



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)



МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

Том 21, № 5, 2025

20
років



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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 21, № 5, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 21, № 5, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

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 А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220*

*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 _____.2025 р., протокол № ____*

*Ресстрація: ідентифікатор медіа R30-04748. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024*

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 16,04

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-149.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, <https://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна

(Івано-Франківськ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)

Бондаренко В.О.

(Харків, Україна)

Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)

Власенко М.В.

(Вінниця, Україна)

Геруш І.В. (Чернівці, Україна)

Гончарова О.А.

(Харків, Україна)

Караченцев Ю.І.

(Харків, Україна)

Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)

Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)

Коваль С.М. (Харків, Україна)

Комісаренко Ю.І.

(Київ, Україна)

Кравченко В.І. (Київ, Україна)

Кравчун Н.О. (Харків, Україна)

Лучицький Є.В. (Київ, Україна)

Маньковський Б.М.

(Київ, Україна)

Місюра К.В. (Харків, Україна)

Мітченко О.І. (Київ, Україна)

Паламарчук В.О.

(Київ, Україна)

Пасечко Н.В.

(Тернопіль, Україна)

Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)

Резніков О.Г. (Київ, Україна)

Сергієнко О.О. (Львів, Україна)

Скрипник Н.В.

(Івано-Франківськ, Україна)

Соколова Л.К. (Київ, Україна)

Тронько М.Д. (Київ, Україна)

Урбанович А.М. (Львів, Україна)

Prof. Alekna Vidmantas

(Вільнюс, Литва)

Prof. Bednarczuk Tomasz

(Варшава, Польща)

Prof. Brenta Gabriela

(Буенос Айрес, Аргентина)

Prof. Czupryniak Leszek

(Варшава, Польща)

Prof. Holick Michael

(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas Mário Rui G.

(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota Maria F.A.

(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas Nikolaos

(Александруполіс, Греція)

As. Prof. Radzevičienė Lina

(Каунас, Литва)

Prof. Standl Eberhard

(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč Ivan

(Кошице, Словаччина)

Prof. Yki-Järvinen Hannele

(Гельсінкі, Фінляндія)

Prof. Zimmet Paul

(Мельбурн, Австралія)

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, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 21, № 5, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

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 21.02.2024 № 220*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-
tution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine" (____, 2025, Protocol № ____)*

*Registration: Media identifier R30-04748. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 16,04

Circulation 3000. Order 2025-iej-149.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Editorial board of the International Journal of Endocrinology)

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

www.mif-ua.com, <https://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, 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)

Bondarenko V.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Vlasenko M.V.

(Vinnytsia, Ukraine)

Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)

Goncharova O.A.

(Kharkiv, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.

(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.

(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.

(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Palamarchuk V.O.

(Kyiv, Ukraine)

Pasyechko N.V.

(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)

Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Bednarczuk T.

(Warsaw, Poland)

Prof. Brenta G.

(Buenos Aires, Argentina)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas M.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standler E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.

(Melbourne, Australia)

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, 2025
© Zaslavsky O. Yu., 2025

