класичний АФ. Пацієнти зі зниженою ШКФ мають вищий індекс ниркового артеріального опору й більш виражене ураження інтраренального судинного русла [25], характеризуються більш поширеними тубулоінтерстиціальними (погощення базальної мембрани) та

васкулярними (розширення мезангіалу) пошкодженнями структури нирок. Патогенез його є багатофакторним і не до кінця вивченим. Це макросудинне ускладнення частіше трапляється в пацієнтів старшого віку з меншою тривалістю ЦД2. Супутніми факторами розвитку є ожиріння, куріння, підвищений АТ і дисліпідемія в анамнезі. Тому можна припустити, що не гіперглікемія є основною причиною розвитку, а саме мультифокальний атеросклероз і вікове підвищення жорсткості судин. Додатковим припущенням є те, що НАПФН може бути ранньою стадією класичного АФ [1, 24].

Найменш дослідженим фенотипом є ПЗФН, що характеризується стрімкою втратою ШКФ, яка настає на будь-якій стадії діабетичної нефропатії. При цьому відсутній прямий зв'язок з альбумінурією, а процес може розвиватися на тлі недіабетичного захворювання нирок, як-от інтерстиціальний нефрит або нефросклероз, що призводить до зниження ШКФ [24].

З огляду на це скринінг ДХН повинен ґрунтуватися на оцінці клінічної картини, визначенні альбумінурії та розрахунку ШКФ. Найкращим методом виявлення уражень нирок є альбумінурія, а найточнішим індикатором функцій нирок — ШКФ. Найважливішим прогностичним фактором розвитку термінальної стадії ниркової недостатності при ДХН є визначення поточної ШКФ та її динаміки. Загалом рекомендується проводити регулярний скринінг на наявність ниркових порушень усім пацієнтам з ЦД2 одразу після встановлення діагнозу та щорічний моніторинг показників АТ, САК і ШКФ для зменшення ризику розвитку й прогресування ДХН [13].

ДХН — це поширене метаболічне захворювання, що характеризується сукупністю порушень усіх видів обміну, зниженням ниркового кліренсу й порушенням регуляції електролітів. При цьому спостерігається порушення функціонування багатьох важливих органів та ендокринної регуляції. Саме тому ДХН є добре відомою причиною нетиреоїдної патології, яка спричиняє дисфункцію ЩЗ, тобто зміну функції ЩЗ без її первинного ураження.

Дослідження підтверджують, що поширеність дисфункції ЩЗ вища в пацієнтів із ЦД (приблизно на 2,2–17 %), ніж у пацієнтів без ЦД [25–27]. У дослідженні M. V. Jali та співавт. у 16,2 % пацієнтів з ЦД2 діагностовано маніфестний гіпотиреоз, у 9 % — субклінічний гіпотиреоз і в 3,5 % — гіпертиреоз [28].

Гормони ЩЗ відіграють важливу роль у метаболізмі, енергетичному гомеостазі завдяки впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, впливають на функції ниркових судин, активацію РААС, експресію іонних каналів і підтримку водно-електролітного балансу, беруть участь у регуляції ниркової гемодинаміки й клубочкової фільтрації, виконуючи ренопротекторну функцію [29, 30]. Порушення регуляції гормонів ЩЗ призводить до обмінних, гемодинамічних і серцево-судинних змін, які погіршують нирковий кровотік [31].

Порушення функції ЩЗ може бути пов'язане з внутрішньонирковою вазоконстрикцією, зниженням серцевого викиду, ШКФ та ефективного ниркового кровотоку, що призводить до серйозних уражень нирок і появи альбумінурії [32, 33]. Основними патофізіологічними механізмами розвитку дисфункцій ЩЗ у пацієнтів з ЦД2

і ДХН, описаними в літературі, є порушення регуляції тиреотропного гормону (ТТГ), низький рівень трийодтироніну (T_3), зменшення рівня протеїнів, які зв'язують гормони ЩЗ, збільшення вивільнення білків зі сечею, зниження активності натрієво-калієвої помпи, зниження секреції йодидів, накопичення уремичних токсинів, гіперінсулінемія, гіперглікемія, гіперлептинемія [34].

При ДХН розвивається стійке підвищення рівня ТТГ відповідно до прогресування ДХН. Патологічна регуляція ТТГ відбувається внаслідок змін осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» [35]. Ниркова патологія порушує біодоступність ТТГ унаслідок зміни активності циркадного ритму ТТГ і його глікозилювання. Стійка гіперглікемія має згубний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, де вона пригнічує або скасовує нічний пік виділення ТТГ [36]. У пацієнтів з ДХН спостерігається послаблене підвищення рівня ТТГ у вечірні години, амплітуда пульсуючої секреції ТТГ є меншою порівняно з показниками здорових осіб. Не менш важливе значення при підвищенні рівня ТТГ має ендотеліальна дисфункція [37]. Накопичення креатиніну, сечовини, вільних жирних кислот порушує зв'язування гормонів ЩЗ з альбуміном. Саме цим можна пояснити зниження рівня тироксину (T_4) у крові [38].

ДХН знижує периферичний метаболізм гормонів ЩЗ за рахунок хронічної гіперальбумінурії та гіпоальбумінемії. Більшість гормонів ЩЗ зв'язуються з білками-транспортерами, втрата білка, викликана альбумінурією, призводить до зниження концентрації білків-носіїв у периферичних тканинах. Відбувається зменшення кількості тироксина зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), транстиретину або преальбуміну й альбуміну, що призводить до виснаження резервів гормонів ЩЗ [34]. Унаслідок цих процесів рівень циркулюючих гормонів ЩЗ знижений.

Ще однією нирковою функцією є виведення йоду, головним чином шляхом клубочкової фільтрації. Саме тому в пацієнтів із ДХН відбувається зниження кліренсу йоду і збільшення неорганічного йодиду в плазмі крові. Виникає це через зниження кліренсу гойтрогенних речовин і призводить до збільшення поглинання йодиду ЩЗ. Наслідком цього є компенсаторна гіпертрофія та порушення структури ЩЗ [34].

Метою нашого дослідження було встановлення частоти й поширеності фенотипових форм ДХН, а також функціонального стану ЩЗ у таких пацієнтів.

Матеріали та методи

Нами проаналізовано дані 1874 пацієнтів із ЦД2, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр», філія «Центр ендокринологічного здоров'я населення», впродовж 2022 року і перших трьох кварталів 2023 р. Серед них жінок було 56 %, чоловіків — 44 %. Середній вік пацієнтів становив $56,1 \pm 8,2$ року.

Оцінювали скарги, дані анамнезу, об'єктивного огляду, загальноклінічні дослідження, показники вуглеводного й ліпідного обміну, розраховували ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, додатково визначали альбумін-креатинінове співвідношення, визначали рівень

ТТГ, вільного T_3 , вільного T_4 , проводили ультразвукове обстеження ЩЗ і нирок. Досліджували частоту й поширеність фенотипових форм ДХН, функціональний стан ЩЗ у таких пацієнтів.

Результати та обговорення

Частка пацієнтів з підтвердженою ДХН становила 26 % (487 пацієнти). ДХН розвивалася за фенотипом НАПФН в 59 % (288 хворих), АФ — у 39,6 % (192 пацієнти), а ПЗФН — у 1,4 % (7 хворих). Отримані результати вказують на те, що поширеність фенотипу НАПФН є в 1,5 рази більшою, ніж АФ. Слід відзначити наявність у частини пацієнтів лише мікроальбумінурії при 3–4-й стадії ДХН і макроальбумінурії при нормальних рівнях ШКФ.

Це дає підстави запідозрити, що структурні й функціональні зміни нирок при ЦД2, які призводять до зниження фільтраційної здатності нирок, можуть бути незалежними від альбумінурії. Варто враховувати тривалість і наявність супутньої патології в пацієнтів з ЦД2, оскільки АГ, тривало коригована гіпотензивними препаратами з нефропротекторною дією, може пояснити нижчі показники класичного АФ у нашому аналізі.

Порушення функціонального стану ЩЗ у пацієнтів з ДХН діагностовано в 34 % (166 осіб). Структурні порушення встановлено у вигляді дифузного чи вузлового зоба (без порушення функції ЩЗ) у 14 % (23 пацієнти). Маніфестний і субклінічний гіпотиреоз констатовано в 46 % (76 хворих), маніфестний і субклінічний тиреотоксикоз — у 17 % (28 осіб), зоб у поєднанні з гіпотиреозом — у 12,8 % (21 пацієнт), зоб у поєднанні з гіпертиреозом — у 10,2 % (18 хворих).

Отримані нами дані підтверджують більшу поширеність гіпотиреозу порівняно з гіпертиреозом у пацієнтів з ДХН. Цей факт зумовлений низкою патофізіологічних механізмів при всіх фенотипах ДХН. Зокрема, при АФ спостерігається гіпоальбумінурія, яка призводить до зниження ТЗГ. При НАПФН знижується видільна функція нирок, яка призводить до накопичення уремичних токсинів, зниження активності натрієво-калієвої помпи, що впливає на концентрацію тиреоїдних гормонів у крові. Вплив на рівень ТТГ за рахунок порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи відбувається як при АФ, так і при НАПФН.

Висновки

Наявність метаболічних порушень незалежно від наявності ЦД і фенотипу ДХН справляє прямий та опосередкований вплив на регуляцію та функціональний стан ЩЗ.

У свою чергу, адекватна продукція гормонів ЩЗ необхідна для злагодженого метаболізму, енергетичного гомеостазу та ренопротекції.

Наявність дисфункції ЩЗ може бути причиною незадовільного контролю ЦД і призводити до розвитку ускладнень. Тому існує необхідність у рутинному аналізі рівня гормонів ЩЗ у пацієнтів з ЦД2 і ДХН, вчасному проведенні медикаментозної корекції з метою поліпшення якості життя, зниження захворюваності й смертності.

Механізми взаємозв'язку між ЦД, ДХН і дисфункцією ЩЗ є складними й потребують подальших досліджень.

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

Внесок авторів. *Урбанович А.М.* — концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, редагування; *Верещинська А.П.* — збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, статистична обробка даних.

Список літератури

1. Bandy M.Z., Sameer A.S., Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J. Med.* 2020 Oct 13. 10(4). 174-188. doi: 10.4103/ajm.ajm_53_20. PMID: 33437689; PMCID: PMC7791288.
2. Petersmann A., Müller-Wieland D., Müller U.A., Landgraf R., Nauck M., Freckmann G., Heinemann L., Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019 Dec. 127(S 01). S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860923.
3. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 30. 21(17). 6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
4. Teixeira P.F.D.S., Dos Santos P.B., Pazos-Moura C.C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020 May 13. 11. 2042018820917869. doi: 10.1177/2042018820917869. PMID: 32489580; PMCID: PMC7238803.
5. Zhao W., Li X., Liu X., Lu L., Gao Z. Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy: A Single Center Study. *J. Thyroid. Res.* 2018 Dec 2. 2018. 9507028. doi: 10.1155/2018/9507028. PMID: 30631416; PMCID: PMC6304540.
6. Ogurtsova K., Guariguata L., Barengo N.C., Ruiz P.L., Saccre J.W., Karuranga S., Sun H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109118. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883189.
7. Hoogeveen E.K. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial.* 2022. 2. 433-442. <https://doi.org/10.3390/kidneydi-12030038>
8. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29. 395(10225). 709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
9. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019 Nov 1. 34(11). 1803-1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174.
10. Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E., Grams M.E., Ix J.H., Jha V., Kengne A.P. et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021 Jan. 99(1). 34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.
11. 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. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171279.
12. Farmaki P., Damaskos C., Garmpis N., Garmpi A., Savvanis S., Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr. Cardiol. Rev.* 2020. 16(4). 249-251. doi: 10.2174/1573403X1604201229115531.
13. Persson F., Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int. Suppl.* 2011. 2018 Jan. 8(1). 2-7. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.003. Epub 2017 Dec 29. PMID: 30675433; PMCID: PMC6336222.
14. D'Marco L., Guerra-Torres X., Viejo I., Lopez-Romero L., Yugueros A., Bermidez V. Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease Phenotype: Beyond Albuminuria. *touchREV Endocrinol.* 2022 Nov. 18(2). 102-105. doi: 10.17925/EE.2022.18.2.102. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36694889; PMCID: PMC9835813.
15. Bakris G.L., Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care.* 2014. 37(3). 867-75. doi: 10.2337/dc13-1870.
16. Fioretto P., Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022 Feb. 18(2). 78-79. doi: 10.1038/s41581-021-00522-3.
17. Sagoo M.K., Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol. Biol.* 2020. 2067. 3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8_1. PMID: 31701441.
18. Tsaryk I.O., Pashkovska N.V. Phenotypes of diabetic kidney disease (literature review and own data). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(3). 265-271. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277 (in Ukrainian).
19. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014 Dec. 51(6). 905-15. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7.
20. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. Diabetes.* 2014 Dec 15. 5(6). 809-16. doi: 10.4239/wjdv5.i6.809. PMID: 25512783; PMCID: PMC4265867.
21. Romi M.M., Arfian N., Tranggono U., Setyaningsih W.A.W., Sari D.C.R. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation. *BMC Nephrol.* 2017 Oct 31. 18(1). 326. doi: 10.1186/s12882-017-0736-x.
22. MacIsaac R.J., Ekinci E.I. Progression of Diabetic Kidney Disease in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care.* 2019 Oct. 42(10). 1842-1844. doi: 10.2337/dci19-0030. PMID: 31540958.
23. Shi S., Ni L., Gao L., Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Jun 3. 13. 871272. doi: 10.3389/fendo.2022.871272.
24. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017 Dec 7. 12(12). 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116. Epub 2017 May 18.
25. Pankiv V., Yuzvenko T., Kobyliak N., Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. *Rev. Recent Clin. Trials.* 2022. 17(1). 34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304. PMID: 34856912.
26. Marschner R.A., Arenhardt F., Ribeiro R.T., Wajner S.M. Influence of Altered Thyroid Hormone Mechanisms in the Progression of Metabolic Dysfunction Associated with Fatty Liver Disease (MAFLD): A Systematic Review. *Metabolites.* 2022. 12. 675. <https://doi.org/10.3390/metabo12080675>.

27. Yang Z., Duan P., Li W., Nie R., Lou X., Wang L., Wu K. et al. *The Correlation between Thyroid Hormone Levels and the Kidney Disease Progression Risk in Patients with Type 2 Diabetes*. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022 Jan 5. 15. 59-67. doi: 10.2147/DMSO.S347862.
28. Jali M.V., Kamar S., Jali S.M., Pawar N., Nalawade P. *Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients*. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017 Nov. 11 Suppl. 1. S105-S108. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.017. Epub 2016 Dec 19
29. Meuwese C.L., Carrero J.J. *Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: the chicken or the egg?* *Arch. Med. Res.* 2013 Nov. 44(8). 591-600. doi: 10.1016/j.amed.2013.10.009. Epub 2013 Nov 8.
30. Rong F., Dai H., Wu Y., Li J., Liu G., Chen H., Zhang X. *Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies*. *BMC Med.* 2021 Oct 21. 19(1). 257. doi: 10.1186/s12916-021-02121-2.
31. Zhao W., Li X., Liu X. *Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy: A Single Center Study*. *J. Thyroid Res.* 2018. 2018. 9507028 2019. <https://doi.org/10.1155/2018/9507028>.
32. Han Q., Zhang J., Wang Y., Li H., Zhang R., Guo R., Li L. et al. *Thyroid hormones and diabetic nephropathy: An essential relationship to recognize*. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Feb. 24(2). 160-169. doi: 10.1111/nep.13388.
33. Niknam N., Khalili N., Khosravi E., Nourbakhsh M. *Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine*. *Adv. Biomed. Res.* 2016 Mar 16. 5. 38. doi: 10.4103/2277-9175.178783
34. Basu G., Mohapatra A. *Interactions between thyroid disorders and kidney disease*. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012 Mar. 16(2). 204-13. doi: 10.4103/2230-8210.93737.
35. Mohamedali M., Reddy Maddika S., Vyas A., Iyer V., Cheriath P. *Thyroid disorders and chronic kidney disease*. *Int. J. Nephrol.* 2014. 2014. 520281. doi: 10.1155/2014/520281. Epub 2014 Apr 13.
36. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. *Diabetes mellitus and electrolyte disorders*. *World J. Clin. Cases.* 2014 Oct 16. 2(10). 488-96. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.488.
37. Chen J. *Is there a causal relationship between hypothyroidism and hyponatremia?* *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2023 Jul 4. 14. 20420188231180983. doi: 10.1177/20420188231180983.
38. Radwanska P., Kosior-Korzecka U. *Effect of leptin on thyroid-stimulating hormone secretion and nitric oxide release from pituitary cells of ewe lambs in vitro*. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014 Feb. 65(1). 145-51.

Отримано/Received 27.09.2023

Рецензовано/Revised 29.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2023 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Andriana Vereshchynska, post-graduate student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.andriana.ver@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9643-7589>

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

Authors' contribution. A.M. Urbanovych — research concept and design, collection and processing of material, editing; A.P. Vereshchynska — collection and processing of material, writing the text, statistical data processing.

A.M. Urbanovych, A.P. Vereshchynska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Pathophysiological features of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (a literature review and own observations)

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that causes disorders of all types of metabolism. Currently, there is an increasing prevalence of not only DM, but also its serious complications. One of the common chronic complications of DM is diabetic kidney disease (DKD). As of today, it is also known about the effect of DM on other endocrine organs, in particular thyroid gland. Thyroid dysfunction in combination with type 2 DM and DKD are interrelated conditions. In the literature review, the causes, theories of development, stages, course, and criteria for making a diagnosis of DKD are highlighted, probable mechanisms for the development of phenotypes are described. The impact of pathophysiological mechanisms of metabolic and secretory disorders on thyroid function has been demonstrated. PubMed and Google Scholar databases were used to search for literature data. The purpose of the study is to investigate the frequency and prevalence of phenotypic forms of DKD and the thyroid functional state. **Materials and methods.** We have analyzed the data of 1,874 patients with type 2 DM who were receiving inpatient treatment at the Lviv Regional Clinical Diagnostic Center, branch of the Center for Endocrinological Population Health, in 2022 and the first three quarters of 2023. Among them, 56 % were women, 44 % were men. The average age of the patients was 56.1 ± 8.2 years. The frequency and prevalence of phenotypic forms of DKD, the thyroid functional state in such

patients were studied. **Results.** The share of patients with confirmed DKD was 26 % (n = 487). According to the results of the studies, DKD develops by a phenotype of non-albuminuric renal dysfunction in 288 patients (59 %), by an albuminuric phenotype — in 192 cases (39.6 %), and as a progressive decrease in kidney function — in 7 patients (1.4 %). Non-albuminuric renal dysfunction phenotype was 1.5 times more frequent than albuminuric one. Thyroid dysfunction was diagnosed in 166 patients with DKD (34 %). The obtained data confirm the greater prevalence of hypothyroidism as compared to hyperthyroidism in patients with DKD. This allows us to suspect that the structural and functional changes in the kidneys in type 2 DM, which lead to a decrease in the filtration capacity of the kidneys, may be independent of albuminuria. **Conclusions.** The presence of DKD, regardless of the stage of DM and phenotype, has a direct and indirect effect on the regulation and functioning of the thyroid gland. In turn, adequate production of thyroid hormones is necessary for a balanced metabolism, energy homeostasis and renoprotection. The presence of thyroid dysfunction can be a cause of unsatisfactory control of diabetes and lead to the development of complications.

Keywords: diabetes; diabetic kidney disease; phenotypes of diabetic kidney disease; glomerular filtration rate; hypothyroidism; hyperthyroidism

Єрохович В.М.¹, Комісаренко Ю.І.¹, Карпенко О.В.¹, Паньків В.І.², Кобиляк Н.М.¹,
Бобрик М.І.¹, Кирієнко Д.В.³, Гурська К.С.¹, Капліна А.А.¹, Васюк В.Л.⁴

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Київський міський ендокринологічний центр, м. Київ, Україна

⁴ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Оцінка ниркових і серцевих ризиків у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу при використанні нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

Резюме. Актуальність. З огляду на доведену надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і клінічні прояви артеріальної гіпертензії (АГ) здебільшого ниркового генезу виникає потреба в оптимізації антигіпертензивної терапії, націленої на активну нефропротекцію. **Мета роботи:** провести комплексну оцінку ниркових і серцевих факторів ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) і хронічною хворобою нирок (ХХН), обґрунтувати призначення нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів такій групі хворих. **Матеріали та методи.** У проспективному когортному дослідженні обстежено 88 хворих на ЦД2: група 1 — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/м², група 2 — рШКФ ≥ 60 мл/хв/м². рШКФ оцінювали за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) за сироватковим креатиніном. Категорію ШКФ встановлювали за критеріями KDIGO. Обчислювали альбумін-креатинінове співвідношення (САК). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом високопродуктивної рідинної хроматографії. Альдостерон визначали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** У групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/м² САК у добовій сечі було статистично вірогідно вищим порівняно з пацієнтами другої групи. Пацієнти з рШКФ < 60 мл/хв/м² мали середній рівень сечової кислоти 410,3 ± 98,8 мкмоль/л, що статистично значимо вище, ніж у пацієнтів з рШКФ ≥ 60 мл/хв/м² — 321,10 ± 74,54 мкмоль/л. Статистично значимий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти і маркерами порушення функції нирок виявлено лише в групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/м². Показники альдостерону були вищими в пацієнтів першої групи. Статистичної різниці між середнім значенням HbA1c у досліджуваних групах не виявлено. **Висновки.** Виявлені численні фактори несприятливого прогнозу щодо ниркових і серцевих ризиків: АГ, підвищення САК і холестерину, незадовільна компенсація ЦД2, ожиріння. Спостерігається збільшення частоти резистентної АГ, гіперурикемії, гіперальдостеронізму в пацієнтів зі зниженням рШКФ. У хворих з діабетичним ураженням нирок на тлі ЦД2 патогенетично обґрунтованим є призначення нестероїдного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренону) в дозуванні 10–20 мг/добу.

Ключові слова: цукровий діабет; хронічна хвороба нирок; артеріальна гіпертензія; гіперальдостеронізм; антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Вступ

Мільйони людей у всьому світі страждають від цукрового діабету (ЦД) незалежно від раси, статі, регіону проживання та рівня медицини в країні. За останні 30 років кількість людей із ЦД зросла від 108 до 537 мільйонів,

за 2019 рік ЦД і хронічна хвороба нирок (ХХН) стали причиною 2 млн смертей [1]. Молодшим стає середній вік хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2), і потреба в методах замісної ниркової терапії в такій категорії хворих прогресивно зростає.

Ускладнення при ЦД — головні причини інвалідизації та смертності пацієнтів, серед яких серцево-судинні події та ниркова недостатність залишаються одними з актуальних [1, 2]. У хворого на ЦД зазвичай відзначається більша кількість факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) — гіперглікемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ожиріння, ендотеліальна дисфункція, які нерідко потенціюють один одного. З ураженням нирок їх кількість збільшується (протеїнурія, зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), гіперурикемія, коагулопатії та інші), що сприяє прогресуванню атеросклеротичних процесів, ремоделюванню серця і судин, розвитку нефросклеротичних процесів з нирковою недостатністю і дозволяє віднести пацієнта до категорії дуже високого КВР. Тому в клінічних настановах і протоколах використовують комплексний підхід щодо впливу на нирково-серцеві фактори ризику в пацієнта із ЦД [3].

При ХХН нерідко виникають вторинні ендокринні розлади — гіперпаратиреоз, гіперальдостеронізм, гіперпролактинемія, гіпотиреоз, дефіцит мелатоніну [4, 5]. Асоційовані з ХХН найбільш поширені кісткові й мінеральні розлади розглядаються як причини ремоделювання серця і судин через низку патогенетичних механізмів. Гіперпаратиреоз, окрім ураження опорно-рухового апарату, супроводжується кальцифікацією м'яких тканин і медії судинної стінки артерій, у тому числі коронарних, через дисбаланс фосфору і кальцію в крові, підвищення рівня фактора росту фібробластів 23, що можуть розглядатися як додаткові серцево-судинні фактори ризику [3, 6, 7].

У дослідженні І.О. Дудар і співавт. продемонстровано, що пацієнти з діабетичною хворобою нирок і вторинним гіперпаратиреозом, які лікуються гемодіалізом, мають більш несприятливий тригліцерид-глюкозний індекс і серцево-судинний прогноз, ніж пацієнти без ЦД [8]. Дослідження А. Petrova та співавт. показало, що у хворих на ХХН спостерігається дефіцит мелатоніну, а аналіз циркадних ритмів артеріального тиску (АТ) за даними добового моніторингу демонструє високу частоту несприятливих профілів АТ щодо КВР за типом non-dipper, night-peaker [9].

Для хронічної уремії притаманний дисбаланс секреції пролактину через порушення синтезу й елімінації, що проявляється гіперпролактинемією із симптомами гінекомастії, статевої дисфункції, сприяє прогресуванню кісткових і мінеральних розладів, атерогенезу і розглядається як предиктор КВР [10, 11].

Гіперактивність ренін-ангіотензинової системи при АГ, ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі, ЦД, ХХН, серцевій недостатності (СН) нерідко супроводжується збільшенням продукції альдостерону, що є додатковим фактором резистентної АГ, ремоделювання серця і судин (підвищення відкладання колагену і посилення атеросклеротичних процесів), прогресування СН і нефросклерозу [12]. Тому в протоколах лікування резистентної АГ, СН важливе місце посідають антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МКР), що є патогенетично обґрунтованими і клінічно доведеними.