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	6	Appeal of editor-in-chief	6
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Прибила О.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О.</i> Дослідження клінічного ефекту дапагліфлозину на метаболічні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу із різними фенотипами ожиріння	8	<i>O.V. Prybyla, O.V. Zynych, N.M. Kushnarova, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova</i> Study of the clinical effect of dapagliflozin on metabolic indices in type 2 diabetic patients with different obesity phenotypes	8
<i>Жердьова Н.М., Степура О.А., Богославець В.В., Калмыкова А.Д., Костицька І.О.</i> Мозковий нейротрофічний фактор — інноваційний терапевтичний вектор у лікуванні та профілактиці розвитку кардіальної автономної нейропатії	15	<i>N.M. Zherdova, O.A. Stepura, V.V. Bohoslavets, A.D. Kalmykova, I.O. Kostitska</i> Brain-derived neurotrophic factor — an innovative therapeutic vector in the treatment and prevention of cardiac autonomic neuropathy	15
<i>Малачинська М.Й.</i> Вплив вимушеної міграції внаслідок збройного конфлікту на вегетативну нервову систему вагітних жінок в Україні	22	<i>M.Y. Malachynska</i> Impact of forced migration due to armed conflict on the autonomic nervous system in pregnant women in Ukraine	22
<i>Сердюк А.В., Могілевський С.Ю., Зяблицев С.В.</i> С-реактивний протеїн як можливий прогностичний фактор прогресування діабетичної ретинопатії	28	<i>A.V. Serdiuk, S.Yu. Mogilevskyy, S.V. Ziablitsev</i> C-reactive protein as a possible diagnostic and prognostic factor of diabetic retinopathy	28
<i>Приступіюк М., Трембовецька Ю., Чемоданов П., Якимів Д.</i> Сучасні аспекти комплексного лікування пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи	37	<i>M. Prystupiyuk, Yu. Trembovetska, P. Chemodanov, D. Yakymiv</i> Modern aspects of the comprehensive treatment of patients with the neuroischemic form of diabetic foot	37
<i>Роговий Ю.Є., Білоокій О.В., Білоокій В.В., Савчук Т.П.</i> Аналіз дизрегуляторного і класичного патофізіологічних процесів за розвитку аутоімунного тиреоїдиту	43	<i>Yu.Ye. Rohovyi, O.V. Bilookyi, V.V. Bilookyi, T.P. Savchuk</i> Analysis of dysregulatory and classical pathophysiological processes in the development of autoimmune thyroiditis	43
<i>Зінич П.П., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Болгов М.Ю.</i> Блок щільних з’єднань ZO-1 як можливий маркер метастазування у карциномах щитоподібної залози: огляд літератури та власних даних	50	<i>P.P. Zynych, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, M.Yu. Bolhov</i> Tight junction protein ZO-1 as a possible marker of metastasis in thyroid carcinomas: a review of the literature and our own data	50
<i>Величко В.І., Лагода Д.О., Тулянцева Є.О., Данильчук Г.О.</i> Оцінка глікемічного контролю у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння з різним когнітивним статусом за результатами навчання основ самоконтролю	57	<i>V.I. Velychko, D.O. Lahoda, Ye.O. Tuliantseva, H.O. Danylchuk</i> Assessment of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with different cognitive statuses based on the results of self-management education	57
<i>Склярєва В.О., Яворська Т.П., Чайківський Р.А., Непійвода О.М., Прикупенко О.В., Чайківська В.Р.</i> Аскаридоз, акне та гінекологічні розлади: роль гормонального та коагуляційного дисбалансу ...	65	<i>V.O. Sklyarova, T.P. Yavorska, R.A. Chaikivskyi, O.M. Nepiyivoda, O.V. Prykuppenko, V.R. Chaikivska</i> Ascariasis, acne and gynaecological disorders: the role of hormonal and coagulation imbalance	65

Михайлюк П.І., Бойко В.В., Дмитренко І.А., Крижанівська А.Є. Вплив системних супутніх захворювань та цукрового діабету на виживання при раку голови та ший: когортне дослідження 71	P.I. Mykhailiuk, V.V. Boiko, I.A. Dmytrenko, A.Ye. Kryzhanivska Impact of systemic comorbidities and diabetes mellitus on survival in head and neck cancer: a cohort study 71
Іванова Ю.В., В'юн С.В., Битяк С.Ю., М'ясоєдов К.В., В'юн Т.І., Радзішевська Є.Б. Мультидисциплінарний підхід до лікування хронічних ран, що погано загоюються: приціл на руйнування біоплівки 75	Yu.V. Ivanova, S.V. Viun, S.Yu. Bytiak, K.V. Miasoiedov, T.I. Viun, Ye.B. Radzishevskia A multidisciplinary approach to the treatment of long-term-to-heal wounds: targeting the disruption of biofilms 75
Бабінець Л.С., Медвідь І.І. Динаміка тривожності та нейротизму при поєднанні цукрового діабету 2-го типу із зовнішньосекреторною панкреатичною недостатністю під впливом комплексного лікування 84	L.S. Babinets, I.I. Medvid Dynamics of anxiety and neuroticism in combination with type 2 diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency under the influence of comprehensive treatment 84
Орел Г.Ю., Бубняк М.Р., Орел Ю.Г., Слабий М.О., Кіхтяк Т.А., Москва Х.А. Ендоваскулярне лікування пацієнтів з аневризмою селезінкової артерії на тлі цукрового діабету 90	H.Yu. Orel, M.R. Bubniak, Yu.H. Orel, M.O. Slabyi, T.A. Kikhtiak, Kh.A. Moskva Endovascular treatment of patients with splenic artery aneurysms and diabetes mellitus 90
Кузьменко Л.А., Кобиляк Н.М. Інтеграція дапагліфлозину в багатокомпонентну терапевтичну стратегію вторинної профілактики у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу після перенесеного інфаркту міокарда 94	L.A. Kuzmenko, N.M. Kobylak Integration of dapagliflozin into a multicomponent therapeutic strategy of secondary prevention in patients with type 2 diabetes mellitus after myocardial infarction 94
Семенина Г.Б., Мандзій І.М., Попович А.І., Коритко О.О., Дорошенко-Кравчик М.В., Попович О.І. Стан гормонального балансу у жінок з аденоміозом відповідно до фаз менструального циклу та його залежність від стадії захворювання 103	H.B. Semenyna, I.M. Mandzii, A.I. Popovych, O.O. Korytko, M.V. Doroshenko-Kravchik, O.I. Popovych The state of hormonal balance in women with adenomyosis according to the phases of the menstrual cycle and its dependence on the stage of the disease 103