Стероїдні антагоністи МКР широко використовуються в клінічній практиці останніми десятиріччями, вони довели свою високу ефективність у хворих як кардіологічного, так і нефрологічного профілю. Антагоністи МКР широко використовуються в лікуванні АГ і СН завдяки доведеним позитивним ефектам — антигіпертензивному впливу, підвищенню толерантності до фізичних навантажень, а також віддаленим наслідкам (зменшення частоти госпіталізацій, пов'язаних з СН, і прогресування СН, поліпшення якості життя). Деякі дослідження продемонстрували, що спіронолактон, який першим увійшов у клінічну практику, здатний знижувати експресію генів трансформуючого фактора росту 1 і мозкового натрійуретичного пептиду [13]. Завдяки цьому модулюючий вплив на РААС проявляється зниженням міокардіального фіброзу і гіпертрофії лівого шлуночка. Широкий спектр показань антагоністів МКР призначений для нефрологічного хворого. Окрім сечогінного ефекту, антагоністи МКР справляють позитивний вплив на судинну стінку шляхом сповільнення відкладання колагену і атеросклеротичних процесів. До ренопротекторних властивостей антагоністів МКР слід віднести зменшення протеїнурії та сповільнення нефросклеротичних процесів. Разом з лікувальним ефектом антагоністів МКР можливі негативні наслідки щодо впливу на ендокринну систему, які проявляються дисбалансом статевих гормонів (гінекомастія, зниження лібідо, еректильна дисфункція, дисменорея) [14], гіперурикемія, потенційна гіперкаліємія.

Переваги нестероїдних антагоністів МКР базуються в першу чергу на мінімізації КВР, високій ефективності щодо зниження рівня альбумінурії, компенсації АТ при резистентній гіпертензії, зниженні ризику гіперкаліємії, а також практично виключається вплив на інші зони кори чи мозкову речовину надниркових залоз. На відміну від стероїдних антагоністів МКР принципово нова група препаратів не впливає на глюкокортикоїдні, андрогенові, прогестерононі й естрогенові рецептори, тому практично не трапляються побічні ефекти на зразок гінекомастії чи зниження лібідо тощо [15]. Препарат включено в рекомендації з лікування хворих на ЦД2 із ХХН та АГ з 2021 року [2].

Мета роботи: провести комплексну оцінку ниркових і серцевих факторів ризику в пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, обґрунтувати призначення нестероїдних антагоністів МКР цій групі хворих.

Матеріали та методи

Згідно з дизайном дослідження в проспективному когортному дослідженні обстежено 88 хворих на ЦД2, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Київському міському ендокринологічному центрі: група 1 (n = 34) — рШКФ < 60 мл/хв/м², група 2 (n = 54) — рШКФ ≥ 60 мл/хв/м². Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та затверджено комісією з біоетики, дотримані законодавчі норми й вимоги щодо проведення біомедичних досліджень. Методологія дослідження була повністю роз'яснена учасникам, усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Критерії включення: вік від 18 до 80 років, тривалість захворювання на ЦД2 ≥ 5 років, інформована згода пацієнта. Критерії виключення: СН зі зниженою фракцією викиду (III–IV функціональні класи за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA)), участь в іншому дослідженні, вагітність, лактація, нефректомія в анамнезі, онкологічні захворювання, алергічні реакції на фінеренон, відмова хворого від участі в дослідженні, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія, зниження рШКФ менше за 25 мл/хв/м².

Сечову кислоту й креатинін у сироватці крові визначали колориметричним методом, рШКФ оцінювали за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) за сироватковим креатиніном, категорію ШКФ встановлювали за критеріями KDIGO (2022 р.). Дослідження на цистатин С виконували методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Human CST3 (Cystatin C) ELISA Kit (Китай), нормальними вважали значення 0,59–1,1 мг/л. У добовій сечі проводили визначення рівня альбумінурії (імунотурбідиметричний метод) і вмісту креатиніну (колориметричний метод) з подальшим обчисленням альбумін-креатинінового співвідношення (САК). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом високопродуктивної рідинної хроматографії. Альдостерон визначали методом імуноферментного аналізу Aldosterone Diametra (Італія), референтні значення становили 14,6–174 пг/мл.

Пацієнтам із ЦД2 і ХХН на додаток до стандартної терапії АГ (блокатори рецепторів ангіотензину II або інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністи кальцію, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) призначали фінеренон — нестероїдний антагоніст МКР. Дозування розпочинали з 10 мг на добу відповідно до рівнів сироваткового калію і рШКФ з подальшою корекцією дози при рШКФ ≥ 25 мл/хв/м² і < 60 мл/хв/м². Пацієнтам з рШКФ < 25 мл/хв/м² препарат не призначали. У процесі лікування контролювали вміст калію в сироватці крові: згідно з інструкцією при рівні $\leq 4,8$ ммоль/л підтримували дозування фінеренону 20 мг один раз на день; якщо рівень калію в сироватці крові $> 4,8$ і до 5,5 ммоль/л — дозування 10 мг один раз на добу, а якщо початок прийому стартував з 20 мг, залишали попередню дозу. Якщо поточний рівень калію перевищував 5,5 ммоль/л, прийом фінеренону призупиняли. Можливість відновлення терапії в дозі 10 мг один раз на день розглядали при рівні калію в сироватці крові $\leq 5,0$ ммоль/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS software (version 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Нормальність розподілу даних безперервних змінних перевіряли за критерієм Шапіро — Вілка. Дані наведені як середнє зі стандартним відхиленням (Mean \pm SD) або медіана з першим і третім квартилями (Median (Q1; Q3)) залежно від нормальності розподілу. Для перевірки різниці між середніми групами використовували непарний t-критерій або критерій Вілкоксона. Відмінності між групами вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Серед хворих першої групи переважали жінки (53 %) порівняно з чоловіками (47 %), у другій групі було 48 % жінок і 52 % чоловіків. Вік хворих у групі з рШКФ < 60 мл/хв/м² становив $66,26 \pm 8,26$ року і був статистично значимо вищим порівняно з другою групою, у якій даний показник був $60,54 \pm 9,66$ року ($p = 0,016$), що може бути додатковою причиною втрати маси функціонуючих нефронів.

Ожиріння I ступеня діагностовано в 15,9 % хворих, ожиріння II ступеня — у 5,6 %, ожиріння III ступеня — у 2,27 % хворих. У першій і другій групах середні значення індексу маси тіла (ІМТ) відповідали ожирінню I ступеня і статистично значуще не відрізнялись ($31,24 \pm 4,6$ проти $31,29 \pm 5,9$ кг/м², $p = 0,968$).

Критичним з точки зору прогресування ХХН є зменшення рШКФ < 60 мл/хв/м². У групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/м² САК у добовій сечі статистично вірогідно вище порівняно з пацієнтами другої групи (табл. 1).

Показник цистатину С розглядається як чутливий маркер порушення ШКФ. У групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/м² даний показник становив 0,65 мг/л (0,55; 0,88), а в осіб зі збереженою функцією нирок — 0,44 мг/л (0,37; 0,51) ($p < 0,001$).

Гіперурикемія є ключовим субстратом для розвитку кардіоренального метаболічного синдрому і незалежним від АГ і протеїнурії фактором ризику виникнення і прогресування ХХН. Згідно з настановами Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism; EULAR) верхня межа рівня сечової кислоти в сироватці крові для жінок становить 360 мкмоль/л, для чоловіків — 420 мкмоль/л [16, 17].

Пацієнти з рШКФ < 60 мл/хв/м² мали середній рівень сечової кислоти $410,3 \pm 98,8$ мкмоль/л, що статистично значимо вище, ніж у пацієнтів з рШКФ ≥ 60 мл/хв/м² — $321,10 \pm 74,54$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові вважається тісно пов'язаним з ожирінням і метаболічним синдромом, причому вісцеральне ожиріння є чинником, який підвищує ризик гіперурикемії незалежно від ІМТ та окружності талії [18].

Статистично значимий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та маркерами порушення функції нирок виявлено лише в групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/м² (рис. 1).

Між рівнем сечової кислоти та рШКФ виявлено обернений зв'язок ($r = -0,377$, $p = 0,028$), а для цистатину С — прямий ($r = 0,402$, $p = 0,018$). В обох випадках зв'язок середньої сили.

Статистичної різниці між середнім значенням HbA1c у досліджуваних групах не виявлено ($p = 0,735$). У першій групі даний показник становив $8,86 \pm 2,08$ %, у другій групі — $9,02 \pm 2,18$ %, що свідчить про незадовільну компенсацію ЦД.

Хворі першої групи відзначали періодичні епізоди гіпоглікемії, що може бути пов'язано з дефіцитом синтезу інсулінази в нирках. Значимої різниці рівнів вітаміну D в обох групах не доведено (табл. 1) ($p = 0,073$). Указані

рівні відповідають дефіциту вітаміну D відповідно до класифікації Клінічного консенсусу з дефіциту вітаміну D країн Центральної і Східної Європи [19].

Серед обстежених пацієнтів обох груп АГ виявлена в 67 % осіб, серед них м'яка — у 62 %, помірна — у 32,2 %, тяжка — у 5,8 %. При офісному вимірюванні рівні систолічного й діастолічного АТ виявилися підвищеними в обох групах: 155 (150; 165)/110 (105; 115) мм рт.ст. і 135 (130; 145)/80 (80; 90) мм рт.ст. у першій і другій групах відповідно (табл. 1). Незадовільна корекція АТ відзначалася у 27,7 % пацієнтів, які мали ознаки резистентної АГ.

Показники альдостерону вірогідно вищі у хворих першої групи порівняно з другою групою (табл. 1) ($p = 0,106$), що підтверджує роль гіперальдостеронізму в розвитку АГ при порушенні функції нирок у пацієнтів з ренокардіометаболічними ризиками. У 9,82 % обстежених першої групи та 1,96 % пацієнтів другої групи виявлено лабораторні ознаки гіперальдостеронізму за рівнем альдостерону сироватки крові.

Обговорення

Провідну роль у формуванні й прогресуванні АГ відіграє РААС. Надмірна активність рецепторів клубочкової зони кори надниркових залоз може призводити до багатьох побічних ефектів у серцево-судинній системі, оскільки через підвищену концентрацію ангіотензину II та альдостерону підвищується АТ. При цьому збільшується об'єм позаклітинної рідини, активується запальний каскад і прискорюються процеси фіброзу в серці й судинах [20]. Ангіотензин II може пригнічувати дію інсуліну в нирках і скелетних м'язах і при цьому порушувати засвоєння глюкози [21], що відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності під час формування предіабету при наявній АГ [22].

З огляду на доведену надмірну активацію РААС і клінічні прояви АГ здебільшого ниркового генезу виникає потреба в оптимізації антигіпертензивної терапії, націленій на активну нефропротекторну позицію. Наявний супутній ЦД2 і прогресуюча інсулінорезистентність є додатковими факторами ризику ХХН, які обумовлюють

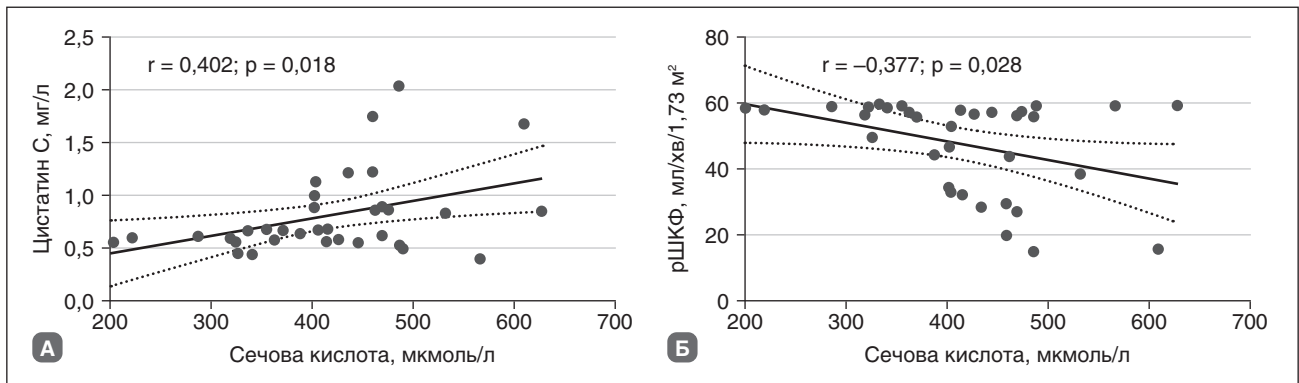


Рисунок 1. Кореляційний зв'язок цистатину С і рШКФ із сечовою кислотою

Таблиця 1. Характеристика основних показників оцінки ниркових і серцевих ризиків залежно від зміни рШКФ

Показники	рШКФ < 60 мл/хв/м ² (n = 34)	рШКФ ≥ 60 мл/хв/м ² (n = 54)	P
Вік, років	66,26 ± 8,26	60,54 ± 9,66	0,016*
Стать, %: — жінки — чоловіки	53 (n = 18) 47 (n = 16)	48 (n = 26) 52 (n = 28)	
Тривалість ЦД, роки	12 (9; 20)	7,5 (5; 12)	0,117
ІМТ, кг/м ²	31,24 ± 4,60	31,29 ± 5,90	0,968
рШКФ, мл/хв/м ²	47,39 ± 14,26	85,27 ± 11,48	< 0,001*
САК, мг/ммоль	2,7 (1,56; 5,6)	1,05 (0,6; 2,9)	0,006*
Цистатин С, мг/л	0,65 (0,55; 0,88)	0,44 (0,37; 0,51)	< 0,001*
Сечова кислота, мкмоль/л	410,3 ± 98,8	321,10 ± 74,54	< 0,001*
Альдостерон, пг/мл	62,55 (25,22; 106,66)	43,57 (14,15; 99,79)	0,106
НbA1c, %	8,86 ± 2,08	9,02 ± 2,18	0,735
Вітамін D, нг/мл	12,87 (9,01; 1,73)	16,3 (13,18; 20,1)	0,073
САТ, мм рт.ст.	165 (150; 185)	135 (130; 145)	0,197
ДАТ, мм рт.ст.	110 (105; 115)	80 (80; 90)	0,324

Примітки: показники подано як середнє зі стандартним відхиленням або медіана з першим і третім квантилями; * — відмінність між показниками статистично значима ($p < 0,05$); САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

важливість використання саме нестероїдних блокаторів МКР для корекції АГ і запобігання вторинним нирковим патологічним змінам, а також максимального уникнення побічних дій з боку функції надниркових залоз через пригнічення нецільових рецепторів.

Під час оцінки клінічного стану пацієнтів протягом трьох тижнів після додавання фінеренону до схеми лікування пацієнтів з ЦД2 і ХХН та АГ виявили позитивну динаміку щодо корекції АТ. У 46 % хворих досягнуто цільових значень АТ, зменшилась частота скарг на прояви аритмій серця, збільшилась толерантність до фізичного навантаження, зменшились прояви набрякового синдрому.

Комплексна оцінка ефективності й безпечності використання нестероїдного антагоніста МКР фінеренону в лікуванні хворих на ЦД2 і ХХН потребує тривалого динамічного спостереження і буде подана в наступних повідомленнях.

Висновки

1. В обстежених пацієнтів виявлені численні фактори несприятливого прогнозу щодо нирково-серцевих ризиків: АГ — у 67 % (резистентна — у 27,7 % пацієнтів), підвищення САК у добовій сечі вище від 2,26 мг/ммоль — у 46,6 % хворих, збільшення ІМТ — у 39,7 % (ожиріння I ступеня — у 15,9 %, ожиріння II ступеня — у 5,6 %, ожиріння III ступеня — у 2,27 % хворих). Зниження рШКФ нижче за 60 мл/хв виявлено у 26,13 % обстежених. Підвищення рівня сечової кислоти було в 32,04 % жінок і 27,27 % чоловіків у вигляді безсимптомної гіперурикемії. Підвищення загального холестерину крові спостерігалось у 67 % обстежених. Незадовільна компенсація ЦД зареєстрована у 27,06 % випадків. У 9,82 % обстежених першої групи і 1,96 % пацієнтів другої групи виявлено лабораторні ознаки гіперальдостеронізму.

2. При порівняльному аналізі хворих обох груп (рШКФ \leq 60 мл/хв/м² і рШКФ \geq 60 мл/хв/м²) привертає увагу збільшення частоти резистентної АГ (на 16,9 %), гіперурикемії (на 42,8 %), гіперальдостеронізму (на 7,76 %) у пацієнтів зі зниженням рШКФ. Епізоди незадовільної компенсації ЦД виявилися більшими також у групі хворих зі зниженою рШКФ \leq 60 мл/хв/м² через вищу частоту гіпоглікемічних станів.

3. З огляду на високу частоту виявлення АГ, альбумінурії/протеїнурії, підвищення рівня альдостерону сироватки крові у хворих на ЦД 2-го типу і ХХН патогенетично обґрунтованим є призначення нестероїдного антагоніста МКР фінеренону в дозуванні 10–20 мг/добу.

4. Комплексна терапія з додаванням фінеренону до схеми лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу з ХХН та АГ сприяє антигіпертензивному ефекту: через 3 тижні від початку терапії в 46 % хворих досягнуто цільових значень АТ, зменшилась частота скарг на прояви аритмій серця, збільшилась толерантність до фізичного навантаження, зменшились прояви набрякового синдрому.

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

Інформація про фінансування. Джерелом фінансування публікації статті є кошти авторів.

Внесок авторів. *Єрохович В.М.* — збір та аналіз інформації, обстеження й лікування пацієнтів, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, написання статті; *Комісаренко Ю.І.* — концептуалізація, дизайн дослідження, аналіз інформації, підготовка рукопису до друку; *Карпенко О.В.* — збір та аналіз інформації, обстеження та лікування пацієнтів, написання статті; *Паньків В.І.* — аналіз даних, опрацювання фахової літератури за темою; *Кобиляк Н.М.* — статистична обробка, підготовка рукопису до друку; *Бобрик М.І.* — пошук та опрацювання фахової літератури за темою; *Кирієнко Д.В.* — збір інформації, обстеження й лікування пацієнтів; *Гурська К.С.* — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, участь у лабораторних дослідженнях; *Капліна А.А.* — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, участь у лабораторних обстеженнях; *Васюк В.Л.* — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, написання статті.

Список літератури

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. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023 Oct. 204. 110945. PMID: 34879977.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int.* 2022 Nov. 102(5S). S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
3. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int. Suppl.* (2011). 2017 Jul. 7(1). 1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2017 Dec. 7(3). e1. PMID: 30675420; PMCID: PMC6340919.
4. Kobrynska O., Didushko O. Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(8). 426-431. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1220>.
5. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Y., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 68(2). 46-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>.
6. Habas E.Sr., Eledrisi M., Khan F., Elzouki A.Y. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus.* 2021 Jul 14. 13(7). e16388. doi: 10.7759/cureus.16388. PMID: 34408941; PMCID: PMC8362860.
7. Lanzer P., Hannan F.M., Lanzer J.D., Janzen J., Raggi P., Furniss D., Schuchardt M. et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021 Sep 14. 78(11). 1145-1165. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.049. PMID: 34503684; PMCID: PMC8439554.
8. Dudar I., Savchuk V., Loboda O., Dudar S. Secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemo-

dialysis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2023. 1(77). 57–65. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(77\).2023.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08).

9. Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevskaya T., Kraśniuk E. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Georgian Med. News*. 2020 Feb. (299). 87–93. PMID: 32242852.

10. Huang W., Mollitch M.E. Prolactin and Other Pituitary Disorders in Kidney Disease. *Semin. Nephrol*. 2021 Mar. 41(2). 156–167. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.010. PMID: 34140094.

11. Dourado M., Cavalcanti F., Vilar L., Cantilino A. Relationship between Prolactin, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Risk. *Int. J. Endocrinol*. 2020 Jun 22. 2020. 9524839. doi: 10.1155/2020/9524839. PMID: 32655635; PMCID: PMC7327580.

12. Ferrario C.M., Schiffrin E.L. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease. *Circ. Res*. 2015. 116. 206–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302706>.

13. Tsukashita M., Marui A., Nishina T., Yoshikawa E., Kanemitsu H., Wang J. et al. Spironolactone alleviates late cardiac remodeling after left ventricular restoration surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008. 136. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.11.016>.

14. Trinchieri A., Perletti G., Magri V., Stamatiou K., Trinchieri M., Montanari E. Drug-induced gynecomastia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch. Ital. Urol. Androl*. 2021 Dec 21. 93(4). 489–496. doi: 10.4081/aiua.2021.4.489. PMID: 34933535.

15. Lin M.H., Wu W.T., Chen Y.C., Lu C.H., Su S.C., Kuo F.C., Chou Y.C., Sun C.A. Association between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med*. 2022 Jun 2. 11(11). 3186. doi: 10.3390/jcm11113186. PMID: 35683572; PMCID: PMC9181422.

16. Aringer M., Brinks R., Dörner T., Daikh D., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S. et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann. Rheum. Dis*. 2021 Jun. 80(6). 775–781. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219373. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33568386.

17. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., Neogi T., Pillinger M.H. et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012 Oct. 64(10). 1431–46. doi: 10.1002/acr.21772. PMID: 23024028; PMCID: PMC3683400.

18. Huang X., Jiang X., Wang L., Chen L., Wu Y., Gao P., Hua F. Visceral adipose accumulation increased the risk of hyperuricemia among middle-aged and elderly adults: a population-based study. *J. Transl. Med*. 2019 Oct 10. 17(1). 341. doi: 10.1186/s12967-019-2074-1. PMID: 31601236; PMCID: PMC6785935.

19. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., Belaya Z., Diaconu C.C., Mokhort T., Zherdova N. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2. 14(7). 1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.

20. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska 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.

21. Cheng Q., Boucher B.J., Leung P.S. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia*. 2013 Mar. 56(3). 553–62. doi: 10.1007/s00125-012-2801-0. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23250033.

22. Kohut A.O., Chaban O.S., Dolynskiy R.G., Sandal O.S., Bursa A.I., Bobryk M.I., Vertel A.V. The features of posttraumatic stress disorder development in patients with diabetes mellitus 2 type. *Wiad. Lek*. 2022. 75 (8 pt 1). 1903–1907. doi: 10.36740/WLek202208115. PMID: 36089877.

Отримано/Received 29.09.2023

Рецензовано/Revised 05.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.12.2023 ■

Information about authors

Viktoria Yerokhovych, graduate student, assistant at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9800-9796>

Yulia Komisarenko, MD, DrSc, professor, head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Olena Karpenko, MD, PhD, associate professor of the Department of propaedeutics of internal medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Volodymyr Pankiv, MD, DrSc, professor, head of the Department for the prevention and treatment of diabetes and its complications, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Health Ministry of Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Nazarii Kobyljak, MD, DrSc, professor of the Department of Endocrinology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nazariikobyljak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Maryna Bobryk, MD, PhD, associate professor of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 101mib@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

Dmytro Kyriienko, MD, PhD, head of the Department of General Endocrinology, Kyiv City Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: kyriienko1954@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1816-6223>

Kateryna Gurska, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: katarzynagurski@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5213-5519>

Aleksandra Kaplina, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alexakaplina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-2674-8189>

Valentyna Vasiuk, DSc, Assoc. Prof., Department of propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

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 source of funding for the publication of the article is the funds of the authors.

Authors' contribution. V.M. Yerokhovych — collection and analysis of information, examination and treatment of patients, search and processing of specialized literature on the topic, writing the article; Y.I. Komisarenko — conceptualization, research design, analysis of information, preparing the manuscript for publication; O.V. Karpenko — collection and analysis of information, examination and treatment of patients, writing the article; V.I. Pankiv — data analysis, processing of specialized literature on the topic; N.M. Kobyljak — statistical processing, preparing the manuscript for publication; M.I. Bobryk — search and processing of specialized literature on the topic; D.V. Kyriienko — collection of information, examination and treatment of patients; K.S. Gurska, A.A. Kaplina — search and processing of specialized literature on the topic, participation in laboratory research; V.L. Vasiuk — search and processing of specialized literature on the topic, writing the article.

V.M. Yerokhovych¹, Y.I. Komisarenko¹, O.V. Karpenko¹, V.I. Pankiv², N.M. Kobyljak¹,
M.I. Bobryk¹, D.V. Kyriienko³, K.S. Gurska¹, A.A. Kaplina¹, V.L. Vasiuk⁴

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Kyiv City Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

⁴ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Assessment of renal and cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes when using non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists

Abstract. Background. Given the proven excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the clinical manifestations of hypertension, mostly of renal origin, there is a need to optimize antihypertensive therapy aimed at an active nephroprotection. The purpose of the study is to carry out a comprehensive assessment of kidney and heart risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease (CKD) and to justify the administration of non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists to these patients. **Materials and methods.** In a prospective cohort study, 88 patients with type 2 diabetes were examined: group 1 — estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/m², group 2 — eGFR ≥ 60 ml/min/m². eGFR was evaluated according to the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula based on serum creatinine. GFR category was defined according to the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria. The albumin-creatinine ratio was calculated. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) was assessed by the method of high-performance liquid chromatography. Aldosterone was evaluated by immunoenzymatic method. **Results.** In patients with eGFR < 60 ml/min/m², the albumin-creatinine ratio in daily

urine is statistically significantly higher compared to group 2. Patients with eGFR < 60 ml/min/m² had an average uric acid level of 410.3 ± 98.8 μmol/l, which is statistically significantly higher than in those with eGFR ≥ 60 ml/min/m² — 321.10 ± 74.54 μmol/l. A statistically significant correlation between the level of uric acid and markers of renal dysfunction was found only in patients with eGFR < 60 ml/min/m². Aldosterone levels were higher in the first group. No statistical difference was found between the average value of HbA1c in the studied groups. **Conclusions.** Numerous factors of unfavorable prognosis regarding kidney and heart risks have been identified: hypertension, increased albumin-creatinine ratio and cholesterol, unsatisfactory compensation of diabetes, obesity. There is an increase in the frequency of resistant hypertension, hyperuricemia, and hyperaldosteronism in patients with decreased eGFR. In patients with diabetic kidney damage on the background of type 2 diabetes, the administration of finerenone, a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, at a dose of 10–20 mg/day is pathogenetically justified.

Keywords: diabetes mellitus; chronic kidney disease; hypertension; hyperaldosteronism; mineralocorticoid receptor antagonists

УДК 616.12-008.331.1-036:616.379-008.64:355.018

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1342>

Коваль С.М., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В.

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Зміни характеру перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу — представників цивільного населення після тривалого перебування в зоні бойових дій

Резюме. Актуальність. У сучасних умовах гострою проблемою медицини є проблема негативного впливу війни на перебіг хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ). До найбільш поширених ХНІЗ відносяться артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, які в більшості випадків перебігають у вигляді коморбідної патології. На сьогодні проведена певна кількість робіт з вивчення впливу війни і хронічного стресу воєнного часу на розвиток і прогресування АГ. Але особливості перебігу АГ і ЦД 2-го типу в разі їх поєднання в умовах тривалого знаходження хворих у зоні бойових дій залишаються не вивченими. **Мета дослідження:** вивчення змін характеру перебігу захворювання у пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу — представників цивільного населення після тривалого перебування в зоні бойових дій у Харківському регіоні України. **Матеріали та методи.** Обстежено 65 хворих (цивільні особи) на АГ з ЦД 2-го типу (чоловіків — 30, жінок — 35) віком від 47 до 64 років. Усі хворі були обстежені до початку війни і через 4–5 місяців після їх перебування у зоні бойових дій. **Результати.** У хворих на АГ з ЦД 2-го типу після їх перебування у зоні бойових дій гіпертензія набула більш тяжкого характеру (у 89 % хворих спостерігалась неконтрольована гіпертензія, вірогідно збільшилась частота кризового перебігу АГ і резистентної АГ), виявлено вірогідне підвищення частоти декомпенсації вуглеводного обміну. В обстежених хворих встановлено прогресування порушень ліпідного обміну і розвиток нових випадків серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. **Висновки.** Встановлений виражений негативний вплив тривалого перебування хворих на АГ з ЦД 2-го типу в зоні бойових дій на характер перебігу як гіпертензії, так і ЦД, що асоціювалось з вірогідним підвищенням частоти серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; перебіг захворювання; зона бойових дій

Вступ

У сучасних умовах, у яких живе Україна, гострою проблемою медицини є проблема негативного впливу війни на стан здоров'я цивільного населення, зокрема на перебіг цілої низки хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ). До найбільш поширених ХНІЗ належать артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, які в більшості випадків перебігають у вигляді коморбідної патології, що сприяє багаторазовому під-

вищенню ускладнень даних захворювань [1–4]. Одним з важливих факторів, які пов'язані з війною, є хронічний стрес воєнного часу [5–8].

На сьогодні проведена певна кількість робіт з вивчення впливу війни і хронічного стресу воєнного часу на розвиток і прогресування АГ. Так, показано, що в умовах війни і хронічного стресу розвивається особливий варіант стресіндукованої АГ, яка отримала назву «АГ воєнного часу» [9–12]. Цей варіант АГ спостерігається

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

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

Для кореспонденції: Пенькова Марина Юріївна, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Любові Малої, 2А, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: marinapenkova1971@gmail.com

For correspondence: Marina Penkova, MD, PhD, Research fellow of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAM Science of Ukraine", Lyubovi Maloi av., 2A, Kharkiv, 61039, Ukraine; e-mail: marinapenkova1971@gmail.com

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

не тільки у військових, які безпосередньо брали участь у військових операціях, але й у представників цивільного населення, які перебували у зонах бойових дій. Крім того, у низці робіт виявлено прогресування вже існуючої гіпертензії у різних категорій населення після їх перебування в зонах військових конфліктів [10, 13–16]. До одних з потужних ініціюючих факторів розвитку і прогресування АГ, які обумовлені війною і стресом, відносять розвиток розладів адаптації, як-от тривожність, депресія і особливо посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [6, 12]. Хронічному стресу та обумовленим стресом тривожно-депресивним розладам і ПТСР відводиться значне місце в механізмах патогенезу ЦД 2-го типу [17–20]. Але вплив самого факту перебування в зонах військових конфліктів на розвиток і прогресування ЦД 2-го типу залишається не висвітленим. Також залишаються не вивченими і особливості перебігу такої коморбідної патології, як АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу, в умовах тривалого знаходження хворих у зоні бойових дій.

Мета дослідження: вивчення змін характеру перебігу захворювання у пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу — представників цивільного населення після тривалого перебування в зоні бойових дій в Харківському регіоні України.

Матеріали та методи

Обстежено 65 хворих (цивільні особи) на АГ з ЦД 2-го типу (чоловіків — 30 (46 %), жінок — 35 (54 %)) віком від 47 до 64 років (середній вік — $55,4 \pm 5,2$ року), які пройшли обстеження у відділенні гіпертензії і захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» до війни та через 4–5 місяців після її початку. Усі обстежені хворі під час війни перебували у зоні бойових дій у Харківському регіоні України.

Критеріями включення були: наявність підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні, вік від 41 до 64 років, встановлений діагноз есенціальної АГ (гіпертонічної хвороби) II стадії, 2-го та 3-го ступеня в поєднанні з ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості у стані компенсації/декомпенсації вуглеводного обміну, перебування в період війни в зоні бойових дій.

Критеріями виключення з дослідження були симптоматичні форми АГ, ЦД 1-го типу, інші захворювання ендокринних органів, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, стабільна стенокардія (III–IV функціональний клас (ФК)), інсульт, серцева недостатність (СН) III–IV ФК за NYHA, вагітність, лактація, хронічна хвороба нирок (ХХН) вище IIIa стадії, вроджені та набуті вади серця, тяжка супутня патологія (тяжкі захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневі захворювання).

Дослідження було проведене відповідно до етичних та 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 ухвалене Комітетом з медичної етики при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

У всіх обстежених хворих була діагностована АГ II стадії в поєднанні з ЦД 2-го типу середньої тяжкості. Залежно від ступеня АГ хворі розподілялись таким чином: 26 (46 %) хворих з АГ 2-го ступеня і 30 (54 %) хворих з АГ 3-го ступеня; кризовий перебіг АГ діагностувався у 9 пацієнтів (14 %). Залежно від стану компенсації вуглеводного обміну хворі розподілялись на дві підгрупи: 13 хворих (20 %) з компенсованим вуглеводним обміном (рівень HbA1c < 7,0 %) та 52 хворі (80 %) з декомпенсованим вуглеводним обміном (рівень HbA1c > 7,0 %). Абдомінальне ожиріння (АО) було виявлено у 44 пацієнтів (68 %) (з них у 30 хворих (46 %) — АО I стадії та у 14 хворих (22 %) — АО II стадії); надлишкова маса тіла виявлялась у 21 пацієнта (32 %). Атерогенна дисліпідемія (ДЛП) з підвищенням у крові рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) була діагностована у 53 хворих (82 %).

В обстежених хворих були виявлені такі ураження органів-мішеней, обумовлені гіпертензією: гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) — у 62 хворих (96 %); підвищення пульсового артеріального тиску (ПАТ) понад 60 мм рт.ст. — у 14 (22 %) хворих, потовщення комплексу інтима-медія (КИМ) та/або наявність атеросклеротичної бляшки в загальних сонних артеріях (ЗСА) — у 42 (65 %) хворих, ХХН IIIa стадії — у 27 хворих (42 %).

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) виявлялись у такої частини хворих: ішемічна хвороба серця (ІХС) — стабільна стенокардія I–II ФК діагностувалась у 15 хворих (23 %); порушення ритму серця і провідності виявлялись у 25 хворих (39 %) (у 18 пацієнтів (28 %) — синусова тахікардія, у 14 хворих (22 %) — надшлуночкова екстрасистоля і у 8 хворих (12 %) — шлуночкова екстрасистоля (одиночні екстрасистоли), у всіх на тлі синусової тахікардії, у 14 хворих (22 %) — невиражені порушення провідності (порушення внутрішньопередсердної та атріовентрикулярної провідності, які не потребували кардіохірургічних втручань); СН зі збереженою фракцією викиду (I–II ФК за NYHA) виявлялась у 19 хворих (29 %). У певної частини хворих реєструвались поведінкові фактори ризику ССЗ: куріння — у 10 хворих (15 %), регулярне вживання алкоголю — у 4 хворих (6 %).

Після первинного обстеження (до початку війни) усім хворим призначали дво- або трикомпонентну антигіпертензивну терапію (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду тривалої дії та/або тіазидоподібний діуретик); гіполіпідемічну терапію (середньодозова статинотерапія препаратом аторвастатин; за наявності підвищених рівнів загального ХС та/або ХС ЛПНЩ) і одно- або двокомпонентну антидіабетичну терапію (сенситайзер інсуліну метформін у вигляді монотерапії або в комбінації з інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу або інгібітором дипептидилпептидази 4 згідно із сучасними рекомендаціями [21–23]. У результаті вказаної терапії при обстеженні до початку війни у 61 хворого (94 %) встановлено досягнення цільових рівнів офісного артеріального тиску (АТ), у 31 хворого (51 %) — досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ і у 48 хворих (74 %) — досягнення компенсації вуглеводного обміну.

Усі хворі на АГ з ЦД 2-го типу були обстежені з використанням стандартних клінічних, антропометричних, лабораторних та інструментальних методів до початку війни і через 4–5 місяців після її початку (інтервал між першим і повторним обстеженням становив 8–9 місяців). Діагностику ступеня і стадії АГ та ступеня тяжкості й стану компенсації ЦД 2-го типу проводили згідно з європейськими і українськими рекомендаціями [1, 21–23]. АО діагностували за критеріями ВООЗ [23] та Adult treatment Panel III [24]. Критерієм наявності АО був показник окружності талії більший за 102 см для чоловіків і понад 88 см для жінок [1]. Діагностику ДЛП проводили за рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [21].

Стан вуглеводного обміну оцінювали шляхом визначення рівнів глюкози (ферментативним методом на аналізаторі HumaGazer 2000 (Німеччина)), інсуліну натще в плазмі венозної крові (імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми DRG (Німеччина)) та розрахунку індексу інсулінорезистентності (IP) за допомогою математичної моделі (НОМА-IR) (за нормальний рівень IP приймали індекс НОМА < 2,77) [26].

Оцінка функціонального стану нирок проводилася шляхом визначення креатиніну сироватки крові з подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm] за формулою СКД-EPI [1, 27].

Для оцінки структурно-функціонального стану серця використовували комплекс медичний діагностичний ультразвуковий Aloka SSD 280 LS (Японія) за стандартною методикою. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Американського ехокардіографічного товариства [27, 28]. Наявність ГЛШ реєстрували за допомогою визначення індексу ММЛШ (ІММЛШ) згідно з європейськими рекомендаціями [1]. Ураження

артерій визначали шляхом оцінки ремоделювання ЗСА і КІМ за допомогою ультразвукового дослідження з кольоровим картуванням кровотоку з використанням ультразвукового сканера LOGIQ 5 (США) у В-режимі лінійним датчиком 7,5 МГц за стандартною методикою. За нормальні показники приймали значення КІМ $\leq 0,9$ мм, потовщення визначали при значенні КІМ $> 0,9$ мм, наявність атеросклеротичної бляшки реєстрували при значенні КІМ $> 1,5$ мм або при виявленні локального потовщення КІМ на 0,5 мм або більше ніж на 50 % порівняно зі значеннями КІМ в оточуючих відділах [1, 30].

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та SPSS 19.0. Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Шапіро — Вілка та Колмогорова — Смірнова. Для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Критичний рівень значущості для всіх перевірених статистичних гіпотез приймався $p < 0,05$.

Результати

При аналізі змін характеру перебігу гіпертензії в обстежених хворих на АГ з ЦД 2-го типу, які перебували в зоні бойових дій на території Харківського регіону України, отримані наступні дані. Встановлено, що у цієї категорії хворих після їх перебування в зоні бойових дій гіпертензія набула більш тяжкого характеру: у 50 хворих (89 %) не досягались цільові рівні офісного АТ, тобто спостерігалась неконтрольована гіпертензія. Крім того, серед цих хворих вірогідно збільшилась частота кризового перебігу АГ і у 22 осіб (34 %) сформувалась резистентна АГ (РАГ) (табл. 1).

Вивчення впливу перебування хворих на АГ з ЦД 2-го типу в зоні бойових дій на характер перебігу ЦД 2-го типу виявило вірогідне погіршення стану вугле-

Таблиця 1. Частота різних варіантів перебігу гіпертензії у хворих на АГ з ЦД 2-го типу до і після перебування у зоні бойових дій ($M \pm m$)

Характер перебігу АГ	Хворі на АГ з ЦД 2-го типу (n = 65)	
	До початку бойових дій, n (%)	Після перебування в зоні бойових дій, n (%)
Контрольована АГ (хворі досягали цільових рівнів офісного АТ)	61 (94,00 \pm 1,68)	7 (11,00 \pm 0,34)*
Неконтрольована АГ (хворі не досягали цільових рівнів офісного АТ)	5 (6,00 \pm 0,45)	58 (89,00 \pm 1,98)*
Кризовий перебіг АГ	9 (14,00 \pm 1,85)	52 (80,00 \pm 2,26)*
РАГ	0 (0)	22 (34,00 \pm 1,75)*

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками до і після перебування у зоні бойових дій ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Частота різних станів компенсації вуглеводного обміну у хворих на АГ з ЦД 2-го типу до і після перебування у зоні бойових дій ($M \pm m$)

Стани компенсації вуглеводного обміну	Хворі на АГ з ЦД 2-го типу (n = 65)	
	До початку бойових дій, n (%)	Після перебування в зоні бойових дій, n (%)
Компенсований вуглеводний обмін	48 (74,00 \pm 1,89)	2 (3,00 \pm 0,24)*
Декомпенсований вуглеводний обмін	17 (26,00 \pm 2,55)	63 (97,00 \pm 2,35)*

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками до і після перебування у зоні бойових дій ($p < 0,05$).

водного обміну при повторному обстеженні. Так, серед обстежених хворих після перебування в зоні бойових дій вірогідно знизилась частота осіб з компенсованим вуглеводним обміном та вірогідно збільшилась частота декомпенсованого вуглеводного обміну (табл. 2).

Крім того, у цілому по групі хворих на АГ з ЦД 2-го типу після їх перебування в зоні бойових дій вірогідно підвищився ступінь ІР: індекс НОМА вірогідно підвищився з $3,42 \pm 0,97$ відн.од. до $5,46 \pm 1,35$ відн.од. ($p < 0,05$).

Аналіз змін ліпідного обміну в обстежених хворих на АГ з ЦД 2-го типу після їх перебування в зоні бойових дій показав таке. Встановлено, що частота підвищення рівнів у крові ХС ЛПНЩ у цілому по групі хворих при повторному обстеженні вірогідно збільшилась — з $82,00 \pm 1,73$ % до $99,00 \pm 1,55$ % ($p < 0,05$). При цьому частота досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у хворих, які отримували статинотерапію, вірогідно знизилась з $51,00 \pm 1,87$ % до $31,00 \pm 1,12$ % ($p < 0,05$).

При вивченні прихильності хворих до лікування виявлено, що більшість пацієнтів була прихильна до антигіпертензивної і антидіабетичної терапії. Так, на момент повторного обстеження продовжували приймати призначену антигіпертензивну терапію 48 хворих (74 %) та антидіабетичну — 45 хворих (69 %). Водночас певна частина хворих почала приймати призначені препарати нерегулярно та/або не в повному обсязі: антигіпертензивні препарати — 17 хворих (26 %) і антидіабетичні препарати — 20 хворих (31 %). Прихильність до гіполіпідемічної терапії була меншою як при обстеженні хворих до початку війни (51 %), так і після перебування в зоні бойових дій (40 %), що є у цілому досить характерним для такого виду лікування, описано в багатьох довоєнних дослідженнях і становить окрему проблему [1, 2]. До найбільш частих причин зниження прихильності до призначеної комбінованої терапії відносились: дефіцит препаратів у тій місцевості, де мешкали пацієнти, та зникнення бажання лікуватись у зв'язку з розвитком у них тривожно-депресивних станів.

У результаті вивчення змін у частоті і вираженості уражень органів-мішеней, які обумовлені гіпертензією (підвищення ПАТ, ГЛШ, потовщення КІМ та/або наявність бляшки в ЗСА і ХХН) в обстежених хворих до і після їх перебування в зоні бойових дій, вірогідної різниці не було виявлено. Однак серед обстежених хворих на АГ з ЦД 2-го типу після їх перебування в зоні бойових дій вірогідно підвищилась частота ІХС (стабільна стенокардія І–ІІ ФК; з $23,00 \pm 0,67$ % до $35,00 \pm 0,84$ %, $p < 0,05$). Дуже важливим було те, що у 5 (8 %) хворих за період їх перебування в зоні бойових дій розвинувся гострий інфаркт міокарда. Також після перебування у зоні бойових дій серед хворих на АГ з ЦД 2-го типу вірогідно підвищилась частота порушень серцевого ритму (з $23,00 \pm 0,35$ % до $72,00 \pm 1,17$ % ($p < 0,05$)), перш за все через підвищення частоти надшлуночкової екстрасистолії. Крім того, у 4 (6 %) хворих була вперше зареєстрована фібриляція передсердь.

Підвищення тяжкості АГ і ЦД 2-го типу в обстежених хворих призвело також і до розвитку нових випадків цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), які були впер-

ше виявлені у 10 хворих (15 %) у вигляді транзиторної ішемічної атаки (ТІА; у 6 пацієнтів (10 %)) і ішемічного інсульту (у 4 пацієнтів (5 %)).

Аналіз поведінкових факторів ризику: частоти куріння і вживання алкоголю — не виявив вірогідних змін серед обстежених хворих до і після перебування в зоні бойових дій.

Обговорення

Результати проведеного дослідження показали, що тривале перебування хворих на АГ з ЦД 2-го типу (цивільних осіб) в зоні бойових дій призвело до значного підвищення тяжкості перебігу і гіпертензії, і ЦД 2-го типу. При цьому відбувається не тільки погіршення перебігу АГ і ЦД 2-го типу, але й прогресування порушень ліпідного обміну, що в сукупності призводило до прискореного розвитку нових випадків ССЗ (ІХС, зокрема інфаркту міокарда, і порушень серцевого ритму, особливо фібриляції передсердь) та ЦВЗ (ТІА й ішемічного інсульту).

При обговоренні причин виявлених негативних змін у цієї категорії хворих передусім треба підкреслити виключно важливу роль хронічного стресу воєнного часу, який пережили всі обстежені пацієнти за період їх тривалого перебування в зоні бойових дій. У доступній літературі існують свідчення того, що у представників цивільного населення, які знаходились у зонах військових конфліктів, унаслідок тривалої дії потужного стресу воєнного часу формуються тяжкі тривожні і депресивні порушення, аж до ПТСР [5–7, 16]. Більш того, у низці досліджень переконливо доведено, що саме хронічний стрес воєнного часу і обумовлені стресом тривожно-депресивні порушення, особливо ПТСР, безпосередньо призводять як до розвитку нових випадків і АГ, і ЦД 2-го типу, так і до прискорення прогресування вказаних захворювань [12, 17, 19, 20]. Треба відмітити, що і в проведеному нами раніше дослідженні серед хворих на АГ з ЦД 2-го типу, які пережили хронічний стрес воєнного часу під час їх перебування в зоні бойових дій в Харківському регіоні України, виявлена висока частота не тільки клінічно виражених тривожно-депресивних порушень, але й симптомів ПТСР [31].

Таким чином, отримані результати свідчать про руйнівний вплив тривалого перебування пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу в зоні бойових дій на перебіг цих коморбідних захворювань, що вказує на необхідність найбільш раннього і повного обстеження таких контингентів хворих з метою своєчасної корекції комбінованої терапії, а також надання спеціалізованої психологічної та психіатричної допомоги.

Висновки

1. Встановлений виражений негативний вплив тривалого перебування хворих на АГ з ЦД 2-го типу в зоні бойових дій на характер перебігу як гіпертензії, так і ЦД: вірогідне підвищення частоти неконтрольованої гіпертензії, кризового та резистентного її перебігу, а також частоти декомпенсації вуглеводного обміну і прогресування порушень ліпідного обміну.

2. Тривале перебування хворих на АГ з ЦД 2-го типу в зоні бойових дій призводить до вірогідного підвищення частоти ССЗ (ІХС, порушень серцевого ритму) та прискорення розвитку ЦВЗ.

3. Пацієнти з АГ та ЦД 2-го типу, які знаходились у зоні бойових дій, потребують детального обстеження для рестратифікації їх загального ризику ускладнень і своєчасної корекції терапії.

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

Список літератури

- Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mancia G., Kreutz R. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2023. 41. 000-000.
- Панків В.І. Цукровий діабет 2-го типу: сучасні міжнародні настанови, персоналізований підхід і реальна амбулаторна практика. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. 16(6). 463-470. doi: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384.
- Kotsis V. The diabetic/obese hypertensive patient (including metabolic syndrome). In: *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. Third Edition*. Edited by G. Mancia, G. Grassi, K.P. Tsoufis, A.F. Dominiczak, E. Agabiti Rosei. CRC Press, 2019. 417-424.
- Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів. За ред. чл.-кор. НАМН України, проф. Г.Д. Фадеєнко. Харків: Дім Рекламу, 2022. 248.
- Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. В.М. Коваленка. Київ, 2022. 272.
- Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно врахувати при наданні медичної допомоги? *Укр. мед. часопис*. 2022. VII/VIII. 4 (150). 1-11.
- Колеснікова О.В., Запровальна О.Є., Ємельянова Н.Ю., Радченко А.О., Гальчинська В.Ю. Вплив стресових чинників воєнного часу на метаболічний статус цивільного населення. *Український терапевтичний журнал*. 2023. 3. 37-43.
- Коваль С.М., Снігурська І.О. Стрес-індукована артеріальна гіпертензія та артеріальна гіпертензія військового часу — грізні виклики сучасній Україні. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. № 5 (43). 13-18.
- Коваль С.М., Снігурська І.О. Артеріальна гіпертензія в умовах війни: досвід різних країн світу. Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів. За ред. Г.Д. Фадеєнко. Харків: Дім Рекламу, 2022. 129-145.
- Howard J.T., Stewart I.J., Kolaja C.A., Sosnov J.A., Rull R.P., Torres I. et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J. Hypertens*. 2020 Jul. 38(7). 1293-1301. doi: 10.1097/HJH.0000000000002364. PMID: 31990903.
- Persu A., Petit G., Georges C., de Timary P. Hypertension, a Posttraumatic Stress Disorder? Time to Widen Our Perspective. *Hypertension*. 2018. 71. Iss. 5. 811-812; originally published March 19, 2018. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10608>.
- Коваль С.М., Снігурська І.О., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю. Артеріальна гіпертензія у військовослужбовців та вете-

ранів різних війн. *Огляд літератури. Український терапевтичний журнал*. 2023. 1. 44-50.

14. Egan B.M. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *Journal of Hypertension*. 2020 July. 38. Iss. 7. 1255-1256. doi: 10.1097/HJH.0000000000002414.

15. Markoglou N.Ch., Hatzitolios A.I., Savopoulos Ch.G., Ziakas A.G., Koutsopoulos D., Metallidis S. Epidemiologic characteristics of hypertension in the civilians of Kosovo after the war. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2005 Jun. 13(2). 61-5. PMID: 15969452.

16. Santić Z., Lukić A., Sesar D., Milicević S., Ilakovac V. Long-term follow-up of blood pressure in family members of soldiers killed during the war in Bosnia and Herzegovina. *Croat. Med. J.* 2006 Jun. 47(3). 416-23. PMID: 16758520; PMCID: PMC2080420.

17. Merabet N., Lucassen P.J., Crielaard L., Stronks K., Quax R., Sloop P.M.A. et al. How exposure to chronic stress contributes to the development of type 2 diabetes: A complexity science approach. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2022. 65. 100972.

18. Arigo D., Juth V., Trief P., Wallston K., Ulbrecht J., Smyth J.M. Unique relations between post-traumatic stress disorder symptoms and patient functioning in type 2 diabetes. *J. Health Psychol.* 2020 Apr. 25(5). 652-664. doi: 10.1177/1359105317727839. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28859527; PMCID: PMC7783714.

19. Edmealem A., Olis C.S. Factors Associated with Anxiety and Depression among Diabetes, Hypertension, and Heart Failure Patients at Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *Behavioural Neurology*. 2020. Article ID 3609873, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/3609873>.

20. Herrera P.A., Campos-Romero S., Szabo W., Martínez P., Guajardo V., Rojas G. Understanding the Relationship between Depression and Chronic Diseases Such as Diabetes and Hypertension: A Grounded Theory Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. 18. 12130. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212130>.

21. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, В.М. Сіренка, О.С. Сичова. К.: Моріон, 2021. 320.

22. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2019. 00. 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

23. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України. 21.12.2012, № 1118. 115.

24. WHO: Obesity: Prevention and managing the global epidemic. Technical Report Series 894. Geneva: WHO, 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.

25. Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert (Adult Treatment Panel III). *JAMA*; 2001 May 16. 285 (19). 2486-2497.

26. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment to insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000. 23. 57.

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management to Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar. 99(3S). 1-87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.

28. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr*. 2006 Mar. 7 (2). 79-108. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>.

29. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. 29: 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

30. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels,

Belgium, 2006. P. Touboul, M. Hennerici, S. Meairs. *Cerebrovasc. Dis.* 2012. 34. 4. 290-296.

31. Коваль С.М., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В. Хронічний стрес воєнного часу як чинник тривожних і депресивних розладів у хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію. *Problems of Endocrine Pathology.* 2023. 3. 48-54.

Отримано/Received 02.10.2023

Рецензовано/Revised 10.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.12.2023 ■

Information about authors

Sergiy Koval, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAM Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>

Marina Penkova, MD, PhD, Research fellow of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAM Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: marinapenkova1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4997-5936>

Olga Mysnychenko, MD, PhD, Senior Research fellow of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAM Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgastetlet@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7577-2545>

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.

S.M. Koval, M.Yu. Penkova, O.V. Mysnychenko

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

Changes in the nature of the disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus — representatives of the civilian population after a long stay in the combat zone

Abstract. Background. In modern conditions, an acute problem in medicine is the issue of a negative impact of war on the course of chronic noncommunicable diseases. The most common of them are hypertension and type 2 diabetes mellitus, which in most cases occur as a comorbidity. To date, a certain amount of work has been carried out to study the influence of war and chronic wartime stress on the development and progression of hypertension. However, the features of the course of hypertension and type 2 diabetes in case of their combination during a long-term stay of patients in combat zones remain unstudied. The purpose: to study changes in the nature of the disease course in patients with hypertension and type 2 diabetes — representatives of the civilian population after a long stay in the combat zone of the Kharkiv region of Ukraine.