Клінічний випадок

Липовецька С.Й. Оборотність термінальної стадії акромегалічної кардіоміопатії: довгий шлях до одужання 110	S.Y. Lypovetska Reversibility of end-stage acromegalic cardiomyopathy: a long way to recovery 110
---	--

Clinical Case

Огляд

Сергієнко О.О., Гоцько М.Є., Сулима В.В., Сергієнко В.О. Артеріальна жорсткість, серцево-судинні захворювання і ризик цукрового діабету 2-го типу 114	A.A. Serhiyenko, M.E. Hotsko, V.V. Sulyma, V.A. Serhiyenko Arterial stiffness, cardiovascular disease and the risk of type 2 diabetes mellitus 114
Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г. Ревматичні ускладнення у пацієнтів із цукровим діабетом 125	V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, Ye.M. Kitura, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebed Rheumatic complications in patients with diabetes mellitus 125
Чернявська І.В., Скрипник Л.М., Паньків В.І., Чаплинська Н.В., Рудник В.Т. Зв'язок між автоімунним тиреоїдитом і кишковою мікробіотою 133	I.V. Cherniavska, L.M. Skrypnyk, V.I. Pankiv, N.V. Chaplynska, V.T. Rudnyk Association between autoimmune thyroiditis and gut microbiota 133

Review

«Міжнародному ендокринологічному журналу» виповнилося 20 років!



Виповнилося 20 років від часу виходу першого номера «Міжнародного ендокринологічного журналу», засновниками якого є Буковинський державний медичний університет та О.Ю. Заславський.

Розпочинати в 2005 році випуск ще одного наукового видання було сміливим рішенням. Але тепер, через двадцять років, очевидно, що воно було правильним. Два десятиліття від народження до становлення наукового видання — шлях складний, нелегкий, але сповнений пошуків, здобуття популярності й авторитету.

Журнал нині широко відомий не лише в Україні, а й за її межами. «Міжнародний ендокринологічний журнал» внесено до категорії А Переліку наукових фахових видань України. У грудні 2022 року журнал прийнято до престижної наукометричної бази даних

Scopus — найбільшій у світі універсальній реферативній базі з можливостями відстежування наукової цитованості публікацій.

За цей час сформувався колектив однодумців у складі редакційної колегії, постійних авторів, наукових рецензентів. Велику творчу роботу, аби журнал побачив світ, виконують випускові редактори. З 2005 до 2025 року підготовлено та надруковано 149 номерів журналу, у яких уміщено понад 1700 наукових статей. За цей період у журналі були опубліковані дослідження вчених з більш ніж 50 різних країн світу.

Ця дата, звичайно ж, несе радість від усвідомлення того, що в житті робиться добра справа. Журнал розвивався і ріс разом з авторським колективом, багато наших авторів за цей час захистили дисертації, стали

доцентами та професорами. Усі члени редакційної ради працюють у провідних галузях науки, активно публікуються та мають високі рейтинги й індекси цитування. Редакція журналу, яка досягла за двадцять років (досить малий термін у світі наукової періодики) вражаючих результатів, не має наміру знижувати темп, і на читачів чекає ще чимало приємних сюрпризів.