Materials and methods. Sixty-five patients (civilians) with hypertension and type 2 diabetes (30 men, 35 women) aged from 47 to 64 years were examined. All of them were examined before the

start of the war and 4–5 months after staying in the combat zone.

Results. In hypertensive patients with type 2 diabetes after their stay in a combat zone, hypertension became more severe (in 89 % of cases, it was uncontrolled, the frequency of hypertensive crisis and resistant hypertension increased significantly). In addition, a significant increase in the frequency of decompensation of carbohydrate metabolism was detected. The examined patients showed a progression of lipid metabolism disorders and the development of new cases of cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Conclusions.** There was a pronounced negative impact of long-term stay of patients with hypertension and type 2 diabetes in a combat zone on the course of both hypertension and diabetes, which was associated with a significant increase in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes mellitus; course of the disease; combat zone

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1343>

Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Крицький Т.І., Савченко І.П.

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

Сучасні методи оцінки компенсації цукрового діабету. Вплив безперервного моніторингу глюкози на глікемічний контроль у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Невід'ємною частиною менеджменту цукрового діабету (ЦД) є своєчасна його діагностика. Еталонним методом дослідження якості контролю глікемії вважається визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) як одне з найбільш доступних та інформативних досліджень. Однак впровадження новітніх технологій, а саме використання безперервного моніторингу рівня глюкози в крові (CGM) надало пацієнтам з ЦД, їх родичам та медичним працівникам доступ до нових індикаторів контролю рівня глікемії, як-от час у заданому цільовому діапазоні (TIR), час вище від діапазону (TAR) та час нижче від діапазону (TBR). Ці показники є критеріями компенсації вуглеводного обміну відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2023 року. **Метою** дослідження було порівняння ефективності використання глюкометрів та системи FreeStyleLibre для Flash-моніторингу рівня глюкози в крові у пацієнтів з ЦД. **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 60 хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2), які отримували інсулінотерапію. Усі обстежені були віком 45–65 років, з тривалістю ЦД 5 ± 2 роки. Усіх обстежених розділили на дві рівноцінні групи по 30 осіб у кожній. Першу групу становили пацієнти, яким були встановлені прилади постійного моніторингу глюкози (CGM), пацієнти другої групи використовували глюкометри для щоденного контролю глікемії. Використовували додаткові параметри CGM: коефіцієнт варіабельності глюкози (CV), показник контролю рівня глюкози (GMI), що показує ймовірне значення HbA1c. **Результати.** Оцінюючи отримані дані від пацієнтів, які використовували CGM, слід зазначити високу прихильність пацієнтів до використання моніторингу. Використання пацієнтами CGM дозволило швидше досягти компенсації вуглеводного обміну порівняно з тими пацієнтами, що використовували глюкометри для корекції глікемії. Припинення використання CGM призвело до погіршення глікемічного контролю у пацієнтів. Отримані результати доводять, що компенсація пацієнтів залежить у першу чергу від вмотивованості пацієнтів, їх готовності слідувати лікарським призначенням, ретельного контролю глікемії і виконання лікарських рекомендацій. **Висновки.** З метою кращого контролю за перебігом ЦД пацієнтам слід використовувати CGM. Для оцінки компенсації ЦД недостатньо враховувати дані лише TIR, але й TBR, що вказує на гіпоглікемію, TAR, що вказує на гіперглікемію, GMI — індикатор контролю рівня глюкози. Припинення CGM призвело до втрати приблизно половини початкового приросту TIR, який був досягнутий під час його використання. Використання CGM має більшу прихильність серед пацієнтів, ніж застосування семиточкового глікемічного профілю.

Ключові слова: цукровий діабет; постійний моніторинг глюкози; коефіцієнт варіабельності глюкози; час у заданому цільовому діапазоні; час вище від діапазону; час нижче від діапазону

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

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

Для кореспонденції: Крицький Тарас Ігорович, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: krytskyi_ti@tdmu.edu.ua

For correspondence: Taras Krytskyi, PhD, associate professor of the Department of internal medicine 1, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: krytskyi_ti@tdmu.edu.ua

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

Вступ

За останнє десятиліття лікування та управління цукровим діабетом (ЦД) значно трансформувалися. Новітні технології із застосуванням безперервного моніторингу глюкози (CGM), інсулінових pomp та їх поєднання значно спрощують життя пацієнтів з ЦД та допомагають досягти кращої компенсації вуглеводного обміну [1].

Постійний моніторинг глюкози забезпечує не лише постійне вимірювання поточних показників глікемії у будь-який час доби, але й показує, наскільки рівень глюкози стабільний, зростає або знижується впродовж доби. Зібрані дані про глюкозу пристроями CGM також використовуються для генерації закономірностей та тенденцій, які можна проаналізувати ретроспективно, щоб зрозуміти загальний глікемічний баланс користувача, і це може бути використано для прийняття рішень щодо лікування ЦД [2].

Зі збільшенням тривалості життя населення відбувається і зростання кількості пацієнтів, які страждають на ЦД. Мета і завдання лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) залежать від очікуваної середньої тривалості життя, стану серцево-судинної системи, ризику розвитку гіпоглікемії чи критичних станів, загального соматичного статусу, здатності проводити регулярний самоконтроль глікемії [3]. Водночас більше половини хворих на ЦД2 не досягають цільових показників вуглеводного обміну [4].

У пацієнтів із ЦД першорядне значення має адекватний контроль рівня глікемії. Коли схеми терапії стають більш складними, правильний самоконтроль за допомогою періодичного самостійного вимірювання рівня глюкози в крові стає вирішальним у досягненні цієї мети [5].

Останнім десятиліттям безперервний моніторинг глюкози стає все більш актуальним і рекомендований Американською діабетичною асоціацією для використання всім пацієнтам з ЦД, які отримують інсулінотерапію, з метою оцінки показників вуглеводного обміну [6].

Мета дослідження: порівняти ефективність використання глюкометрів та системи безперервного моніторингу глюкози для моніторингу рівня глюкози в крові у пацієнтів з цукровим діабетом.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 60 хворих на ЦД2, які отримували інсулінотерапію. Усі обстежені були віком від 45 до 65 років, з тривалістю захворювання 5 ± 2 роки. Усіх обстежених розділили на дві рівноцінні групи по 30 осіб у кожній: першу групу становили пацієнти, яким були встановлені прилади постійного моніторингу глюкози, до другої групи увійшли хворі, які використовували глюкометри для щоденного контролю глікемії.

Крім модифікації способу життя, корекції харчування, хворим як першої, так і другої груп було проведено інструктаж щодо вимірювань глікемії. Пацієнтам, які використовували постійний моніторинг, датчик CGM встановлювали на початку дослідження, потім усіх учасників навчали самоконтролю глікемії. Кожні 14 днів пацієнти передавали показники лікарям для

їх інтерпретації та корекції лікування. У другій групі пацієнтів контроль глікемії проводився за допомогою семиточкового профілю глюкози, пацієнти повинні були виконувати вимірювання щоденно і записувати результати в щоденник самоконтролю. За пацієнтами спостерігали протягом шести місяців.

Через три місяці використання CGM пацієнти першої групи були поділені ще на дві рівноцінні підгрупи по 15 осіб кожна. Одна з підгруп закінчила використання CGM і перейшла на моніторинг глюкози за допомогою глюкометра, а інша продовжила використовувати CGM. Таким чином, 15 пацієнтів завершили використання CGM після трьох місяців (перша група), а 15 пацієнтів продовжили використання CGM ще впродовж трьох місяців (друга група). Пацієнтам другої групи було рекомендовано продовжити контроль глікемії за допомогою глюкометрів.

Усім пацієнтам на початку і в кінці дослідження визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та оцінювали показники CGM або глюкометра (BGM).

Звіт CGM складався з кількох частин. У першій частині, яка носить назву «Статистика за рівнями глюкози та цільові показники», відображається інформація про період збору даних, рекомендовані цільові показники часу в діапазонах з розподілом за рівнями: час у заданому цільовому діапазоні (TIR), час вище від діапазону (TAR) та час нижче від діапазону (TBR), середні значення рівня глюкози, коефіцієнт варіабельності глюкози (CV), а також показник контролю рівня глюкози (Glucose management indicator, GMI), що показує ймовірне значення HbA1c у пацієнта.

Друга частина звіту «Час у діапазонах» відображає час перебування даного пацієнта в цільовому діапазоні, а також у зоні гіперглікемії (рівень 1 зі значеннями глюкози 10,1–13,9 ммоль/л та рівень 2 зі значеннями глюкози > 13,9 ммоль/л), гіпоглікемії (рівень 1 зі значеннями глюкози 3,8–3,0 ммоль/л та рівень 2 зі значеннями глюкози < 3,0 ммоль/л). Час у цільовому діапазоні, час вище і нижче від діапазону виражені в абсолютних і відносних значеннях: час у годинах або частки у відсотках часу на добу, протягом якого пацієнт перебував у вказаному діапазоні значень глюкози.

У третій частині звіту «Амбулаторний профіль глюкози» відображається розподіл значень концентрації глюкози з урахуванням їхньої частотності.

Частину звіту «Добові профілі глюкози» представлено глікемічними кривими за кожний із 14 останніх днів спостереження, включених до звіту. Показники глюкози, які перевищують верхню межу цільового діапазону (10,0 ммоль/л), виділяються у звіті жовтим кольором, значення глюкози нижче від 3,9 ммоль/л виділено червоним кольором.

Результати

За період спостереження, який становив шість місяців, нами відзначено поступове поліпшення глікемічного контролю у всіх обстежуваних групах. У пацієнтів першої групи, які використовували CGM, глікемічний контроль оцінювали за такими показниками: час у цільовому діапазоні, час вище і нижче від цільового діа-

пазону та індикатор контролю рівня глюкози. Індикатор контролю рівня глюкози (GMI) — це показник, який допомагає зрозуміти поточний стан контролю рівня глюкози і на сьогодні розглядається як альтернатива HbA1c. Попри те, що тест на HbA1c є надійним, він дає лише розуміння середнього рівня цукру в крові за останні два-три місяці. GMI оцінює дані за останні 10–14 днів, що дає змогу спрогнозувати рівень HbA1c. GMI показує, якими можуть бути рівні HbA1c на основі середніх даних постійного моніторингу рівня глюкози за останні 10–14 днів.

При цьому показники GMI залежать від точності системи CGM. Хоча методи GMI і HbA1c дозволяють встановити рівень глікемії, отримані результати можуть відрізнитися. У нашому дослідженні встановлено, що відмінності між результатами HbA1c і GMI були незначними. Серед 30 пацієнтів, яким було встановлено CGM, у десяти пацієнтів спостерігалися відмінності на 0,5 % або менше. Наприклад, якщо GMI становив 7 %, рівень HbA1c перебував у межах від 6,5 до 7,5 %. У трьох пацієнтів відмінності становили 0,1 % або менше. Наприклад, якщо GMI становив 7 %, рівень HbA1c становив від 6,9 до 7,1 %. Двоє пацієнтів мали різницю в 1 % або більше. Наприклад, якщо GMI становив 7 %, HbA1c був нижче від 6 % або перевищував 8 %.

Серед 60 рандомізованих учасників вихідний рівень HbA1c становив $8,59 \pm 1,90$ %. Значення HbA1c вірогідно знизилися порівняно з вихідним рівнем та через 3 місяці ($p < 0,001$) з $8,48 \pm 0,10$ % до $7,71 \pm 0,10$ % в першій та другій групах. Відзначається позитивна динаміка щодо зниження значень HbA1c у всій когорті пацієнтів, які використовували CGM: з $9,22 \pm 1,14$ % до $8,18 \pm 1,26$ % у перші 3 місяці. Зниження рівня HbA1c у крові переважно пов'язане зі збільшенням кількості сканувань датчика. Найбільший ефект зареєстрований у пацієнтів з поганим глікемічним контролем і у тих, хто рідко здійснював самоконтроль. Використання сучасних технологій інформує пацієнта про стан вуглеводного обміну в конкретний момент та дозволяє своєчасно внести корективи у лікування.

Середній рівень HbA1c знизився з $8,48 \pm 0,10$ % до $7,1 \pm 0,1$ % через шість місяців у третій групі (CGM) та з $9,22 \pm 1,14$ % до $7,48 \pm 1,26$ % — у першій та другій групі (BGM). У групі CGM порівняно з групою BGM середній відсоток часу, виміряного CGM, у цільовому діапазоні глюкози від 3,72 до 9,57 ммоль/л після шести місяців спостереження становив 69 % проти 43 % на початку лікування. Отримані дані відповідають рекомендаціям Американської діабетичної асоціації 2023 року: перебування пацієнтів з ЦД у цільовому діапазоні більше ніж 50 % часу впродовж доби (рис. 1).

Крім часу в цільовому діапазоні, у пацієнтів оцінювали час вище від цільового діапазону. Середній відсоток TAR понад 13,3 ммоль/л через шість місяців дослідження в першій групі становив 11 проти 27 % у пацієнтів групи, яка припинила використання CGM після трьох місяців.

Середні значення рівня глюкози становили 7,9 ммоль/л у першій групі проти 8,6 ммоль/л у третій групі. Надзвичайно важливим показником CGM є час нижче від цільового діапазону, який вказує на наявність гіпоглікемії. Слід відзначити, що в усіх обстежуваних пацієнтів не спостерігалось тяжких випадків гіпоглікемії. Однак в одного пацієнта другої групи було відзначено гіпоглікемічний стан легкого ступеня, який пацієнт зафіксував на глюкометрі з рівнем 3,9 ммоль/л.

У групі хворих, яка припинила використання CGM, рівень HbA1c дещо поліпшився через 3 місяці і становив $7,28 \pm 0,10$ %. Однак через 6 місяців показник HbA1c повернувся до попередніх цифр і становив $8,18 \pm 0,10$ % (рис. 2).

Через 6 місяців після припинення використання CGM відзначалося погіршення показників глікемічного контролю. У групі пацієнтів, яка продовжила використовувати CGM після трьох місяців, спостерігалось подальше поліпшення показників CGM, а також рівня HbA1c. Отримані дані свідчать про те, що пацієнт ретельніше дотримується рекомендацій за умов регулярних візитів до лікаря з метою оцінки результатів глікемічного профілю.

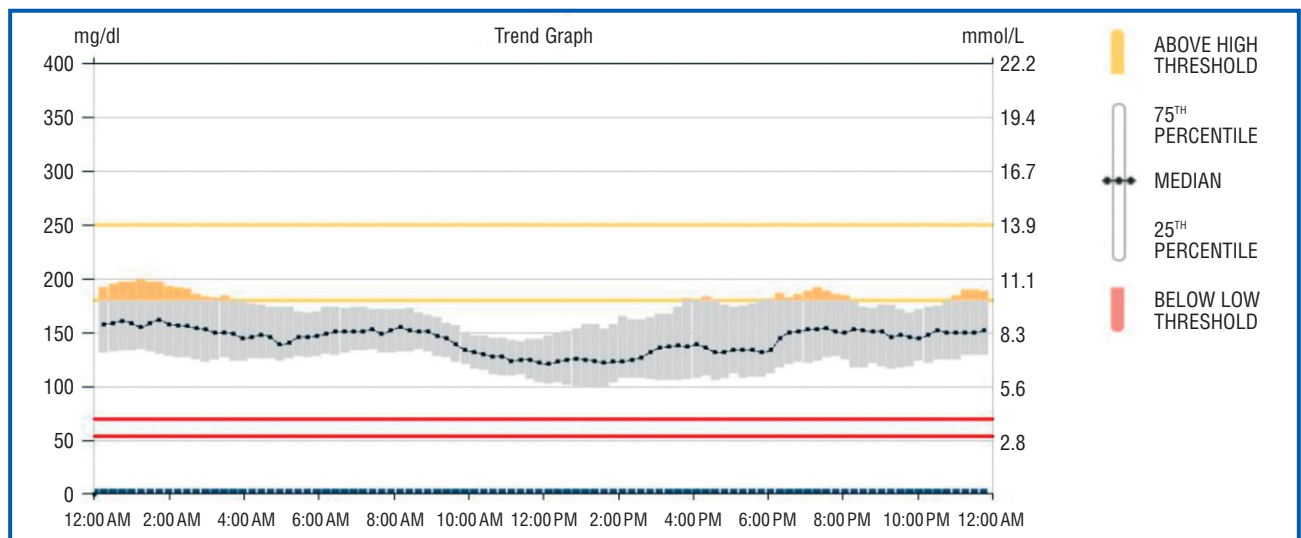


Рисунок 1. Результати глікемічного контролю у хворих на ЦД через 3 місяці використання CGM

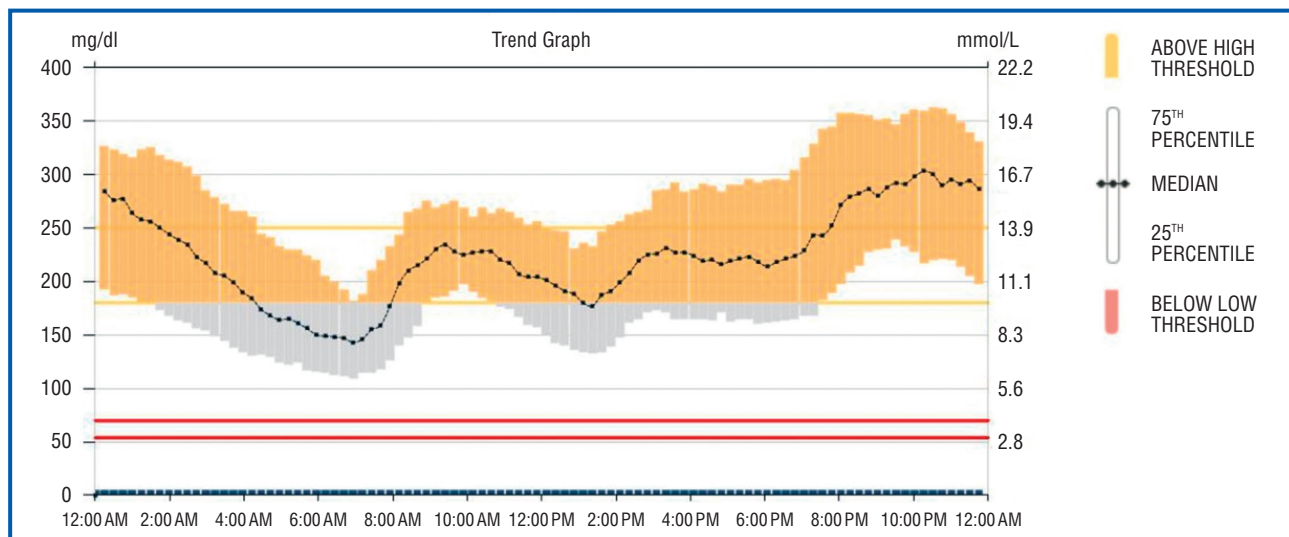


Рисунок 2. Результати глікемічного контролю у хворих на ЦД, які припинили використання CGM

Оцінюючи отримані дані від пацієнтів, які використовували CGM, слід вказати на високу прихильність пацієнтів до використання Flash-моніторингу. Середня частота прийнятих даних датчика перебувала в межах 94–97 %. Щодо пацієнтів, які використовували BGM, кількість вимірювань прогресивно зменшувалася з часом. Кількість щоденних вимірювань із семи знизилася до чотирьох на кінець третього місяця і до одного-двох щоденних вимірювань на кінець шостого місяця.

Обговорення

До останнього часу еталонним методом дослідження якості контролю глікемії було визначення рівня HbA1c [7]. Однак упровадження новітніх технологій, а саме використання безперервного моніторингу рівня глюкози в крові надало пацієнтам з ЦД та медичним працівникам доступ до нових індикаторів контролю рівня глікемії [8].

Час у діапазоні — це новий клінічний показник, що відображає відсоток часу, який людина з ЦД проводить у межах цільового діапазону глікемії. TIR слід використовувати разом з іншими показниками CGM, включно з часом нижче від діапазону (TBR, що вказує на гіпоглікемію), часом вище від діапазону (TAR, що вказує на гіперглікемію) [9]. Для визначення TAR гіперглікемію розділяють на рівні: 1-й (глікемія 10,1–13,9 ммоль/л) та 2-й (глікемія понад 13,9 ммоль/л). У свою чергу, для визначення TBR гіпоглікемію також розділяють на рівні: 1-й (глюкоза 3,0–3,8 ммоль/л) і 2-й (глюкоза нижче від 3,0 ммоль/л) [10].

Для більшості людей із ЦД 1-го або 2-го типів рекомендованими цільовими показниками є TIR понад 70 % при цільовому діапазоні 3,9–10,0 та 3,5–7,8 ммоль/л під час вагітності, TBR — нижче від 3,9 ммоль/л (4 %) і нижче від 3,0 ммоль/л (1 %) [11].

Для людей з ЦД збільшення часу перебування у цільовому діапазоні глікемії (TIR) може допомогти знизити ризик різноманітних ускладнень. Дослідження виявили, що TIR обернено корелює з ризиком виникнення або прогресування пов'язаних з ЦД мікросудинних ускладнень [12]. Для прикладу, кожне зниження TIR на 10 % збільшує прогресування ретинопатії на

64 % [13], мікроальбумінурії — на 40 % [14] та діабетичної периферичної нейропатії — на 25 % при ЦД 1-го типу [16]. Усе більше доказів того, що зниження показника TIR також пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [17] та смертності від усіх причин у пацієнтів з ЦД2 [18].

Найпоширенішим повсякденним методом дослідження глікемії в українських пацієнтів, які страждають на ЦД, є самоконтроль рівня глюкози в крові та регулярне лабораторне вимірювання HbA1c кожні 3 місяці [19]. Попри інформативність аналізу HbA1c, цей показник не розкриває повної картини рівня цукру в крові. Наприклад, чергування гіпоглікемічних та гіперглікемічних станів у пацієнта може призвести до псевдонормального рівня глікозильованого гемоглобіну [20]. У свою чергу, результати оцінки глікемічного контролю за допомогою HbA1c можуть спотворюватися у вагітних та пацієнтів з хворобами крові (гемоглобінопатії, залізодефіцитні анемії, переливання крові) [21]. Крім того, повторне вимірювання рівня глюкози в крові за допомогою глюкометра є дискомфортним для пацієнта, адже у всіх пристроїв такого типу наявний один вагомий недолік — для аналізу необхідна крапля крові, яку отримують, проколюючи палець за допомогою спеціального одноразового скарифікатора. Ці рутинні маніпуляції призводять до емоційного виснаження пацієнтів, ухилянь від дослідження та втрати інформації, і як наслідок, до неякісного контролю [22].

Висновки

З метою кращого контролю за перебігом ЦД пацієнтам слід використовувати CGM. Для оцінки компенсації ЦД недостатньо враховувати дані лише TIR, але й TBR, що вказує на гіпоглікемію, TAR, що вказує на гіперглікемію, GMI — індикатор контролю рівня глюкози. Припинення використання CGM призвело до втрати приблизно половини початкового приросту TIR, який був досягнутий під час його використання. Використання CGM має більшу прихильність серед пацієнтів, ніж застосування семиточкового глікемічного профілю.

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

Список літератури

- Martens T., Beck R.W., Bailey R., Ruedy K.J., Calhoun P., Peters A.L., et al.; MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 8. 325(22). 2262-2272. doi: 10.1001/jama.2021.7444. PMID: 34077499; PMCID: PMC8173473.
- Pogorzelska K., Marcinowicz L., Chlabicz S. A Qualitative Study of Primary Care Physicians' Experiences with Telemedicine during the COVID-19 Pandemic in North-Eastern Poland. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2023 Jan 20. 20(3). 1963. doi: 10.3390/ijerph20031963. PMID: 36767329; PMCID: PMC9915015.
- Freckmann G., Pleus S., Grady M., Setford S., Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2019 May. 13(3). 575-583. doi: 10.1177/1932296818812062. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30453761; PMCID: PMC6501529.
- Romaniv T.V., Skrypyk N.V., Synko U.V., Voronych-Semchenko N.M., Melnyk O.V., Hryb A.O., Boruchok I.B. The assessment of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome beyond the limits of glycaated hemoglobin. *Wiad Lek*. 2023. 76(6). 1385-1390. doi: 10.36740/WLek202306109. PMID: 37463372.
- Bailey T.S., Alva S. Landscape of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and Integrated CGM: Accuracy Considerations. *Diabetes Technol. Ther*. 2021 Sep. 23(S3). S5-S11. doi: 10.1089/dia.2021.0236. PMID: 34546084.
- 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; Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Sep 1. 46(9). 1715. PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
- Joseph J.I. Review of the Long-Term Implantable Senseonics Continuous Glucose Monitoring System and Other Continuous Glucose Monitoring Systems. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2021 Jan. 15(1). 167-173. doi: 10.1177/1932296820911919. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *J. Diabetes Sci. Technol*. 2021 Dec 14. 19322968211065392. PMID: 32345047; PMCID: PMC7783000.
- Leelarithna L., Evans M.L., Neupane S., Rayman G., Lumley S., Cranston I., et al.; FLASH-UK Trial Study Group. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2022 Oct 20. 387(16). 1477-1487. doi: 10.1056/NEJMoa2205650. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198143.
- Martens T., Beck R.W., Bailey R., Ruedy K.J., Calhoun P., Peters A.L., et al.; MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 8. 325(22). 2262-2272. doi: 10.1001/jama.2021.7444. PMID: 34077499;
- Wright E.E. Jr, Kerr M.S.D., Reyes I.J., Nabutovsky Y., Miller E. Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A1C Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes Spectr*. 2021 May. 34(2). 184-189. doi: 10.2337/ds20-0069. Epub 2021 Feb 10. PMID: 34149259; PMCID: PMC8178717.
- Wada E., Onoue T., Kobayashi T., Handa T., Hayase A., Ito M., et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open. Diabetes Res. Care*. 2020 Jun. 8(1). e001115. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001115. PMID: 32518063; PMCID: PMC7292039.
- Champakanath A., Akturk H.K., Alonso G.T., Snell-Bergeon J.K., Shah V.N. Continuous glucose monitoring in initiation within first year of type 1 diabetes diagnosis is associated with improved glycemic outcomes: 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2022. 45. 750-3. <https://doi.org/10.2337/dc21-2004>.
- Evans M., Welsh Z., Seibold A. Reductions in HbA1c with flash glucose monitoring are sustained for up to 24 months: a meta-analysis of 75 real-world observational studies. *Diabetes Ther*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01253-9>.
- Beck R.W., Bergenstal R.M. Continuous glucose monitoring for type 2 diabetes: how does it compare with type 1 diabetes? *Diabetes Technol. Ther*. 2022. 24. 153-6. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0374>.
- Bergenstal R.M., Mullen D.M., Strock E., Johnson M.L., Xi M.X. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *J. Diabetes Complicat*. 2022. 36. 108106. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108106>.
- Gilbert T.R., Noar A., Blalock O., Polonsky W.H. Change in hemoglobin A1c and quality of life with real-time continuous glucose monitoring use by people with insulin-treated diabetes in the landmark-study. *Diabetes Technol. Ther*. 2021. 23. 35. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0666>.
- Ng S.M., Dearman S., Fisher M., Mushtaq T., Randell T. Paediatric society and hyperinsulinism charity national surveys on CGM access for patients with recurrent hypoglycaemia. *J. Endocr. Soc*. 2023. 7. 21. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad021>.
- Allen N.A., Litchman M.L., Chamberlain J., Grigorian E.G., Iacob E., Berg C.A. Continuous glucose monitoring data sharing in older adults with type 1 diabetes: pilot intervention study. *JMIR Diabetes*. 2022. 7. e35687. <https://doi.org/10.2196/35687>.
- Moon S.J., Kim K., Lee W.J., Lee M.Y., Vigersky R., Park C. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2022. <https://doi.org/10.1111/dom.14852>.
- Rotondi M.A., Wong O., Riddell M., Perkins B. Population-level impact and cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intermittently scanned continuous glucose monitoring technologies for adults with type 1 diabetes in Canada: a modeling study. *Diabetes Care*. 2022. <https://doi.org/10.2337/dc21-2341>.
- Kaewbut P., Kosachunhanun N., Phrommintikul A., Chinwong D., Hall J.J., Chinwong S. Time to treatment intensification to reduce diabetes-related complications: a post hoc study. *Healthcare (Basel)*. 2022. 10. 1673. <https://doi.org/10.3390/healthcare10091673>.
- Wallace T., Heath J., Koebel C. The impact of flash glucose monitoring on adults with type 1 diabetes' eating habits and relationship with food. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2023. 196. 110230. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110230>.

Отримано/Received 30.08.2023

Рецензовано/Revised 28.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.12.2023 ■

Information about authors

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

Lyudmila Naumova, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: naumova@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

Taras Krytskiy, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

Savchenko I.P., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medicine, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9687-1219>

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.

N.V. Pasyechko, L.V. Naumova, T.I. Krytskiy, I.P. Savchenko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Modern methods for assessing compensation of diabetes mellitus. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. An integral part of diabetes mellitus (DM) management is its timely diagnosis. The reference method to study the quality of glycemic control is evaluating the level of glycated hemoglobin (HbA1c) as one of the most accessible and informative tools. However, the introduction of novel technologies, namely the use of continuous glucose monitoring (CGM), has given patients with DM, their relatives and healthcare professionals an access to new indicators of glycemic control such as time in range (TIR), time above range and time below range. These indicators are criteria for compensation of carbohydrate metabolism according to the 2023 American Diabetes Association guidelines. The purpose of the study was to compare the effectiveness of using glucometers and the FreeStyle Libre system for flash glucose monitoring in patients with DM. **Materials and methods.** An examination of 60 patients with type 2 DM who received insulin therapy was conducted. They were aged 45–65 years, with DM duration of 5 ± 2 years. All participants were divided into two equal groups of 30 people each. The first group consisted of patients with CGM devices, the second group used glucometers for daily glycemic control. Additional CGM parameters were used: glucose coefficient of variation, glucose management indicator, which shows

the probable level of HbA1c. **Results.** When evaluating the data obtained from patients who used CGM, it is important to note their high adherence to the use of flash glucose monitoring. The use of CGM made it possible to achieve compensation of carbohydrate metabolism faster compared to patients who used glucometers to correct glycemia. Discontinuation of CGM resulted in poorer glycemic control. The obtained results prove that the compensation of patients depends primarily on their motivation, willingness to follow medical prescriptions, careful glycemic control, and compliance with medical recommendations. **Conclusions.** For better control of the DM course, patients should use CGM. In order to assess diabetes compensation, it is not enough to consider only TIR. Time below range indicating hypoglycemia, time above range indicating hyperglycemia, glucose management indicator should also be taken into account. Discontinuation of CGM resulted in a loss of approximately half of the initial TIR gain achieved while using CGM. CGM is more favored among patients than a 7-point self-monitoring of blood glucose.

Keywords: diabetes mellitus; continuous glucose monitoring; coefficient of variation for glucose; time in range; time above range; time below range

Луцицький Є.В., Луцицький В.Є., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Стан еректильної функції у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, через 6 місяців після одужання

Резюме. Актуальність. За результатами епідеміологічних досліджень встановлено, що COVID-19 частіше вражає чоловіків, ніж жінок. Серед ускладнень COVID-19 еректильна дисфункція розглядається як маркер ендотеліальної дисфункції та один з основних факторів розвитку серцево-судинних захворювань. Нижчі рівні загального та вільного тестостерону діють як провісники несприятливого прогнозу у чоловіків із SARS-CoV-2. Синдром дефіциту тестостерону розглядається як незалежний фактор ризику розвитку кардіометаболічних порушень. **Мета роботи:** дослідити стан еректильної функції у чоловіків, які перенесли COVID-19, через 6 місяців після одужання. **Матеріали та методи.** Обстежено 72 чоловіки, що хворіли на COVID-19, через $6,90 \pm 0,29$ місяця після одужання. Середній вік обстежених становив $45,23 \pm 3,01$ року. У контрольну групу включено 18 умовно здорових чоловіків віком $43,18 \pm 2,90$ року. Стан еректильної функції оцінювали за опитувальником «Міжнародний індекс еректильної функції» (MIEF). Концентрацію тестостерону визначали імуноферментним методом наборами фірми DRG (Німеччина), DiaMetra (Італія). Усі вимірювання проводили на аналізаторі Stat Fax 3200. Статистичний аналіз отриманих результатів між групами проводили за критерієм Стюдента. Вірогідними вважали значення $p < 0,05$. **Результати.** Крім порушення еректильної функції, про що свідчить зниження відповідного інтегративного показника MIEF-15 «еректильна функція», у чоловіків, хворих на COVID-19, виявлено зниження статевого бажання, а також погіршення відчуттів у вигляді зменшення частоти сім'явивержень та оргастичних відчуттів під час статевих контактів. Середній рівень загального тестостерону в крові становив $10,9$ нмоль/л та був вірогідно нижчий порівняно з аналогічним показником у контрольній групі. Аналіз індивідуальних показників показав, що рівень тестостерону був знижений у 10 пацієнтів та був у межах нормальних значень у 13 чоловіків, хворих на COVID-19. Показник концентрації загального тестостерону в крові в обстежених чоловіків після перенесеного захворювання становив $10,73 \pm 1,07$ нмоль/л та був вірогідно знижений порівняно з показником контрольної групи. **Висновки.** Встановлено наявність еректильної дисфункції у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, підтвердженої вірогідним зниженням показників MIEF-15 та інтегративних показників еректильної функції. В обстежених чоловіків встановлено вірогідне зниження концентрації загального тестостерону в крові, що може бути однією з причин еректильної дисфункції. Необхідні широкомасштабні проспективні рандомізовані контрольовані дослідження за участю пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, щоб забезпечити розуміння молекулярних механізмів, які викликають порушення еректильної функції.

Ключові слова: еректильна дисфункція; COVID-19; опитувальник «Міжнародний індекс еректильної функції»; тестостерон

Вступ

Коронавірусна хвороба (COVID-19) на сьогодні втратила інтенсивність поширення, яка спостерігалася протягом 2019–2022 років, однак досі її перебіг, а особливо спричинені наслідки щодо функціонування

різних органів і систем викликають значний інтерес у науковців та клініцистів [1]. У міру накопичення даних у період пандемії ставала зрозумілою необхідність вивчення наслідків захворювання в середній та віддалений періоди.

Гендерні особливості: за результатами епідеміологічних досліджень встановлено, що COVID-19 частіше вражає чоловіків, ніж жінок. Підвищений ризик захворювання на SARS-CoV-2 мають чоловіки похилого віку із супутніми захворюваннями (ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, серцево-судинні захворювання (ССЗ)) [1, 2].

Оскільки COVID-19 викликає поширену ендотеліальну дисфункцію, а еректильна функція залежить від функціонального стану ендотелію та належного судинного кровотоку, інфекція COVID-19 може бути асоційована з появою нових випадків еректильної дисфункції (ЕД) [2]. Серед ускладнень COVID-19 повідомлялося про розвиток ЕД як сурогатного маркера ендотеліальної дисфункції, зокрема серцево-судинних захворювань [3].

Еректильна дисфункція та COVID-19 мають подібні фактори ризику: скомпрометований ендотелій, порушення цілісності судин, вивільнення цитокінів, ССЗ, цукровий діабет, ожиріння та психологічний чинник [4, 5]. Аналіз літератури засвідчує, що обидва захворювання мають міцні корелятивні зв'язки навіть після корекції на відомі фактори ризику та демографічні особливості. Припускають, що чоловіки, уражені COVID-19, мають підвищений ризик розвитку ЕД, оскільки ендотелій у них скомпрометований інфекцією [6–8].

Проведеними дослідженнями встановлено, що показник ЕД є вищим у чоловіків, які перенесли COVID-19, причому автори припускають, що існує вірогідний зв'язок між інфекцією COVID-19 і дебютом ЕД у дорослих чоловіків [2, 9]. За результатами обстеження 153 пацієнтів з COVID-19, поширеність ЕД становила 64,7 %, також було встановлено, що сексуально активні чоловіки відзначали виражене зниження частоти сексуального життя та задоволення після перенесеного COVID-19 [10].

Вивчення даних літератури щодо можливих механізмів розвитку ЕД у тих, хто переніс COVID-19, дало можливість припустити, що ендотеліальна дисфункція, субклінічний гіпогонадизм, стресові фактори і порушення легеневої гемодинаміки сприяють виникненню ЕД або посиленню вираженості вже існуючої ЕД [9]. Згідно з отриманими результатами було встановлено, що саме ендотелій є мішенню для SARS-CoV-2 [11], а ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою симптомів COVID-19 [12].

Антиген до SARS-CoV-2 був виявлений у клітинах Лейдига, клітинах Сертолі, сперматогоніях та фібробластах за допомогою імуногістохімічних досліджень в 11 зразках тканини яєчка, а в 3 випадках вдалося виявити РНК SARS-CoV-2 за допомогою полімеразно-ланцюгового тесту [13]. Порушення функції яєчок можуть бути асоційовані із вторинними запальними та імунологічними реакціями. Тобто вірус SARS-CoV-2 може вражати сперматогонії, сперматиди, клітини Сертолі і клітини Лейдига, і вони можуть бути мішенями для SARS-CoV-2, а коекспресія ангіотензинперетворюючого фактора 2 (АПФ-2) і трансмембранної серинової протеази 2 (TMPRSS2) у клітинах Сертолі та Лейдига може бути фактором

ризиком розвитку дегенеративних змін тестикулярної тканини [14], погіршення функції яких впливає на стан еректильної функції.

Епідеміологічні дослідження стосовно інфікування вірусом SARS-CoV-2 виявили ключові аспекти, до яких належить підвищена смертність, а також вищий ризик розвитку захворювання у чоловіків порівняно з жінками, що дозволяє припустити можливий вплив тестостерону на перебіг COVID-19. Нижчі рівні загального та вільного тестостерону діють як провісники несприятливого прогнозу у чоловіків із SARS-CoV-2 [15]. Синдром дефіциту тестостерону багатьма дослідниками розглядається як незалежний фактор ризику розвитку кардіометаболічних порушень, включно з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, цукровим діабетом 2-го типу, а також може впливати на легеневу функцію та призводити до коагулопатії [16].

Визначення концентрації загального тестостерону в крові у 90 чоловіків із COVID-19 засвідчило, що у 66 пацієнтів із тяжким перебігом основного захворювання в день госпіталізації до інфекційного стаціонару медіана концентрації загального тестостерону була нижчою: 53 (18–114) нг/дл проти 151 (95–217) нг/дл у чоловіків із перебігом середньої тяжкості ($p = 0,01$). Дослідження рівнів тестостерону, проведені на третій день госпіталізації, показали зниження медіани тестостерону у чоловіків обох груп, однак більш виражено це відбувалося при тяжкому перебігу COVID-19: медіана 19 (6–68) нг/дл проти 111 (49–274) нг/дл ($p = 0,006$) [17].

Концентрації загального тестостерону в крові обстежених пацієнтів були обернено асоційовані з концентраціями інтерлейкіну-6 ($\beta = -0,43$; 95% ДІ від $-0,52$ до $-0,17$; $p < 0,001$), С-реактивного білка ($\beta = -0,38$; 95% ДІ від $-0,78$ до $-0,16$; $p = 0,004$). Отримані результати засвідчили, що нижча концентрація загального тестостерону в крові під час госпіталізації у чоловіків із COVID-19 асоційована з тяжкістю захворювання та ступенем запалення.

Вважають, що високі рівні прозапальних цитокінів пригнічують секрецію та дію тестостерону, а низький рівень загального тестостерону в крові асоційований з посиленням прозапальної та зниженням активності протизапальної системи організму. Концентрація тестостерону в крові була вірогідно нижчою у пацієнтів з більш тяжким перебігом COVID-19 порівняно з показником у чоловіків з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості (медіана 85,1 (0,21–532) нг/дл проти 315 (0,88–486) нг/дл відповідно).

При порівнянні концентрації тестостерону у пацієнтів із COVID-19, які потрапили до відділення інтенсивної терапії, і тих, хто не потребував госпіталізації, результати були подібними: медіана (діапазон) 64,0 (0,21–337) нг/дл проти 286 (0,88–532) нг/дл відповідно ($p < 0,001$). Також були продемонстровані відмінності в концентраціях тестостерону між пацієнтами з COVID-19, які померли, і тими, хто вижив: медіана (діапазон) 82,9 (2,63–165) нг/дл проти 166 (0,21–532) нг/дл відповідно ($p < 0,001$) [18]. В іншому дослідженні за участю 45 пацієнтів з COVID-19 також було встановлено, що низький рівень загального тестостерону в крові

спостерігався уже на момент госпіталізації (68,9 %), а в групі пацієнтів, які з приводу погіршення оксигенації і дихання були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, спостерігалось прогресуюче зниження рівнів загального тестостерону [19]. Аналогічні результати були отримані в проспективному дослідженні 358 чоловіків із COVID-19: рівень загального тестостерону в крові був знижений і асоціювався із важкими клінічними показниками [20].

Таким чином, літературні дані вказують на розвиток порушень статевих функцій у чоловіків, які перенесли COVID-19, причому вони можуть бути довгостроковими ускладненнями COVID-19, що потребує подальшого вивчення.

Мета роботи: дослідити стан еректильної функції у чоловіків, які перенесли COVID-19, через 6 місяців після одужання.

Матеріали та методи

Обстежено 72 чоловіки, що хворіли на COVID-19, через $6,90 \pm 0,29$ місяця після одужання. Середній вік обстежених становив $45,23 \pm 3,01$ року. У контрольну групу включено 18 умовно здорових чоловіків віком $43,18 \pm 2,90$ року.

Стан еректильної функції оцінювали за опитувальником «Міжнародний індекс еректильної функції», що містить 15 запитань (МІЕФ-15).

Концентрацію тестостерону визначали імуноферментним методом стандартними комерційними наборами фірми DRG (Німеччина), DiaMetra (Італія). Усі вимірювання проводили на аналізаторі Stat Fax 3200.

Статистичний аналіз отриманих результатів між групами проводили за критерієм Стьюдента. Вірогідно значущими вважали значення $p < 0,05$.

Результати

З усіх обстежених пацієнтів, які перенесли COVID-19, через 6 місяців після одужання пройти анкетування за опитувальником «Міжнародний індекс еректильної функції» дав згоду 21 чоловік. Результати анке-

тування обстежених чоловіків, хворих на COVID-19, свідчили про погіршення статевої функції (табл. 1).

Окрім порушення еректильної функції, про що свідчить зниження відповідного інтегративного показника МІЕФ-15 «еректильна функція», у чоловіків, хворих на COVID-19, виявлено зниження статевого бажання, а також погіршення оргастичних відчуттів у вигляді зменшення частоти сім'явивержень та оргастичних відчуттів під час статевих контактів (табл. 1).

У свою чергу, означені порушення призводять у чоловіків із COVID-19 до зниження середнього показника задоволеності статевим актом і, як наслідок, до зниження статевої активності та задоволення статевим життям у цілому, що є результатом зниження самооцінки пацієнтами власних відчуттів від статевого життя і оцінки стосунків із сексуальним партнером.

Вважають, що сексуальні дисфункції у чоловіків, які перенесли COVID-19, асоційовані з ендотеліальною дисфункцією, недостатністю яєчок і психологічним навантаженням та відповідають патофізіологічним механізмам, які зв'язують ЕД, ендотеліальну дисфункцію та COVID-19 [9].

Анкетування 1356 чоловіків з метою оцінки сексуальної функції під час пандемії COVID-19 за допомогою Міжнародного індексу еректильної функції [21] продемонструвало зниження сексуальної функції під час пандемії: у 40,8 % обстежених спостерігалось зниження частоти статевих актів, а у 31,5 % — зниження лібідо, особливо серед людей, які проживають у мегаполісах.

SARS-CoV-2 може викликати пошкодження судин прямо чи опосередковано, стимулюючи імунну відповідь, що призводить до надмірного вироблення цитокинів (цитокиновий шторм), що також може призвести до пошкодження судин [22].

Високий рівень експресії АПФ-2 у яєчках свідчить про те, що SARS-CoV-2 може справляти негативну дію на яєчка, потенційно впливаючи на статеву функцію чоловіків [23]. Вплив на тканину яєчка може порушити продукцію тестостерону, що, у свою чергу, пов'язано з розвитком ЕД [9].

Таблиця 1. Інтегративні показники за опитувальником «Міжнародний індекс еректильної функції» у чоловіків, які перенесли COVID-19 ($M \pm m$, бали)

Показник	Контроль (n = 18)	Пацієнти, які перенесли COVID-19, через 6 міс. після одужання (n = 21)
Еректильна функція	$23,17 \pm 1,07$	$14,16 \pm 1,21$
Задоволення статевим актом	$12,06 \pm 0,24$	$7,44 \pm 0,41$
Оргазм	$7,20 \pm 0,41$	$7,44 \pm 0,41$
Лібідо	$8,17 \pm 0,32$	$7,18 \pm 0,25$
Загальна задоволеність статевим життям	$8,17 \pm 0,32$	$5,46 \pm 0,26$

Примітка: * — вірогідність порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Концентрація тестостерону загального в сироватці крові чоловіків, які перенесли COVID-19

Показник	Контрольна група (n = 12)	Хворі з COVID-19 (під час хвороби) (n = 48)	Хворі з COVID-19 (через $6,90 \pm 0,29$ міс. після одужання) (n = 24)
Тестостерон заг., нмоль/л	$19,62 \pm 2,80$	$10,90 \pm 0,25^*$	$10,73 \pm 1,07^*$

Примітка: * — вірогідність порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

В активній фазі захворювання на COVID-19 було обстежено 48 чоловіків, які перебували на стаціонарному лікуванні (табл. 2). Середній рівень загального тестостерону в крові становив 10,9 нмоль/л та був вірогідно знижений порівнянню з цим показником у контрольній групі. Аналіз індивідуальних показників концентрації тестостерону показав, що його рівень був знижений у 10 пацієнтів та перебував у межах нормальних значень у 13 чоловіків, хворих на COVID-19.

Таким чином, проведені дослідження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні, підтвердили наявність гіпогонадного стану у частини обстежених пацієнтів. Однак залишається невідомим, чи цей гіпогонадний стан є наслідком захворювання на COVID-19, чи у цих чоловіків субклінічний гіпогонадизм уже був до захворювання на COVID-19.

Визначення концентрації загального тестостерону було проведено нами у 24 чоловіків у період через 6 місяців після одужання. Результати дослідження функціонального стану гіпофізарно-статевої системи наведені в табл. 2.

Середня концентрація загального тестостерону в крові в обстежених 24 чоловіків після перенесеного захворювання становила $10,73 \pm 1,07$ нмоль/л та була вірогідно зниженою порівнянню з показником контрольної групи (табл. 2). Аналіз концентрації загального тестостерону в крові засвідчив, що його вміст був знижений у 14 обстежених пацієнтів та був у межах нормальних показників у 10 обстежених. Тобто отримані результати засвідчили, що у більшій частині обстежених чоловіків у терміни через 6 місяців після перенесеного COVID-19 рівень загального тестостерону був знижений, але вірогідно не відрізнявся від цього показника у чоловіків, які захворіли на COVID-19 та знаходилися на стаціонарному лікуванні.

Таким чином, результати дослідження стану еректильної функції та концентрації загального тестостерону в крові чоловіків, які захворіли на COVID-19, засвідчили, що у пацієнтів відзначалися вірогідно знижені середні концентрації тестостерону в крові. У чоловіків через 6 місяців після перенесеного COVID-19 концентрація тестостерону в крові також була вірогідно зниженою та перебувала на тому ж рівні, що і в групі обстежених пацієнтів у гострій стадії захворювання.

Обговорення

Проведеними дослідженнями серед пацієнтів з COVID-19 встановлено, що низький рівень загального тестостерону в крові спостерігався в переважній більшості хворих чоловіків уже при госпіталізації, залежав від тяжкості клінічних проявів захворювання і ще більше знижувався у пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії [19, 20]. Також було підтверджено, що низький рівень загального тестостерону в крові був асоційований з посиленням прозапальної та зниженням протизапальної системи організму, а високі рівні прозапальних цитокінів пригнічують секрецію та дію тестостерону [17].

Аналіз багатонаціонального електронного медичного реєстру показав, що ймовірність виявлення еректильної дисфункції була на 20 % вищою, якщо у пацієнта був попередній діагноз COVID-19. Ці висновки узгоджуються з результатами ретроспективного аналізу, у якому порівнювалися результати анкети «Інвентаризація сексуального здоров'я чоловіків» (SHIM) між пацієнтами з COVID-19 (+) і COVID-19 (–). ЕД спостерігалася у 28 % чоловіків з COVID-19 (+) та у 9,33 % чоловіків з COVID-19 (–). Подальший статистичний аналіз із порівнянням показників схильності показав зв'язок п'ятикратного ризику зараження COVID-19 серед суб'єктів із ЕД [9].

Водночас дані стосовно поширеності ЕД у чоловіків, які перенесли COVID-19, неоднозначні. Так, за результатами обстеження вищий ризик ЕД був виявлений у пацієнтів з вираженою депресією. Автори вважають, що психологічні навантаження, зокрема тривога, депресія та поганий соціально-економічний статус, є суттєвими факторами ризику розвитку ЕД [10].

COVID-19 — це складне захворювання з багатогранним набором порушень, які охоплюють кілька механізмів здоров'я та захворювань у чоловіків. Статеві гормони, як-от тестостерон і естроген, є визначальною рушійною силою фізіологічних відмінностей між чоловіками і жінками та, ймовірно, відіграють певну роль у спостережуваній моделі результатів при COVID-19. Тестостерон має комплексний вплив на імунну систему, що ставить важливе питання про те, як різні рівні тестостерону можуть впливати на COVID-19 у чоловіків. Накопичені дані свідчать про те, що існує зв'язок між нормальним рівнем референтних значень тестостерону (еугонадний рівень) та низьким рівнем (віковий гіпогонадизм) тестостерону в крові у прогресуванні та поширенні захворювання, підтверджуючи його важливу роль. Невирішені питання вказують на суттєву потребу в подальших цілеспрямованих дослідженнях для обґрунтування цих механізмів.

Через глобальну епідемію тяжкого гострого респіраторного синдрому, SARS-CoV-2 і зростання кількості інфекцій мало відомо про те, як SARS-CoV-2 впливає на чоловічу репродуктивну систему під час інфекції або після одужання. SARS-CoV-2 проникає в клітини хазяїна шляхом ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2)/трансмембранної серинової протеази 2 (TMPRSS2), і чоловіки більш сприйнятливі, ніж жінки. Після інфікування в яєчках відзначається імунопатологічне ураження, значно знижується запліднююча здатність сперми. З іншого боку, також спостерігалася широка варіабельність рівнів фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів і тестостерону, що може свідчити про дисбаланс у функціонуванні гіпофізарно-гонадної системи. Навіть після одужання патологічний вплив SARS-CoV-2 на чоловічу репродуктивну систему може зберігатися тривалий час.

Чоловічий гіпогонадизм корелює з поганим прогнозом і смертністю пацієнтів із COVID-19, які потрапили до відділень інтенсивної терапії. Низькі концентрації тестостерону у чоловіків є фактором ризику високої

захворюваності та смертності [24]. Госпіталізовані чоловіки з COVID-19 з концентраціями тестостерону < 100 нг/дл мали вищий ризик смертності (відношення шансів 18,2, 95% довірчий інтервал 2,3–144,6, $p = 0,006$), ніж чоловіки з концентраціями тестостерону > 230 нг/дл [25].

У більш широкому проспективному когортному дослідженні клінічного перебігу захворювання у 221 чоловіка, ураженого SARS-CoV-2 [26], встановили, що чоловіки, які потрапили до відділення інтенсивної терапії, мали вірогідно нижчий середній рівень загального тестостерону в крові. Тоді як середній рівень загального тестостерону у чоловіків, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, становив 241 нг/дл, середній рівень загального тестостерону у крові пацієнтів безсимптомної групи та тих, хто був госпіталізований у відділення внутрішньої медицини, становив 346 і 318 нг/дл відповідно. Встановлено, що у пацієнтів з більш вираженим зниженням рівнів загального тестостерону в крові ймовірність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та смертність значно збільшувалися. З 11 померлих пацієнтів у всіх вихідний рівень загального тестостерону у крові становив менше за 300 нг/дл, а у 8 з 11 рівень загального тестостерону у крові був нижче за 200 нг/дл.

Взаємозв'язок між низькими рівнями загального тестостерону в крові у чоловіків з COVID-19 та збільшенням випадків смертності від усіх причин був підтверджений у низці досліджень [15, 26]. Автори проаналізували результати в 31 чоловіка з SARS-CoV-2, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, і встановили, що нижчі вихідні рівні тестостерону в крові асоційовані з більш тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом. Крім того, прогресивне зниження рівня загального і вільного тестостерону асоціювалося з прогресивним погіршенням клінічних результатів, включно з переведенням у відділення інтенсивної терапії або смертю. Важливо, що показники загального тестостерону в крові пацієнтів не були вірогідно пов'язані з віком, що свідчить про незалежну роль низького рівня тестостерону в погіршенні результатів. Нарешті, низький рівень тестостерону корелював із гіршими біохімічними маркерами тяжкості захворювання, при цьому рівні загального і вільного тестостерону демонстрували негативну вірогідну кореляцію з кількістю нейтрофілів, рівнями лактатдегідрогенази, прокальцитоніну у крові.

Водночас обстеження 81 пацієнта віком 18–65 років, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, розділених за ступенем тяжкості захворювання: легка форма (негоспіталізовані; $n = 60$) і помірна (госпіталізовані для кисневої терапії, але не потребували інтенсивної терапії, $n = 21$) — показало, що показники МІЕФ-15 були зниженими, однак не спостерігалось вірогідної різниці при порівнянні їх між групами обстежених залежно від тяжкості COVID-19. Концентрації загального тестостерону перед захворюванням у пацієнтів були подібними в обох групах, вірогідно не відрізнялися у чоловіків обох груп до захворювання та не змінювалися після захворювання [27].

Висновки

1. Встановлено наявність еректильної дисфункції у чоловіків, які переохворіли на COVID-19, підтвердженою вірогідним зниженням показників опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції» та інтегративних показників еректильної функції.

2. В обстежених чоловіків, які перенесли COVID-19, встановлено вірогідне зниження середньої концентрації загального тестостерону в крові, що може бути однією з причин еректильної дисфункції.

3. Необхідні широкомасштабні проспективні рандомізовані контрольовані дослідження за участю пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, щоб забезпечити розуміння молекулярних механізмів, які викликають порушення еректильної функції.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Внесок авторів. Лучицький Є.В. — концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький В.Є., Зубкова Г.А. — аналіз літератури, написання статті; Рибальченко В.М., Складанна І.І. — аналіз літератури.

Список літератури

1. Pankiv V., Pashkovska N., Pankiv I., Maslyanko V., Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(4). 329-333. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348>.
2. Meng T.T., Dong R.J., Li T.G. Relationship between COVID-19 and the male reproductive system. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021 Jan. 25(2). 1109-13. doi: 10.26355/eur-rev_202101_24682. PMID: 33577068.
3. Kresch E., Achua J., Saltzman R., Khodamoradi K., Aror H., Ibrahim E., et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J. Mens Health*. 2021 Jul. 39(3). 466-469. doi: 10.5534/wjmh.210055.
4. Fang D., Peng J., Liao S., Tang Y., Cui W., Yuan Y., et al. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult men during the coronavirus disease 2019 Epidemic. *Sex Med*. 2021 Feb. 9(1). 100293. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
5. Katz J., Yue S., Xue W., Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2022 Apr. 45(4). 859-64. doi: 10.1007/s40618-021-01717-y.
6. Alonso-Domínguez J., Gallego-Rodríguez M., Martínez-Barros I., Calderón-Cruz B., Leiro-Fernández V., Pérez-González A. et al. High levels of IL-1 β , TNF- α and MIP-1 α one month after the onset of the acute SARS-CoV-2 infection, predictors of post COVID-19 in hospitalized patients. *Microorganisms*. 2023 Sep 26. 11(10). 2396. doi: 10.3390/microorganisms11102396.
7. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1. 5(7). 811-8.

doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1. 5(7). 848.

8. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Jan. 93(1). 250-6. doi: 10.1002/jmv.26232.

9. Sansone A., Mollaioli D., Ciocca G., Limoncin E., Colonnello E., Vena W., et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J. Endocrinol. Invest.* 2021 Feb. 44(2). 223-1. doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.

10. Hariyugskul K., Wainpitapong S., Phannajit J., Paitoonpong L., Tantiwongse K. Erectile dysfunction among Thai patients with COVID-19 infection. *Transl. Androl. Urol.* 2021 Dec. 10(12). 4376-83. doi: 10.21037/tau-21-807.

11. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020 May 11. 9(5). 1417. doi: 10.3390/jcm9051417.

12. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care.* 2020. 24(353). 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7.

13. Duarte-Neto A.N., Teixeira T.A., Caldini E.G., Kanamura C.T., Gomes-Gouvêa M.S., Dos Santos A.B.G. et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology.* 2022 Jan. 10(1). 13-23. doi: 10.1111/andr.13073.

14. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: Possible multifaceted pathology. *Reprod. Sci.* 2021 Jan. 28(1). 23-6. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z.

15. La Vignera S., Cannarella R., Condorelli R.A., Torre F., Aversa A., Calogero A.E. Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: Among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Apr 22. 21(8). 2948. doi: 10.3390/ijms21082948.

16. Assyov Y., Gateva A., Karamfilova V., Gatev T., Nedeva I., Velikova T. et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male.* 2020 Dec. 23(5). 1381-7. doi: 10.1080/13685538.2020.1770721.

17. Dhindsa S., Zhang N., McPhaul M.J., Wu Z., Ghoshal A.K., Erlich E.C. et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3. 4(5). e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.

18. Cinislioglu A.E., Cinislioglu N., Demirdogen S.O., Sam E., Akkas F., Altay M.S. et al. The relationship of serum testosterone levels

with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022 Jan. 10(1). 24-33. doi: 10.1111/andr.13081.

19. Schroeder M., Tuku B., Jarczak D., Nierhaus A., Bai T., Jacobsen H. et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *MedRxiv.* 2020. 05.07.20073817. doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817.

20. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit. Care.* 2020 Apr 16. 24(1). 154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.

21. Karsiyakali N., Sahin Y., Ates H.A., Okucu E., Karabay E. Evaluation of the sexual functioning of individuals living in Turkey during the COVID-19 pandemic: An internet-based nationwide survey study. *Sex Med.* 2021 Feb. 9(1). 100279. doi: 10.1016/j.esxm.2020.10.007.

22. Costa T.J., Potje S.R., Fraga-Silva T.F.C., da Silva-Neto J.A., Barros P.R., Rodrigues D., et al. Mitochondrial DNA and TLR9 activation contribute to SARS-CoV-2-induced endothelial cell damage. *Vascul. Pharmacol.* 2022 Feb. 142. 106946. doi: 10.1016/j.vph.2021.106946.

23. Fu J., Zhou B., Zhang L., Balaji K.S., Wei C., Liu X. et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol. Biol. Rep.* 2020 Jun. 47(6). 4383-92. doi: 10.1007/s11033-020-05478-4.

24. Li X., Chen Z., Geng J., Mei Q., Li H., Mao C. et al. COVID-19 and male reproduction: A thorny problem. *Am. J. Mens Health.* 2022 Jan-Feb. 16(1). 15579883221074816. doi: 10.1177/15579883221074816.

25. Camici M., Zuppi P., Lorenzini P., Scarnecchia L., Pinnetti C., Cicalini S. et al. Role of testosterone in SARS-CoV-2 infection: A key pathogenic factor and a biomarker for severe pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021 Jul. 108. 244-51. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.042.

26. Lanser L., Burkert F.R., Thommes L., Egger A., Hoermann G., Kaser S. et al. Testosterone deficiency is a risk factor for severe COVID-19. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021 Jun 18. 12. 694083. doi: 10.3389/fendo.2021.694083.

27. Salar R., Erbay G., Şanlı A., Yavuz U., Kandemir E., Turel H. et al. Effect of COVID-19 on the erectile function. *Andrology.* 2023 Jan. 11(1). 10-6. doi: 10.1111/andr.13315.

Отримано/Received 31.08.2023

Рецензовано/Revised 23.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.12.2023 ■

Information about authors

Luchytskiy Yevhen, Dr. Sci. (Medicine), professor, Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, V. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110>

Luchytskiy Vitaliy, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Reproductive Endocrinology, Senior Scientific Fellow, Leading Researcher, the Department of Reproductive Endocrinology, V. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>

Zubkova Halyna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientific Fellow, Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, V. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9555-1689>

Viktoriya Rybalchenko, Senior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, (Biology), V. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9971-3526>;

Skladanna Inna, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, (Biology), V. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4456-8960>

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 article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Authors' contribution. Luchytskiy Ye.V. — work concept, analysis of literature, writing and design of the article; Luchytskiy Ye.V., Zubkova H.A. — literature analysis, article writing; Rybalchenko V.M., Skladanna I.I. — literature analysis.

E.V. Luchytskyi, V.E. Luchytskyi, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Erectile function in men with COVID-19 six months after recovery

Abstract. Background. Based on the results of epidemiological studies, it was found that coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects men more often than women. Among COVID-19 complications, erectile dysfunction is considered a marker of endothelial dysfunction and one of the main factors for the development of cardiovascular diseases. Lower total and free testosterone levels are predictors of adverse prognosis in males with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Testosterone deficiency syndrome is considered an independent risk factor of cardiometabolic disorders. The purpose of the study is to investigate the state of erectile function in men who suffered from COVID-19 six months after recovery. **Materials and methods.** Seventy-two men suffering from COVID-19 and being treated in an infectious disease hospital were examined 6.90 ± 0.29 months after recovery. Their average age was 45.23 ± 3.01 years. The control group included 18 conditionally healthy men aged 43.18 ± 2.90 years. The state of erectile function was assessed using the International Index of Erectile Function (IIEF). The concentration of testosterone was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay with DRG (Germany) and DiaMetra (Italy) kits. All measurements were performed on the Stat Fax 3200 analyzer. Statistical comparison of the obtained results between groups was performed according to the Student's test. A value of $p < 0.05$ was considered to be signifi-

cant. **Results.** In addition to erectile dysfunction, as evidenced by a reduced corresponding integrative indicator "erectile function" of IIEF-15 in men with COVID-19, a decrease in sexual desire was found, as well as a deterioration of sensations in the form of a decrease in ejaculation frequency and orgasmic sensations during sex contacts. The average serum level of total testosterone was 10.9 nmol/l and was significantly reduced compared to that in the control group. Analysis of individual indicators showed that testosterone level was decreased in 10 patients and was within the normal range in 13 men with COVID-19. The average serum concentration of total testosterone in the examined men after the disease was 10.73 ± 1.07 nmol/l and was significantly reduced compared to that of the control group. **Conclusions.** There was an erectile dysfunction in men who suffered COVID-19, it was confirmed by a probable decrease in IIEF-15 score and integrative indicators of erectile function. A significant decrease in the blood concentration of total testosterone was detected in the examined men, which may be one of the causes of erectile dysfunction. Large-scale prospective, randomized, controlled trials in patients infected with SARS-CoV-2 are needed to provide an understanding of the molecular mechanisms that cause erectile dysfunction.

Keywords: erectile dysfunction; COVID-19; International Index of Erectile Function; testosterone

Вплив цукрового діабету 1-го типу на тверді тканини зубів і розвиток карієсу (огляд літератури)

Резюме. Електронний пошук статей проводився в базах даних PubMed, MEDLINE і Google Scholar, Scopus, Cochrane Library із січня 2001 року по серпень 2023 року за ключовими словами, згаданими в термінах щодо впливу цукрового діабету на розвиток карієсу зубів, емаль, дентин, слинні залози, мікробіом ротової порожнини. Пошук за ключовими словами «карієс зубів» і «діабет 1-го типу» відбувався в статтях, систематичних оглядах і метааналізах англійських та українських літературних джерел. Пошук статей був зосереджений на чітких описах можливих механізмів впливу цукрового діабету на тверді тканини зубів. До аналізу включали статті з результатами клінічних, експериментальних досліджень, метааналізи й систематичні огляди, написані англійською та українською мовами, за ключовими словами вибору; статті, які пояснюють вплив цукрового діабету на тверді тканини зубів; статті, які надають вагомі докази захворювань ротової порожнини, зумовлені ЦД 1-го типу. У статті подано результати огляду літературних джерел — клінічних і експериментальних досліджень, метааналізів і систематичних аналізів щодо впливу цукрового діабету 1-го типу на стан твердих тканин зубів. У літературі наведено суперечливі дані щодо поширеності карієсу в дітей із цукровим діабетом 1-го типу порівняно зі здоровими дітьми. Переважна більшість досліджень свідчить, що рівень метаболічного контролю діабету і вік дітей асоціюються з високим ризиком розвитку карієсу. Наведені дані щодо потенційних ризиків впливу цукрового діабету на стан твердих тканин зубів і можливих механізмів розвитку карієсу. Авторами наведено дані щодо таких хворобомодифікуючих факторів ризику, як порушення слиновиділення, буферної ємності слини, зміни мікробіому ротової порожнини, що зумовлюють структурні й біомеханічні зміни твердих тканин зубів. Такі модифіковані фактори ризику, як харчові звички, освітні заходи, що безпосередньо впливають на особливості індивідуальної гігієни, а також регулярний професійний контроль здоров'я ротової порожнини, зумовлюють зменшення поширеності й інтенсивності карієсу в дітей із цукровим діабетом 1-го типу. Проведений аналіз свідчить про необхідність подальших досліджень для оцінки стану здоров'я порожнини рота дітей із цукровим діабетом 1-го типу.

Ключові слова: тверді тканини зубів; карієс зубів; цукровий діабет 1-го типу; ксеростомія; мікробіом ротової порожнини

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу (ЦД1) є хронічним аутоімунним захворюванням, спричиненим руйнуванням бета-клітин, що виробляють інсулін, у підшлунковій залозі. Маніфестація цього захворювання розпочинається в дитячому віці, коли відбувається прорізування, мінералізація твердих тканин зубів, формування зубощелепного апарату.

Здоров'я ротової порожнини в дітей із ЦД1 є предметом численних досліджень. Різними вченими проводяться дослідження взаємозв'язку розвитку карієсу, передчасної втрати зубів, хвороб пародонта і слизової оболонки ротової порожнини (РП) із ЦД1. Порушення слиновиділення, ксеростомія, підвищений рівень цукру в крові й слині тісно пов'язані з ЦД і негативно

впливають на мікробіом ротової порожнини, змінюють перебіг імунозапальних процесів та імунну відповідь організму, що сприяє поглибленню тяжкості стоматологічних хвороб. Актуальність і подальше вивчення цієї проблеми зумовлені високою захворюваністю на ЦД1, що становить 15 випадків на 100 000 осіб, і значною його поширеністю — 9,5 % у всьому світі [1].

За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, у 2045 році очікується 783 мільйони хворих на цукровий діабет віком від 18 до 99 років [2].

Карієс зубів — найпоширеніше хронічне інфекційне захворювання, яке становить міжнародну проблему для охорони здоров'я. Його наслідки становлять соціальний та економічний тягар, оскільки призводять до передчасної втрати зубів, розвитку інфекційно-запальних процесів навколо верхівок коренів зубів, поганого переживання їжі, а естетичні проблеми можуть вплинути на якість життя дитини, її спілкування з ровесниками, спричинити погану успішність у школі й проблеми з психічним здоров'ям.

Однією з цілей Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є зниження індексу карієсу (за показником DMFT) у 2020 році, зокрема компонента D, у групах високого ризику, до яких можна віднести дітей із ЦД1 [3].

Отже, мета даного огляду полягала в тому, щоб узагальнити наявні дані щодо стану твердих тканини зубів дітей із ЦД1:

— визначити поширеність та інтенсивність карієсу у дітей із ЦД1 порівняно з групою здорових дітей;

— оцінити потенційні ризики впливу ЦД на стан твердих тканин зубів і визначити можливі механізми розвитку карієсу.

Електронний пошук статей проводився в базах даних PubMed, MEDLINE та Google Scholar, Scopus, Cochrane Library із січня 2001 року по серпень 2023 року за ключовими словами, згаданими в термінах щодо впливу ЦД на розвиток карієсу зубів, емаль, дентин, слинні залози, мікробіом ротової порожнини. Пошук за ключовими словами «карієс зубів» і «діабет 1-го типу» відбувався в статтях, систематичних оглядах і метааналізах англійських та україномовних літературних джерел. Пошук статей був зосереджений на чітких описах можливих механізмів впливу цукрового діабету на тверді тканини зубів. До аналізу включали статті з результатами клінічних, експериментальних досліджень, метааналізи й систематичні огляди, написані англійською та українською мовами, за ключовими словами вибору; статті, які пояснюють вплив цукрового діабету на тверді тканини зубів; статті, які надають вагомі докази захворювань ротової порожнини, зумовлених ЦД1.

Поширеність та інтенсивність карієсу у дітей із ЦД 1-го типу

Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у хворих на ЦД є предметом дискусії серед дослідників. Згідно з рекомендаціями ВООЗ для оцінки розвитку карієсу дослідники використовують індекси інтенсивності карієсу зубів DMF(T) і поверхонь — індекс DMF(S). DMFT — це сума зруйнованих, втрачених через карієс

і запломбованих зубів серед постійних зубів. Середнє число DMFT — це сума індивідуальних значень DMFT, поділена на суму сукупності. 12 років є однією з індикаторних вікових груп, встановлених ВООЗ. Індекс DMFS — це загальна кількість поверхонь зубів (S), які зруйновані (D), відсутні (M) або запломбовані (F) через карієс, і загальний бал для DMFS перебуває в межах від 0 до 128 або 148 залежно від того, включені чи ні треті моляри (зуби мудрості) в суму балів [4, 5].

Численними дослідженнями виявлено багаторівневий взаємозв'язок між карієсом зубів у дітей і ЦД1. Певні біологічні зміни та поведінкові особливості в дітей із ЦД1 впливають на потенційно високий ризик карієсу. Обмежене споживання вуглеводів, які є карієсогенними, у раціоні харчування дітей з ЦД позитивно впливає на стан твердих тканин зубів. Результати численних досліджень свідчать про відсутність вірогідної різниці інтенсивності карієсу в групах дітей з ЦД і без діабету. Однак є досить високим рівень нелікованого карієсу серед дітей із ЦД, що зумовлено низьким рівнем відвідування стоматологів [6]. За результатами досліджень інших авторів виявлено значно більший рівень карієсу серед дітей із ЦД1.

Отже, поганий метаболічний контроль ЦД підвищує рівень впливу цих факторів [7]. Згідно з дослідженням А.А. Alavi та співавт., показники інтенсивності карієсу DMFT для дітей із ЦД становили $9,64 \pm 4,64$ і були вірогідно вищими порівняно з контрольною групою [8]. Найчастіше каріозні ураження діагностували на перших постійних молярах. Показники DMFT і частота карієсу зубів були вищими у хлопчиків, ніж у дівчат. Проте частота пломбування й відсутності зубів була вищою в дівчат. Показник DMFT і кількість зубів, уражених карієсом, були вищими в пацієнтів з поганою гігієною порожнини рота.

Значну варіабельність результатів досліджень поширеності карієсу в дітей із ЦД можна пояснити різними географічними регіонами, етнічним походженням, особливостями харчування, тривалістю діабету, його лікуванням і статусом метаболічного контролю.

З метою оцінки загальної поширеності карієсу зубів у дітей і підлітків із ЦД1 проведено метааналіз 488 відповідних статей, серед яких 10 статей (538 осіб) були включені в остаточний аналіз дослідників [9].

Показники поширеності карієсу зубів серед дітей і підлітків з ЦД1, за результатами метааналізу, були вищі порівняно із загальною популяцією. Згідно зі статистичними даними різних публікацій, що були залучені до метааналізу, 67 % (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,56–0,77 %; $P = 83$ %) дітей і підлітків із ЦД1 мали карієс зубів, а зведене середнє значення показника DMFT становило 5,7.

За результатами субаналізу за географічним регіоном було встановлено, що поширеність карієсу зубів у Південній Америці (84 %) була вищою, ніж в Азії (67 %), Північній Америці (64 %) та Європі (57 %).

Метаболічний контроль ЦД1 суттєво впливає на показник поширеності карієсу зубів у дітей і підлітків. Поширеність карієсу серед дітей з належним метаболічним контролем (47 %) була нижчою, ніж у дітей і підлітків з ЦД1 з поганим метаболічним контролем (66 %).

Тривалість ЦД1, рання маніфестація захворювання також зумовлюють вищі середні індекси DMFT. При стратифікації за середнім віком (≤ 10 проти > 10 років) поширеність карієсу зубів була вищою в дітей віком до 10 років (80 %) порівняно з дітьми або підлітками, старшими за 10 років (56 %) [9].

Довготривалі повздовжні клінічні дослідження дозволяють оцінити приріст/прогресування карієсу в дітей з діабетом протягом певного періоду. Дворічне спостереження двох груп дітей віком 10–15 років — групи із ЦД і контрольної — не виявило вірогідних відмінностей показників інтенсивності карієсу (DMFS). Разом із тим відповідно до багатофакторного лінійного регресійного аналізу вищі показники 2-річного приросту карієсу серед дітей із ЦД асоціювалися з високими концентраціями глюкози в слині та збільшенням зубного нальоту і вмісту альбуміну в слині [10].

За результатами вітчизняного дослідження, проведеного серед дітей м. Полтави та Полтавської області, рівень поширеності карієсу був високим як серед дітей із ЦД (93,5 %), так і в групі практично здорових дітей (83,9 %). Інтенсивність карієсу в дітей із ЦД була вищою ($2,7 \pm 1,5$), ніж у дітей без супутньої патології ($1,9 \pm 1,6$) [11].

За результатами епідеміологічних досліджень, поширеність карієсу у 12-річних дітей в Україні становить 80,7 % із середнім показником КПВ від 3,50 до 5,03 залежно від регіону проживання: у західних регіонах поширеність карієсу — 93–100 %, інтенсивність становила 3,4–6,5 бала; у центральних і південно-східних областях поширеність досягає 86–93 % і 73–83 %, а інтенсивність — 2,9–4,3 і 2,0–3,4 бала відповідно [12].

Оскільки карієс зубів є багатофакторним захворюванням, його значна поширеність у пацієнтів з ЦД1, особливо в осіб з поганим метаболічним контролем, може залежати від взаємодії генетичних факторів, порушення слиновиділення і буферної ємності слини, зміни мікробіому порожнини рота і формування карієсогенної мікрофлори, споживання їжі й гігієни порожнини рота [13].

Порушення слиновиділення, буферної ємності слини

Слина відіграє важливу роль у підтриманні здоров'я ротової порожнини і містить компоненти вродженого (лізоцим, лактоферин, сіалопероксидаза, антимікробні пептиди тощо) та адаптивного імунітету (наприклад, sIgA), тому може безпосередньо впливати на деякі екзогенні мікроорганізми. Слина відіграє ключову роль у регуляції балансу між демінералізацією та ремінералізацією твердих тканин зубів і запобігає виникненню карієсу. Проте діти із ЦД1 мають нижчу швидкість кровотоку в привушній залозі, що супроводжується зниженням буферної ємності й підвищенням рівня патогенних бактерій *Streptococcus mutans* і *Lactobacillus*, що викликають карієс зубів [14]. Дефіцит інсуліну може викликати дегенеративні зміни в слинних залозах і призвести до зниження потоку слини і слинної буферної ємності. Крім того, загальне зневоднення, пов'язане з гіперглікемією, може зменшити об'єм виділеної слини [15].

Ксеростомія, або сухість у роті, спричинена порушенням секреції слини, пов'язана з лімфоцитарною інфільтрацією, зміною β -адренергічних рецепторів і порушенням нейромедіаторної чутливості в слинних залозах [16].

Ксеростомія обмежує омивання слиною зубів, балансування рН ротової рідини і функцію усунення бактерій у ротовій порожнині, що збільшує імовірність утворення карієсу ротової порожнини та спричиняє пошкодження емалі.

У слині є три основні системи, що сприяють буферній ємності: бікарбонатна, фосфатна й білкова буферні системи. Буферна ємність слини є важливим фактором, який відіграє важливу роль у підтримці рН слини і ремінералізації зубів. Це корелює зі швидкістю слиновиділення, і будь-який фактор, що зменшує швидкість слиновиділення, також знижує її буферну ємність і підвищує ризик розвитку карієсу.

Більшість досліджень показали, що пацієнти із ЦД мають низьку швидкість слиновиділення, високий рівень глюкози в слині [17] і скаржаться на сухість у роті [18]. Швидкість виділення слини знижується в пацієнтів із ЦД, і це може підвищити чутливість до інфекцій порожнини рота, особливо за наявності поганого метаболічного контролю захворювання.

У дітей на тлі ЦД1 спостерігається низький рівень стимульованої швидкості слиновиділення порівняно з дітьми контрольної групи ($0,86 \pm 0,16$ мл/хв і $1,10 \pm 0,14$ мл/хв). Буферна ємність показала статистично значущі відмінності між дітьми із ЦД1 і контрольною групою ($p < 0,001$): у дітей з ЦД1 була низька і середня буферна ємність (45,0 і 33,7 % відповідно), тоді як діти контрольної групи мали високу й середню буферну ємність (39,4 і 31,3 % відповідно) [19]. Гідрокарбонатна, фосфатна й білкова буферні системи забезпечують нейтралізацію кислот і лугів ротовою рідиною і визначають буферну ємність слини як захисного чинника для твердих тканин зубів. Висока буферна ємність підвищує резистентність зубів до карієсу.

За результатами іншого дослідження середня швидкість виділення слини у хворих на ЦД1 ($0,35 \pm 0,11$ мл/хв) була вірогідно нижчою ($p = 0,01$), ніж у контрольній групі ($0,50 \pm 0,07$ мл/хв) ($p = 0,01$) [20], хоча цей висновок не узгоджується з результатами інших досліджень [21]. Вони не виявили різниці у швидкості виділення слини між хворими на діабет і контрольними суб'єктами.

Дослідження показує, що тривалість ЦД1 у дітей зумовлює гіпосалівацію і зниження буферної ємності слини. Тож за результатами численних досліджень швидкість слиновиділення й ксеростомія мали обернений зв'язок. На буферну ємність слини впливає тривалість захворювання на ЦД1. Буферна ємність слини вірогідно знижувалася через 15 місяців хвороби і становила 3,9 порівняно з початком дослідження — 4,8 ($p = 0,000$). Вірогідно зменшувалась і концентрація сечовини в слині ($p = 0,013$) [22].

Слина є іонним резервуаром кальцію та фосфату, які необхідні для ремінералізації початкового каріозного ураження. Підтримка рівноваги між демінералізацією

та ремінералізацією залежить від іонної концентрації кальцію та фосфату в слині, яка, у свою чергу, залежить від рівня лужної фосфатази слини. Згідно з літературними джерелами, не виявлено вірогідних відмінностей у рівнях кальцію, фосфору та секреторного IgA в слині у хворих на ЦД і здорових дітей [23].

Зміни мікрофлори ротової порожнини у хворих на ЦД 1-го типу

Підвищення рівня цукру в крові призводить до мікросудинних змін кровоносних судин, а також до змін базальної мембрани слинних залоз. Зменшення секреції слини в поєднанні з підвищеною кількістю глюкози в слині та ексудаті з ясенних борозен, імовірно, може бути фактором, що сприяє карієсу. Підвищений рівень глюкози в слині стимулює ріст бактерій і вироблення молочної кислоти, що призводить до зниження рН і буферної здатності слини і перетворює їх на фактори ризику розвитку карієсу зубів. Підвищена кислотність ротової порожнини внаслідок високого рівня глюкози в слині призводить до збільшення утворення зубного нальоту, змінюється видовий склад мікробіому РП [24].

Дисфункція слинних залоз, зменшення виділення слини сприяє зростанню карієсогенного патобіонту *Streptococcus mutans*, а також *Lactobacillus* у ротовій порожнині хворих на ЦД, особливо в групі неконтрольованого діабету. Високий рівень цих бактерій у слині можна вважати показником карієсогенного середовища в ротовій порожнині хворих на ЦД. *Streptococcus mutans* є основною бактерією, відповідальною за виникнення карієсу, тоді як *Lactobacillus* більше пов'язана з прогресуванням карієсу через свою здатність прилипати до поверхні зуба. Серед кількох причин, які сприяють зниженню швидкості виділення слини при ЦД, є гіперглікемія та глюкозурія, які спричиняють зниження секреції слини. Крім того, якщо ЦД неконтрольований, ці зміни є більш вираженими [25].

Діти із ЦД1 мають більшу кількість і вищий ризик *Lactobacillus* порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$ і $p < 0,001$), що узгоджується з вищим індексом DMFT дітей із ЦД1 ($p < 0,001$) порівняно з індексом DMFT дітей без цукрового діабету [19].

Найбільш патогенною бактерією, пов'язаною з розвитком карієсу, є *Streptococcus mutans*. Основними колонізаторами ротової порожнини є мікроорганізми виду *Streptococcus*, що є ключовими гравцями в гомеостазі мікробіому РП і захворюваннях [26]. У здорових людей існує баланс між великою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів (наприклад, *S.mutans* або *S.pneumoniae*) і непатогенних коменсальних видів (наприклад, *S.salivarius*, *S.parasanguinis* або *S.mitis*), які конкурують між собою за допомогою різних механізмів, таких як утворення кислоти чи основи або секреція бактеріоцинів [27].

Бактеріоцини є антибактеріальними білками, що виробляються бактеріями, які вбивають або пригнічують ріст близькоспоріднених штамів, і вважається, що їхній біогенез модулює ріст конкуруючих організмів, що займають ту саму мікроекологічну нішу [28].

Мікробіом ротової порожнини дітей із ЦД1 у кількісному відношенні суттєво відрізняється від такого у здорових дітей. Існують також помітні якісні відмінності в профілі мікробіоти ротової порожнини в дітей з ЦД1 порівняно зі здоровими дітьми.

Дослідження польських колег відзначили підвищену кількість *Streptococcus mitis* у групі дітей із ЦД1 порівняно зі здоровими дітьми. Цю бактерію було виділено у 88 % дітей групи з погано контрольованим (HbA1c $> 7,5\%$) ЦД1, у 92 % — у групі з добре контрольованим (HbA1c $\leq 7,5\%$) ЦД1, у 64 % — у контрольній групі [29].

За результатами інтегрованого метагеномного, транскриптомного і протеомного аналізу зразків слини в пацієнтів з ЦД1 спостерігали підвищення численності кислотостійкого, але непатогенного *Streptococcus parasanguinis* і близькоспорідненого *Streptococcus HMSC073D05* (\log_2 -кратні зміни — 3,5 і 3,4 відповідно; кориг. p val $< 0,05$). На відміну від цього було виявлено, що кількість коменсального і кислотно-непереносимого *Streptococcus salivarius* була знижена при ЦД1 (\log_2 -кратні зміни — 3,5; регул. p val $< 0,05$). Також зареєстровано вищу активність кислотостійкого патогенного *S.mutans*, його кількість додатково корелювала з експресією бактеріоцину, а саме уберолізину (ρ $> 0,7$ при значенні $p < 0,001$). Це дало підстави дослідникам дійти висновку про суттєву конкуренцію між двома видами стрептококів. *S.mutans* є поширеним патобіонтом ротової порожнини, має стійкість до кислоти і кислотогенність, що призводить до подальшого мікробного закислення ротової порожнини в пацієнтів із ЦД1 [27].

Вивчаючи мікробом, інші дослідники спостерігали зменшення кількості *Porphyromonas gingivalis* у ротовій порожнині пацієнтів із ЦД1. *P.gingivalis* зазвичай асоціюється з дисбіотичним станом, але також відомо, що він не здатний рости в кислих умовах [30]. У сукупності ці результати вказують на мікробний профіль, що відповідає закисленій ротовій порожнині в пацієнтів із ЦД1.

Відповідно до гіпотези «екологічного нальоту» властивості навколишнього середовища, а саме ротової порожнини, зумовлюють формування кількісного і якісного складу резидентної мікрофлори. Це підтверджує наявність прямого й динамічного зв'язку між середовищем і мікрофлорою, що дає підстави до формування стратегії контролю та лікування захворювань шляхом модифікації чинників навколишнього середовища [31].

Структурні й біомеханічні зміни твердих тканин зубів під впливом ЦД 1-го типу

Маніфестація ЦД1 у дітей часто збігається з прорізуванням зубів і подальшим етапом їх мінералізації. З огляду на хворобомодифікуючий вплив ЦД на стан здоров'я ротової порожнини численні дослідження присвячені вивченню структурних і біомеханічних змін твердих тканин зубів. Механічні властивості натуральних зубів залежать від їхніх структурних особливостей і забезпечують зубам виконання щоденної функції подрібнення й пережовування їжі.

В експериментальних тварин ЦД негативно вплинув на товщину емалі й дентину, а також швидкість утво-

рення дентину: за результатами морфометричних досліджень зареєстровано значне зменшення товщини емалі й дентину зубів цих щурів порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Проте не було значного впливу стану ЦД1 на мінеральну щільність емалі й дентину між двома групами ($p > 0,05$) [32].

Однією з найважливіших механічних властивостей структур твердих тканин зуба вважається мікротвердість. Експериментальними дослідженнями на мишах було доведено негативний вплив ЦД на мікротвердість емалі й дентину. Аналіз мікротвердості других молярів у мишей проводили з використанням тесту на мікротвердість. При тривалому впливі ЦД у дослідних тварин тверді тканини зубів мали меншу мікротвердість порівняно з контрольною групою, а емаль зубів зазнала негативного впливу швидше, ніж дентин [33]. За результатами іншого дослідження з використанням енергодисперсійного рентгенівського аналізу було доведено, що ЦД1 може порушувати розвиток емалі, що призводить до змін ультраструктури зрілої емалі та її механічних характеристик. ЦД1 індукував статистично значуще збільшення кількості кальцію та фосфору в зовнішній зрілій емалі ($p < 0,01$) зі збереженням співвідношення кальцію/фосфору в цій структурі ($p > 0,05$). ЦД1 також викликав важливі ультраструктурні зміни в зрілій емалі, як виявлено за допомогою скануючої електронної мікроскопії, і спричинив статистично значуще зниження на 13,67 % її мікротвердості ($p < 0,01$) [34].

На біомеханічні властивості твердих тканин зубів впливає мінеральний компонент твердих тканин зубів, вміст мікроелементів. Проведеними дослідженнями виявлено, що ЦД впливає на рівні неорганічних мікроелементів, таких як магній, цинк, фосфор і фтор, у гідроксіапатиті дентину й емалі. Зниження концентрації цих мікроелементів у зубах хворих на ЦД може негативно вплинути на механічні властивості твердих тканин зубів [35].

Вважається, що стронцій додає гідроксіапатиту захист від кислотної демінералізації. За результатами експериментальних досліджень зареєстровано вірогідно нижчий рівень магнію і стронцію в дентині експериментальних тварин із ЦД порівняно з контрольною групою мишей, що погіршує біомеханічні властивості твердих тканин зубів [33].

Існує припущення, що ЦД1 впливає на метаболічні функції амелобластів і одонтобластів за механізмом, подібним до добре задокументованого механізму, за яким ЦД1 діє на кісткоутворюючі клітини остеобластів, через схожість процесів розвитку дентину, емалі й кістки [36].

Дентин і кістка подібні щодо складу позаклітинного матриксу, який секретується високодиференційованими одонтобластами й остеобластами. Проте, на відміну від кісткової тканини, дентин і емаль не ремодельуються і не беруть участі в регуляції кальцієво-фосфорного обміну. Дентин відображає процес біомінералізації як при фізіологічних, так і при патологічних станах при генетичних захворюваннях опорного скелета. Тому дослідження дентину є цінним інструментом для кращого розуміння патологічних процесів, що впливають на біомінералізацію [37].

За результатами гістоморфометричного дослідження твердих тканин зубів експериментальних тварин у групі ЦД1 зареєстровано суттєве зниження рівня утворення мінерального компонента й швидкості формування дентину порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) [32]. Ці результати дослідження свідчать про вплив ЦД на функціональну активність одонтобластів.

Особливості харчових звичок у дітей

Комплексний підхід до лікування ЦД включає відповідний щодо стану здоров'я дитини режим фізичної активності й дієтичне харчування. Харчування має бути калорійним, містити достатню кількість білків, жирів, вітамінів та обмежену кількість вуглеводів і виключати легкозасвоювані вуглеводи, такі як цукор, цукерки, білий хліб, печиво, варення, шоколад, морозиво, мед, солодкі напої, виноградний сік.

Тож ЦД змінює основні харчові звички в дітей і підлітків. За результатами порівняльного аналізу харчових звичок і особливостей раціону харчування виявлено, що добове споживання вуглеводів і простих цукрів було набагато нижчим у пацієнтів із ЦД, ніж у здорових дітей. Діти із ЦД рідше перекушували карієсогенними закусками, ніж контрольна група, і практично не вживали печиво, що викликало карієс у групі здорових дітей [38].

Інші дослідження виявили високе споживання насичених жирів у дітей і підлітків із ЦД1. Крім того, споживання високоенергетичних, низькопоживних продуктів, які характеризуються високим вмістом насичених жирів і низьким вмістом клітковини та овочів, було пов'язане зі збільшенням ваги й ожирінням, що може призвести до карієсу зубів у дітей. Часте вживання солодких напоїв і закусок може впливати на розвиток карієсу в дітей [39].

Разом з тим, за результатами багатофакторного регресійного аналізу, з високим ризиком розвитку карієсу асоціюється вік дітей (співвідношення шансів (СШ) = 1,98; ДІ: 1,23–3,19) і рівень метаболічного контролю ЦД (СШ = 4,65; ДІ: 1,28–16,89), що були статистично вірогідні для групи дітей з ЦД, а не особливості харчування чи гігієни ротової порожнини [38].

Дієтична лікувальна стратегія в дітей із ЦД спрямована на збалансоване, різноманітне харчування з відповідною енергетичною та поживною цінністю в поєднанні з режимом/кратністю вживання їжі та має відповідати загальним віковим потребам дітей.

Особливості індивідуальної гігієни і професійного контролю здоров'я ротової порожнини в дітей із ЦД 1-го типу

Підвищений ризик карієсу зубів може бути пов'язаний з такими факторами, як погана гігієна ротової порожнини, недостатні знання і певні звички в дітей. Нерегулярні рідкісні візити до стоматолога, відсутність професійного догляду і заходів профілактики є чинниками, що підвищують ризик карієсу в дітей із груп ризику.

Діти і підлітки з ЦД1 проходять гігієнічне навчання щодо догляду за ротовою порожниною в комплексі інформування про захворювання. Разом із тим, за ре-

зультатами дослідження, серед 90 % дітей, що пройшли інструктаж щодо чистки зубів і зубної нитки й отримали профілактичний догляд за зубами, лише 44 % знали, що стоматологічне захворювання може бути пов'язане із ЦД, середня частота чищення зубів була один раз на день, а 42 % не користувалися зубною ниткою [40].

Навчання гігієні РП у поєднанні зі звичайним лікуванням зубів може мати сприятливий вплив на загальний стан здоров'я. Розвиток навичок, таких як чищення зубів і гігієна РП, може покращити знання, закріпити гігієнічну поведінку й розвинути почуття участі, співпраці й підтримки.

За результатами іншого опитування дітей з ЦД1, на початковому етапі 22,5 % регулярно відвідували стоматолога. 65 % чистили зуби рідше від двох разів на день, тоді як 35 % повідомили, що чистили зуби двічі на день або частіше; 60,8 % повідомили, що чистили зуби рідше одного разу на день, а 39,2 % повідомили про використання зубної нитки один раз на день або частіше. Середня оцінка знань про здоров'я порожнини рота становила 5,74 (стандартне відхилення 1,85, діапазон 1–10) на початку дослідження. Після проведення освітніх заходів через соціальні мережі дослідниками зареєстровано покращення знання про здоров'я ротової порожнини й покращення поведінки пацієнтів із ЦД1. Частота чищення зубів двічі на день або більше зросла з 27,5 % на початку дослідження до 50 % після освітніх заходів ($p < 0,001$). Частота використання зубної нитки один раз на день або частіше вірогідно зросла ($p = 0,01$). Після втручання середня оцінка знань досягла 8,07 (стандартне відхилення 1,23, діапазон 5–10) [41].

Тож освітні заходи покращують знання про здоров'я порожнини рота у хворих на діабет. Соціальні мережі можуть ефективно використовуватися для проведення освітніх заходів для хворих на ЦД, щоб уникнути проблем зі стоматологічними хворобами.

Висновки

В огляді наукових досліджень наведено суперечливі дані щодо поширеності карієсу в дітей із ЦД1 порівняно зі здоровими дітьми. Немає одностайної думки серед дослідників щодо підвищеного ризику розвитку карієсу в дітей із ЦД. Разом із тим у більшості досліджень зареєстровано більш високий рівень карієсу зубів у дітей із ЦД порівняно зі здоровими. За результатами огляду літератури визначені основні чинники ризику розвитку карієсу в дітей на тлі ЦД. Карієс зубів є багатофакторним захворюванням, і його розвиток залежить від карієсогенної мікрофлори, збалансованості процесів мінералізації та ремінералізації твердих тканин зубів, змін імунологічної системи організму людини.

Дослідженнями багатьох науковців зареєстровано хворобомодифікований вплив ЦД на слинні залози. Порушення слиновиділення як можливий фактор розвитку карієсу в дітей із ЦД1 розглядається в низці досліджень. Під впливом порушення слиновиділення, підвищеного рівня глюкози в слині змінюється мікробіом ротової порожнини. Порушується баланс між умовно-патогенними мікроорганізмами (*S.mutans*) і непатогенними

коменсальними видами (*S.salivarius*, *S.parasanguinis* або *S.mitis*) за допомогою таких механізмів, як утворення кислоти та секреція бактеріоцинів. Діти із цукровим діабетом з поганим метаболічним контролем мають нижчий рівень гігієни ротової порожнини, тож потенційно схильні до карієсу.

Важливим напрямком дослідження факторів ризику розвитку карієсу в дітей із ЦД є вивчення структурних і біомеханічних змін твердих тканин зубів. Оскільки мініфестація ЦД1 у дітей часто збігається з прорізуванням зубів і подальшим етапом їх мінералізації, зареєстровано хворобомодифікуючий вплив на одонтобласти, амелобласти, погіршення біомеханічних властивостей твердих тканин зубів, що може негативно впливати на їхню функцію.

З огляду на хворобомодифікуючий вплив ЦД на стан здоров'я ротової порожнини численні дослідження присвячені вивченню структурних особливостей і механічних властивостей твердих тканин, що забезпечують зубам виконання щоденної функції подрібнення їжі.

Позитивним щодо зменшення ризику розвитку карієсу є зменшене добове споживання вуглеводів і простих цукрів у раціоні харчування дітей із ЦД порівняно зі здоровими. Разом з тим у комплексі профілактики карієсу важливі індивідуальна гігієна і професійний догляд у стоматолога. Тож, щоб зменшити поширеність карієсу зубів, важливо, щоб діти й підлітки із ЦД1 проходили скринінг на ранні ознаки карієсу зубів і щорічно обстежувалися для визначення стану порожнини рота. Важливим моментом є дотримання метаболічного контролю ЦД, що вірогідно може допомогти зменшити поширеність та інтенсивність карієсу серед таких груп населення.

Проведений огляд літератури свідчить про необхідність подальших досліджень для оцінки стану здоров'я порожнини рота, визначення факторів ризику розвитку карієсу в дітей із ЦД1.

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

Внесок авторів. Мазур П.В. — систематизація літературних джерел і написання огляду; Савичук Н.О. — загальне керівництво роботою, формування вступу і висновків; Мазур І.П. — формування концепції та дизайну огляду літератури.

Список літератури

1. Mobasseri M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Hosseini Fard H., Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot. Perspect.* 2020 Mar 30. 10(2). 98–115. doi: 10.34172/hpp.2020.18. PMID: 32296622; PMCID: PMC7146037.
2. 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. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.

3. Hobdell M., Petersen P.E., Clarkson J., Johnson N. Global goals for oral health 2020. *Int. Dent. J.* 2003 Oct. 53(5). 285-8. doi: 10.1111/j.1875-595x.2003.tb00761.x. PMID: 14560802.
4. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. World Health Organization, 2022. 100 p. ISBN 978-92-4-006148-4 (electronic version). <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061484>.
5. WHO. Oral health surveys: basic methods. 5th edition. http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en.
6. Tagelsir A., Cauwels R., van Aken S., Vanobbergen J., Martens L.C. Dental caries and dental care level (restorative index) in children with diabetes mellitus type 1. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2011 Jan. 21(1). 13-22. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01094.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-263X.2010.01094.x>. <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-022-02555-x>.
7. Ferizi L., Bimbashi V., Kelmendi J. Association between metabolic control and oral health in children with type 1 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2022 Nov 16. 22(1). 502. doi: 10.1186/s12903-022-02555-x. PMID: 36384715; PMCID: PMC9670584.
8. Alavi A.A., Amirhakimi E., Karami B. The prevalence of dental caries in 5–18-year-old insulin-dependent diabetics of Fars Province, southern Iran. *Iran Med.* 2006 Jul. 9(3). 254-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859062>.
9. Wang Y., Xing L., Yu H., Zhao L. Prevalence of dental caries in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2019 Sep 14. 19(1). 213. doi: 10.1186/s12903-019-0903-5.
10. Siudikiene J., Machiulskiene V., Nyvad B., Tenovou J., Nedzelskiene I. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus. *Caries Res.* 2008. 42(5). 354-62. doi: 10.1159/000151582. Epub 2008 Aug 26. PMID: 18728367.
11. Sheshukova O.V., Trufanova V.P., Polishchuk T.V., Kazakova K.S., Bauman S.S., Lyakhova N.A., Tkachenko I.M. Monitoring of efficiency of dental caries management in children's temporary teeth throughout Poltava oblast. *Wiad. Lek.* 2018. 71(3 pt 2). 761-767. PMID: 29783263.
12. Spivak K., Hayes C., Maguire J.H. Caries prevalence, oral health behavior, and attitudes in children residing in radiation-contaminated and -noncontaminated towns in Ukraine. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2004 Feb. 32(1). 1-9. doi: 10.1111/j.1600-0528.2004.00003.x. PMID: 14961834.
13. Ismail A.F., McGrath C.P., Yiu C.K. Oral health of children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015 Jun. 108(3). 369-81. doi: 10.1016/j.diabres.2015.03.003.
14. Ferizi L., Dragidella F., Spahiu L., Begzati A., Kotori V. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition. *Int. J. Dent.* 2018 Oct 2. 2018. 5780916. doi: 10.1155/2018/5780916. PMID: 30369949; PMCID: PMC6189668.
15. Siudikiene J., Machiulskiene V., Nyvad B., Tenovou J., Nedzelskiene I. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. *Eur. J. Oral Sci.* 2006 Feb. 114(1). 8-14. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00277.x. PMID: 16460335.
16. Yeh C.K., Harris S.E., Mohan S., Horn D., Fajardo R., Chun Y.H., Jorgensen J. et al. Hyperglycemia and xerostomia are key determinants of tooth decay in type 1 diabetic mice. *Lab. Invest.* 2012 Jun. 92(6). 868-82. doi: 10.1038/labinvest.2012.60. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22449801; PMCID: PMC4513945.
17. López-Pintor R.M., Casañas E., González-Serrano J., Serrano J., Ramírez L., de Arriba L., Hernández G. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. 4372852. doi: 10.1155/2016/4372852. Epub 2016 Jul 10. PMID: 27478847; PMCID: PMC4958434.
18. Gupta V.K., Malhotra S., Sharma V., Hiremath S.S. The influence of insulin dependent diabetes mellitus on dental caries and salivary flow. *International Journal of Chronic Diseases.* 2014. 2014. 5. doi: 10.1155/2014/790898.790898.
19. Ferizi L., Dragidella F., Spahiu L., Begzati A., Kotori V. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition. *Int. J. Dent.* 2018 Oct 2. 2018. 5780916. doi: 10.1155/2018/5780916. PMID: 30369949; PMCID: PMC6189668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189668>.
20. Hoseini A., Mirzapour A., Bijani A., Shirzad A. Salivary flow rate and xerostomia in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Electron. Physician.* 2017 Sep 25. 9(9). 5244-5249. doi: 10.19082/5244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038704>.
21. Edblad E., Lundin S.A., Sjödin B., Aman J. Caries and salivary status in young adults with type 1 diabetes. *Swed. Dent. J.* 2001. 25(2). 53-60. PMID: 11471967.
22. Saes Busato I.M., Antoni C.C., Calcagnotto T., Ignácio S.A., Azevedo-Alanis L.R. Salivary flow rate, buffer capacity, and urea concentration in adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2016. 29(12). 1359-1363. doi: 10.1515/jpem-2015-0356.
23. Uppu K., Sahana S., Madu G.P., Vasa A.A., Nalluri S., Raghavendra K.J. Estimation of Salivary Glucose, Calcium, Phosphorus, Alkaline Phosphatase, and Immunoglobulin A among Diabetic and Nondiabetic Children: A Case-Control Study. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2018 Mar-Apr. 11(2). 71-78. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1488.
24. Djuryak V., Mikheev A., Sydorhuk L., Pankiv I. The state of the colon microbiome in women with gestational diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(4). 284-289. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1287>.
25. Hoseini A., Mirzapour A., Bijani A., Shirzad A. Salivary flow rate and xerostomia in patients with type I and II diabetes mellitus. *Electron. Physician.* 2017. 9(9). 5244-5249. doi: 10.19082/5244.
26. Abranches J., Zeng L., Kajfasz J.K., Palmer S.R., Chakraborty B., Wen Z.T. et al. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol. Spectr.* 2018 Oct. 6(5). 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. PMID: 30338752; PMCID: PMC6287261.
27. Kunath B.J., Hickl O., Queirós P., Martin-Gallausiaux C., Lebrun L.A., Halder R. et al. Alterations of oral microbiota and impact on the gut microbiome in type 1 diabetes mellitus revealed by integrated multi-omic analyses. *Microbiome.* 2022 Dec 28. 10(1). 243. doi: 10.1186/s40168-022-01435-4. PMID: 36578059; PMCID: PMC9795701.
28. Hale J.D., Ting Y.T., Jack R.W., Tagg J.R., Heng N.C. Bacteriocin (mutacin) production by *Streptococcus mutans* genome sequence reference strain UA159: elucidation of the antimicrobial repertoire by genetic dissection. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005 Nov. 71(11). 7613-7. doi: 10.1128/AEM.71.11.7613-7617.2005. PMID: 16269816; PMCID: PMC1287737.
29. Pachoński M., Koczor-Rozmus A., Mocny-Pachońska K., Lanowy P., Mertas A., Jarosz-Chobot P. Oral microbiota in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism.* 2021. 27(2). 100-108. doi:10.5114/pedm.2021.104343.

<https://www.termedia.pl/Oral-microbiota-in-children-with-type-1-diabetes-mellitus,138,43494,1,1.html>.

30. Takahashi N. Oral Microbiome Metabolism: From “Who Are They?” to “What Are They Doing?”. *J. Dent. Res.* 2015 Dec. 94(12). 1628–37. doi: 10.1177/0022034515606045. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26377570.

31. Marsh P.D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading)*. 2003 Feb. 149 (Pt 2). 279–294. doi: 10.1099/mic.0.26082-0.

32. Abbassy M.A., Watari I., Bakry A.S., Hamba H., Hassan A.H., Tagami J., Ono T. Diabetes detrimental effects on enamel and dentine formation. *J. Dent.* 2015 May. 43(5). 589–96. doi: 10.1016/j.jdent.2015.01.005.

33. Saghiri M.A., Sheibani N., Kawai T., Nath D., Dadvand S., Amini S.B., Vakhnovetsky J., Morgano S.M. Diabetes negatively affects tooth enamel and dentine microhardness: An in-vivo study. *Arch. Oral Biol.* 2022 Jul. 139. 105434. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.

34. Silva B.L.L., Medeiros D.L., Soares A.P., Line S.R.P., Pinto M.D.G.F., Soares T.J., do Espírito Santo A.R. Type 1 diabetes mellitus effects on dental enamel formation revealed by microscopy and microanalysis. *J. Oral Pathol. Med.* 2018 Mar. 47(3). 306–313. doi: 10.1111/jop.12669.

35. Saghiri M.A., Tange C.K., Nath D. Downstream effects from diabetes mellitus affected on various tooth tissues: A mini review *Effects of Diabetes on Tooth Structure. Dentistry Review.* 2021. 1. Issue 1. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2021.100002>.

36. Opsahl Vital S., Gaucher C., Bardet C., Rowe P.S., George A., Linglart A., Chaussain C. Tooth dentin defects reflect genetic disorders

affecting bone mineralization. *Bone*. 2012 Apr. 50(4). 989–97. doi: 10.1016/j.bone.2012.01.010.

37. Son Y.B., Kang Y.H., Lee H.J. et al. Evaluation of odonto/osteogenic differentiation potential from different regions derived dental tissue stem cells and effect of 17 β -estradiol on efficiency. *BMC Oral Health*. 2021. 21. 15. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01366-2>.

38. Siudikiene J., Maciulskiene V., Nedzelskiene I. Dietary and oral hygiene habits in children with type 1 diabetes mellitus related to dental caries. *Stomatologija*. 2005. 7(2). 58–62. PMID: 16254468.

39. Overby N.C., Flaaten V., Veierød M.B., Bergstad I., Margeirsdottir H.D., Dahl-Jørgensen K., Andersen L.F. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia*. 2007 Feb. 50(2). 307–16. doi: 10.1007/s00125-006-0540-9.

40. Orlando V.A., Johnson L.R., Wilson A.R., Maahs D.M., Wadwa R.P., Bishop F.K., Dong F., Morrato E.H. Oral Health Knowledge and Behaviors among Adolescents with Type 1 Diabetes. *Int. J. Dent.* 2010. 2010. 942124. doi: 10.1155/2010/942124.

41. Haghdoost A., Bakhshandeh S., Tohidi S., Ghorbani Z., Namdari M. Improvement of oral health knowledge and behavior of diabetic patients: an interventional study using the social media. *BMC Oral Health*. 2023 Jun 3. 23(1). 359. doi: 10.1186/s12903-023-03007-w.

Отримано/Received 26.07.2023

Рецензовано/Revised 02.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.10.2023 ■

Information about authors

Petro Mazur, PhD student, Department of Pediatric Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-5012-5228>

Natalia Savychuk, MD, PhD, professor, vice-rector for scientific work, professor of the Department of Pediatric Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1898-8208>

Iryna Mazur, MD, PhD, Professor, Department of Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: irina.p.mazur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9075-5041>

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. P.V. Mazur — systematization of literary sources and writing the review; N.O. Savychuk — general management of the work, writing the introduction and conclusion sections; I.P. Mazur — concept and design of the literature review.

P.V. Mazur, N.O. Savychuk, I.P. Mazur

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The influence of type 1 diabetes on the hard dental tissues and the development of caries (literature review)

Abstract. An electronic search for articles was conducted in PubMed, MEDLINE and Google Scholar, Scopus, Cochrane Library databases from January 2001 to August 2023 using keywords mentioned in the terms of diabetes impact on dental caries, enamel, dentin, salivary glands, oral microbiome. A search using the keywords “dental caries” and “type 1 diabetes” was done in articles, systematic reviews and meta-analyses of English- and Ukrainian-language literary sources. The search for articles was focused on clear descriptions of the possible mechanisms of diabetes effect on the hard dental tissues. The analysis included articles with the results of clinical and experimental studies, meta-analyses, and systematic reviews written in English and Ukrainian according to the selected keywords; articles that explain the impact of diabetes on the hard dental tissues; articles that provide strong evidence of oral disease associated with type 1 diabetes. The article presents the results of the literary review of sources — clinical and experimental studies, meta-analyses and systematic analyzes regarding the impact of type 1 diabetes on the state of the hard dental tissues. The litera-

ture presents conflicting data on the prevalence of caries in children with type 1 diabetes compared to healthy children. Most research show that the level of metabolic control of diabetes and the age of children are associated with a high risk of developing caries. Data are presented on the potential risk of diabetes impact on the state of the hard dental tissues and possible mechanisms of developing caries. The authors consider disease-modifying risk factors such as impaired salivation, buffering capacity of saliva, changes in the oral microbiome, which lead to structural and biomechanical changes in the hard dental tissues. Modifiable risk factors such as eating habits, educational measures that directly affect the characteristics of individual hygiene, as well as regular professional control of the oral health, led to a decrease in the prevalence and severity of caries in children with type 1 diabetes. The conducted analysis indicates the need for further research to assess the health status of the oral cavity in children with type 1 diabetes.

Keywords: hard dental tissues; dental caries; type 1 diabetes; xerostomia; oral microbiome

I.V. Chernyavska¹, N.V. Skrypnyk¹, V.I. Pankiv²

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Long-diagnosed primary adrenal insufficiency in the setting of Werlhof's disease. A clinical case report

Abstract. Chronic adrenal insufficiency is an endocrine disease caused by insufficient secretion of adrenal hormones due to dysfunction of one or more links of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The highest prevalence has been documented in Scandinavian countries: 15–22 people per 100,000 population, while other European countries report 10 cases per 100,000 population. Autoimmune adrenalitis is the most common cause of primary adrenal insufficiency in adults, and it can be either alone (40 %) or a component of autoimmune polyglandular syndromes (60 %). The etiologic factors of primary adrenal insufficiency include tuberculosis or AIDS. These causes of adrenal cortical insufficiency are particularly relevant in Ukraine. The article describes a clinical case of a patient with both primary adrenal insufficiency and Werlhof's disease. The prevalence of adrenal insufficiency and etiologic factors of primary adrenal insufficiency are highlighted. A detailed differential diagnosis of primary adrenal insufficiency with other diseases that could cause clinical symptoms such as hypoglycemic states, severe weight loss, hypotension, severe muscle weakness, hyponatremia, hyperkalemia is performed. The basic principles of diagnosis, treatment, and prognosis in primary adrenal insufficiency are discussed. Despite typical, specific manifestations of adrenal insufficiency, diagnosis in real clinical practice is difficult. Awareness and vigilance of doctors regarding the symptoms of adrenal insufficiency is necessary. Late detection of chronic adrenal insufficiency can lead to complications. Timely diagnosis and treatment of chronic adrenal insufficiency improves disease prognosis and quality of life.

Keywords: adrenal insufficiency; insulinoma; hypoglycemia; hyponatremia; hypochloreaemia; hypotension; autoimmune thrombocytopenia; chromogranin A

Introduction

Chronic adrenal insufficiency is an endocrine disease caused by insufficient secretion of adrenal cortex hormones due to dysfunction of one or more links of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [1]. The highest prevalence has been documented in Scandinavian countries: 15–22 people per 100,000 population, while other European countries report 10 cases per 100,000 population [2, 3].

Autoimmune adrenalitis is the most common cause (up to 90% of cases) of primary adrenal insufficiency in adults [4]. It can be either isolated (40 %) or a component of autoimmune polyglandular syndromes (60 %) [5, 6]. It is also necessary to point out such etiologic factors of primary adre-

nal insufficiency as tuberculosis and AIDS [7]. These causes of adrenal cortical insufficiency are especially relevant in Ukraine.

Against the backdrop of the COVID-19 pandemic, cases of primary adrenal insufficiency of autoimmune genesis have become more frequent. In this case, there are both disorders of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) synthesis (SARS-CoV-2 RNA was detected in the hypothalamus during autopsies of patients who died as a result of COVID-19), with the subsequent development of adrenal insufficiency, and changes in the adrenal glands themselves (degeneration and necrosis of cortical cells, small vein vasculitis, autoimmune reactions with monocytic and lymphocytic infiltration) [8].

Despite the typical, specific manifestations of chronic kidney disease, diagnosis in actual clinical practice is difficult. Patients can be treated for a long time by general practitioners of family medicine, cardiologists, gastroenterologists, hematologists and other specialists [9].

It should be emphasized that timely detection of adrenal cortex insufficiency and adequate replacement therapy provide patients with a proper quality of life, as was the case in the clinical case described below.

Clinical case

Patient K., 23 years old, was admitted to the surgical department with suspected insulinoma with complaints of abdominal heaviness, nausea, intermittent vomiting, general weakness, loss of appetite, pain in the lower extremities, darkening of the eyes, a tendency to hypotension, and frequent hypoglycemic states.

Medical history: according to the patient, he had been feeling sick since January 2019, when he developed abdominal pain. Initially, the condition was assessed as food poisoning. On 02/16/2019, he was hospitalized in the intensive care unit of the Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council (RCH), where he was diagnosed with hemorrhagic gastritis. He was discharged on February 20, 2019 with improvement. The abdominal pain worsened again at the end of February, so on 03/01/2019 the patient was operated on at Bohorodchany Central District Hospital (diagnostic laparoscopy). An enlarged lymph node from the abdominal cavity was taken for histological examination. Histological and immunohistochemical examination of the lymph node: paracortical hyperplasia. On 03/07/2019, the patient's condition deteriorated sharply, hyperthermia and hypotension developed, so he was re-hospitalized in the intensive care unit of the RCH in an extremely serious condition. According to a computed tomography (CT) scan dated 03/07/2019, lymphadenopathy and signs of splenic abscess were found. The level of procalcitonin in the blood was 1.24 mg/ml (normally 0.1 mg/ml), and during the repeated test on the same day 0.19 mg/ml. Antimicrobial agents for systemic use (meropenem, glycopeptide antibiotics), antibacterial agents for systemic use (imidazole derivatives), antifungal agents for systemic use (triazole derivatives), and detoxification therapy were prescribed. The repeated CT scan on 03/21/2019 showed positive dynamics.

The patient was further examined in the nephrology department of the RCH. According to the discharge report, a viral infection (cytomegalovirus, EBV, HCV, HIV) was excluded, and no changes in the lungs were detected. A repeated CT scan of the abdominal cavity on 03/21/2019 diagnosed moderate splenomegaly, lymphadenopathy. He was discharged in satisfactory condition. From the beginning of May 2019, the general condition deteriorated again, with severe general weakness, decreased blood pressure (BP) to 60/40 mm Hg and body weight (since January 2019, the patient lost 16 kg). The patient was referred to the Intensive Care Center for Sepsis in Kyiv, but after a consultation on 05/24/2019, septic status was excluded. Treatment was continued at the National Scientific Center M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of the NAMS of Ukraine. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed no organic changes in

the heart and brain. According to the data of daily ECG monitoring, a labile sinus rhythm with periods of sinus arrhythmia was established. During inpatient treatment, the patient had an increase in leukocyte count from $8.1 \times 10^9/L$ to $22.35 \times 10^9/L$ with a simultaneous decrease in platelet count from $150 \times 10^{12}/L$ to $11 \times 10^{12}/L$.

Due to thrombocytopenia, the patient was hospitalized in the hematology department of the Institute of Blood Pathology and Transfusion Therapy of the NAMS of Ukraine, where he was prescribed steroid hormone drugs. After the prescribed therapy, the platelet count returned to normal levels. In November 2019, the patient was prescribed an antihemorrhagic drug (systemic hemostatic agent, eltrombopag in a dose of 50 mg), a bone marrow puncture was performed, and immune thrombocytopenia was diagnosed. In January-February 2020, the platelet count did not exceed $20-30 \times 10^{12}/L$, and there were episodes of gum bleeding. Due to the ineffectiveness of previous therapy, an antineoplastic agent (monoclonal antibodies, rituximab) was prescribed. At the same time, hypotension persisted and hypoglycemic states continued. At the same time, the patient's condition improved with the administration of glucocorticoids. Subsequently, the patient was hospitalized in the hematology department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, received 4 courses of rituximab treatment, platelet count was $125-164 \times 10^{12}/L$, without hemorrhagic syndrome.

The general condition deteriorated sharply on 08/21/2023, so the patient was hospitalized in the hematology department of the RCH with a diagnosis: idiopathic thrombocytopenic purpura, severe form, continuously recurrent course. Treatment brought improvement in the general condition.

On an outpatient basis, the patient underwent an MRI of the abdominal cavity. MRI results (04.09.2023): signs of a volumetric formation of the isthmus of the pancreas, which is more consistent with a neuroendocrine tumor of the pancreas, probably with low metabolic activity, insulinoma is possible.

On 09/06/2023, the patient was hospitalized in the surgical department of the RCH for further diagnosis and treatment. Objectively: reduced body fatness (BMI 16.4 kg/m²), blood pressure 70/40 mm Hg, pale skin, no hyperpigmentation in the skin folds, no palm discoloration. Biochemical blood test: total protein 73.6 g/L; alpha-amylase 45.0 U/L (reference values 20–104 U/L); serum glucose 5.65 mmol/L (reference values 4.2–6.4 mmol/L); potassium 3.88 mmol/L (reference values 3.44–5.3 mmol/L) sodium 103.1 mmol/L (reference values 130.5–156.6 mmol/L); chlorides 90.1 mmol/L (reference values 95–110 mmol/L); urea 9.7 mmol/L; creatinine 107.2 μmol/L (reference values 61.9–106.1 μmol/L). Glycemic profile: 4.56–2.91–3.4–4.44 mmol/L. Blood test from 08/31/2023: immunoreactive insulin 3.52 μIU/ml (reference values 2.6–24.9 μIU/ml); C-peptide 0.961 ng/ml (reference values 0.9–7.1 ng/ml); tumor markers of the pancreas, gallbladder (CA-19-9), serum 11.75 U/ml (reference values < 34.0 U/ml); cancer embryonic antigen (CEA), serum 0.752 ng/ml (reference values < 3.4). The patient was consulted by an endocrinologist in the surgical department. Taking into account the patient's complaints of severe weakness, nausea, vomiting, weight

loss, hypotension (with a retrospective assessment of medical history in Ukrainian clinics), a tendency to hypoglycemia, hyponatremia, hypochloreaemia, normal levels of immunoreactive insulin, and C-peptide, no hyperpigmentation of the skin, the presence of a volumetric formation of the pancreatic isthmus, a preliminary diagnosis was made: secondary adrenal insufficiency (hypothalamic-pituitary), and a bulky hormonally inactive pancreatic mass. In order to confirm the diagnosis, the patient was prescribed to determine the level of ACTH and cortisol, chromogranin A and MRI of the pituitary gland with contrast.

According to MRI data of 09/08/23, foci of signal loss in SWI mode in the subcortical white matter are probably manifestations of cerebral angiopathy. Results of blood test from 09/07/2023: ACTH 726 ng/ml (reference values < 46 ng/ml); blood cortisol < 1.0 mcg/dL (reference values, morning 7.00–10.00, 5–25 mcg/dL); chromogranin A 52.69 mcg/L (reference values < 100 mcg/L). The diagnosis was made: primary adrenal insufficiency in the state of decompensation. Idiopathic thrombocytopenic purpura, severe form, continuously recurrent course. Volumetric pancreatic mass, hormonally inactive.

Discussion

In assessing the patient's condition, we made a differential diagnosis between primary and secondary adrenal insufficiency, as well as with diseases characterized by hyperpigmentation, arterial hypotension, hypoglycemia, and gastrointestinal disorders. In secondary pituitary gland insufficiency, unlike primary gland insufficiency, pallor of the skin, decreased ACTH levels in the blood plasma with possible loss of function of other tropic hormones and signs of other endocrine gland insufficiency (hypothyroidism, hypogonadism, and growth failure) are observed. In contrast to pituitary insufficiency, in polyglandular insufficiency of autoimmune origin, organ-specific autoantibodies are detected in the blood of patients. With hypotension of another genesis, the differential diagnosis is not difficult and is carried out using hormonal laboratory tests.

Anorexia and gastrointestinal disorders occur in diseases of the digestive system, pregnancy, nephritis, and neurasthenia. A decrease in body weight is always observed in chronic AC insufficiency, so in the differential diagnosis it is also necessary to take into account diseases accompanied by weight loss: chronic infections (tuberculosis), malabsorption syndrome, malignant neoplasms, and leukemia. In these cases, the blood glucocorticoid level is normal or slightly decreased, but the response to ACTH stimulation is unchanged.

It is also necessary to carry out a differential diagnosis in the described case with insulinoma, since the patient had frequent hypoglycemic states, and a CT scan of the abdominal cavity revealed a mass in the area of the pancreatic isthmus. The causes of hypoglycemia in adrenal insufficiency are associated with the destruction of the tissue of the adrenal glands themselves.

Hypoglycemic states in patients with chronic adrenal insufficiency can occur both on an empty stomach and 2–3 hours after a carbohydrate-rich meal. Attacks are accompanied by weakness, hunger, and sweating. Hypoglycemia develops as a result of decreased cortisol secretion, decreased

gluconeogenesis, and glycogen stores in the liver. Insulinoma is characterized by hypoglycemic attacks associated with constant insulin release, independent of blood glucose level. Frequent attacks of hypoglycemia cause damage to the central nervous system. In some patients, they resemble an epileptic seizure, which leads to hospitalization in a neurological department. Hypoglycemic attacks are interrupted by eating, so patients constantly consume a large amount of food, mainly carbohydrates, what contributes to the development of obesity. And in our case, the patient had a sharp weight loss, lack of appetite, nausea, and vomiting.

The diagnosis of insulinoma is based on the detection of the classic and pathognomonic Whipple triad: neuropsychiatric manifestations during fasting; blood glucose is less than 2.78 mmol/L; elimination of the attack by oral or intravenous administration of glucose solution, as well as a clinical picture typical of hypoglycemia. The “gold standard” at the first stage of diagnosis of hypoglycemic syndrome and confirmation of endogenous hyperinsulinism is a fasting test [10]. In the case described, the patient was not subjected to a fasting test, as he had been restricted in food intake for a long time due to severe nausea and vomiting, and no distinct episodes of hypoglycemia were observed.

In our observation, the verification of the diagnosis was based on a retrospective assessment of the medical history in Ukrainian clinics, the patient's tendency to hypotension, hypoglycemia (blood glucose from 2.9 to 8.8 mmol/L), hyponatremia, and hypochloreaemia throughout the entire time. In order to make a differential diagnosis between primary and secondary adrenal insufficiency, as well as between adrenal insufficiency and insulinoma, the patient was prescribed to determine the insulin level, C-peptide, ACTH and cortisol, chromogranin A and MRI of the pituitary gland.

The patient was recommended a high-calorie diet consisting of a sufficient amount of proteins, increased amounts of table salt (8–10 g per day), and vitamins, especially ascorbic acid. The patient was prescribed hormone replacement therapy with hydrocortisone at a dose of 10 mg twice a day with transfer to the department for endocrinology.

During the hospital stay, the patient's general condition improved, nausea and vomiting disappeared, weight increased by 4 kg, appetite increased, and muscle weakness in the lower extremities decreased. The patient was discharged from the hospital on hormone replacement therapy under the supervision of an endocrinologist and hematologist.

Conclusions

Despite the typical, specific manifestations of adrenal insufficiency, diagnosis in actual clinical practice is difficult. Awareness and alertness of general practitioners of family medicine, cardiologists, gastroenterologists, hematologists, and surgeons regarding the symptoms of adrenal insufficiency is necessary. Delayed detection of chronic adrenal insufficiency can lead to complications and an increased risk of mortality. Differential diagnosis of chronic adrenal insufficiency should be carried out between diseases characterized by hyperpigmentation, arterial hypotension, hypoglycemia, and gastrointestinal disorders. Timely diagnosis and treatment of chronic adrenal insufficiency improves the prognosis of the disease and quality of life.

References

1. Bouki K., Venetsanaki V., Chrysoulaki M., Pateromichelaki A., Betsi G. et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: case presentation and review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2023 Sep. 22(3). 521-531. doi: 10.1007/s42000-023-00463-5.
2. Olafsson A.S., Sigurjonsdottir H.A. Increasing prevalence of Addison disease: results from a nationwide study. *Endocr. Pract.* 2016 Jan. 22(1). 30-5. doi: 10.4158/EP15754.OR.
3. Løvås K., Husebye E.S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2002 Jun. 56(6). 787-91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x.
4. Mourinho Bala N., Gonçalves R.S., Serra Caetano J., Cardoso R., Dinis I., Mirante A. Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2022 Aug 25. 14(3). 308-312. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2021-11-9.
5. Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018 Jan. 41(1). 91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
6. Meyer G., Neumann K., Badenhoop K., Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur. J. Endocrinol.* 2014 Feb 4. 170(3). 367-73. doi: 10.1530/EJE-13-0756.
7. Barthel A., Benker G., Berens K., Diederich S., Manfras B. et al. An Update on Addison's Disease. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019 Feb. 127(2-03). 165-175. doi: 10.1055/a-0804-2715.
8. Bhattarai P., Allen H., Aggarwal A., Madden D., Dalton K. Unmasking of Addison's disease in COVID-19. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2021 Jun 23. 9. 2050313X211027758. doi: 10.1177/2050313X211027758.
9. Lewis A., Thant A.A., Aslam A., Aung P.P.M., Azmi S. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin. Med. (London)*. 2023 Mar. 23(2). 115-118. doi: 10.7861/clinmed.2023-0067.
10. Yu J., Liu Y., Lyu L., Zhao Y., Qi M. et al. The optimal diagnostic criteria of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia based on a large cohort of Chinese patients. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Oct 19. 13. 994707. doi: 10.3389/fendo.2022.994707.

Received 04.09.2023

Revised 07.11.2023

Accepted 01.12.2023 ■

Information about authors

Iryna Chernyavska, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5494-3627>
 Nadiia Skrypnyk, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1294-7042>
 Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes Mellitus and its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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.

Чернявська І.В.¹, Скрипник Н.В.¹, Паньків В.І.²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Тривало недіагностована первинна надниркова недостатність на фоні хвороби Верльгофа. Клінічний випадок

Резюме. Хронічна надниркова недостатність — ендокринне захворювання, обумовлене недостатньою секрецією гормонів кори надниркових залоз унаслідок порушення функціонування однієї або декількох ланок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Найвища поширеність задокументована в скандинавських країнах — 15–22 особи на 100 000 населення, тоді як інші європейські країни повідомляють про 10 випадків на 100 000 населення. Автоімунний адреналіт є найпоширенішою причиною первинної надниркової недостатності в дорослих, він може бути як ізольованим (40 %), так і компонентом автоімунних полігландулярних синдромів (60 %). До етіологічних факторів первинної надниркової недостатності відносять і туберкульозний процес або СНІД. Ці причини виникнення недостатності кори надниркових залоз особливо актуальні в Україні. У статті описано клінічний випадок первинної надниркової недостатності та хвороби Верльгофа. Висвітлено поширеність надниркової недостатності, етіологічні фактори первинної недостат-

ності надниркових залоз. Проведено детальну диференційну діагностику первинної надниркової недостатності з іншими захворюваннями, що могли викликати такі клінічні симптоми, як гіпоглікемічні стани, різке схуднення, гіпотензію, виражену м'язову слабкість, гіпонатріємію, гіперкаліємію. Обговорено основні принципи діагностики первинної надниркової недостатності, лікування та прогноз. Попри типові, специфічні прояви надниркової недостатності, діагностика в реальній клінічній практиці утруднена. Необхідна обізнаність та настороженість лікарів щодо симптоматики надниркової недостатності. Несвоєчасне виявлення хронічної надниркової недостатності може призводити до виникнення ускладнень. Своєчасна діагностика й лікування хронічної надниркової недостатності покращують прогноз захворювання та якість життя.

Ключові слова: надниркова недостатність; інсулінома; гіпоглікемія; гіпонатріємія; гіпохлоремія; гіпотензія; автоімунна тромбоцитопенія; хромогранін А

Для нотаток



«Аксімед»
завжди
попереду!

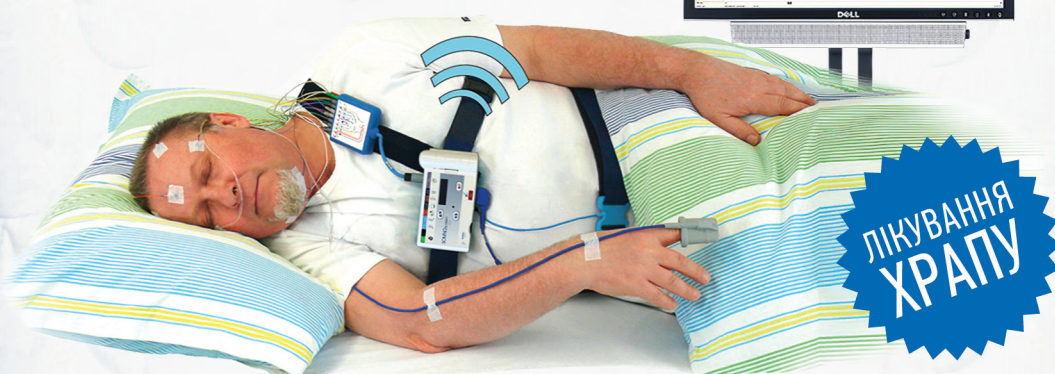
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



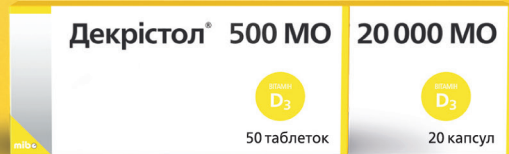
AKSIMED.UA • 044 390 00 55

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20000 MO

Certificate of Free Sale Декрістол® D3: 1000 MO – 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Коуплі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих (з виявленням ризику такого дефіциту). Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствивість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно з даними Sale out системи дослідження «PharmLogic» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня А11С С05 холекальциферол та дієтичних добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрзняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 MO. Коуплі прозорі чи м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів в дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Падінцева чутливість до якоїсь речовини, фракції солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпергілікемія. Гіперліпідемія. Д. Псевдогіпопаратиреоз. Нейролігіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надється для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