Та кожна важлива віха водночас породжує й думки: а які проблеми ще не розв'язані, не висвітлені, чого від нас чекає ендокринологічна спільнота, як допомогти молодим науковцям розкрити свій талант, поділитися новаторськими ідеями та здобутками... Фахове висвітлення проблемних питань у галузі ендокринології на сторінках «Міжнародного ендокринологічного журналу» допомагає об'єднати зусилля фахівців, науковців, державних установ і сприяє підвищенню професійного рівня лікарів. Журнал не лише демонструє особливості надання допомоги хворим з ендокринною патологією, а й покликаний підвищити ефективність освіти лікарів з питань ендокринології. «Міжнародний ендокринологічний журнал» одним із перших в Україні серед медичних спеціалізованих видань запровадив систему інтерактивної дистанційної післядипломної медичної освіти для ендокринологів, лікарів суміжних спеціальностей і сімейних лікарів.

Ми запрошуємо вас до подальшої активної участі в роботі журналу й будемо вдячні за підтримку на новому етапі його розвитку. Уже стало доброю традицією інформувати читачів журналу про міжнародні ендокринологічні події та подавати найновішу інформацію з медичних форумів. Попри суворі критерії відбору статей, журнал завжди відкритий для читачів, у його вітальні завжди знайдеться місце для зустрічей з відомими людьми.

Вдивляючись у майбутнє з урахуванням сучасних вимог, редакційна колегія ставить перед собою завдання для подальшого розвитку журналу за такими напрямками: розширення індексування в зарубіжних базах даних та на платформах електронних ресурсів; залучення міжнародних фахівців, вчених до авторського складу (публікації статей закордонних авторів, збільшення частки спільних публікацій); підвищення якості системи рецензування.

Редакційна колегія журналу сподівається на подальший розвиток, успішну реалізацію задумів та продуктивну співпрацю з усіх напрямків діяльності з авторським колективом, рецензентами та читачами.

Завдяки злагодженій роботі членів міжнародної редакції журнал відповідає міжнародним стандартам публікацій і сприяє інтеграції вітчизняного наукового потенціалу у світовий науковий простір та створенню якісної публічної комунікації вчених. Успіх там, де є впевненість і оптимізм, там, де працюють не покладаючи рук.

І читачам, і колегам хотілося б побажати одного: щоб у нас завжди була можливість отримувати із засобів масової інформації своєчасну та якісну інформацію, яка б багатогранно висвітлювала питання, що їх цікавлять, повністю розкриваючи тему й залишаючи при цьому простір для самостійних роздумів і формування власної думки.

Залишайтеся з «Міжнародним ендокринологічним журналом»! Разом ми зможемо зробити наше життя й нашу працю цікавішими та яскравішими!

**Головний редактор
професор, заслужений лікар України,
член Спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків** ■



УДК 616.379-008.64:612.616.31.018.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.5.2025.1590>

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

Дослідження клінічного ефекту дапагліфлозину на метаболічні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу із різними фенотипами ожиріння

Резюме. Актуальність. Актуальною проблемою сучасної ендокринології є вивчення молекулярних механізмів метаболічних розладів при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2). Сьогодні в терапії ЦД2 застосовуються препарати групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (іНЗКТГ2), які сприяють зменшенню ступеня ожиріння, проявляють кардіовазопротекторні властивості. **Мета:** оцінити ефекти терапії дапагліфлозином у пацієнтів з ЦД2 на морфометаболічні показники пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння. **Матеріали та методи.** Обстежено 165 хворих на ЦД2 (71 жінка та 94 чоловіки) віком 32–82 роки, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) в яких становив $\geq 6,5\%$. Пацієнтам призначали дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу, спостереження тривало 12 місяців. Фенотип пацієнтів визначали за ступенем загального ожиріння (без ожиріння $\text{ІМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, з ожирінням $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Методом біоелектричного імпедансу визначали показники композиції тіла: загальний вміст жиру в організмі (%), рівень вісцерального жиру (ВЖ) від 1 до 59 од. Визначали рівень HbA1c (%), інсуліну, відношення дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С)/кортизол; розраховували ступінь інсулінорезистентності (НОМА-ІR), індекс вісцерального ожиріння (ІВО). **Результати.** Виділено групи пацієнтів: перша — без ожиріння ($\text{ІМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$; $n = 72$); друга — з ожирінням ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$; $n = 93$). У межах кожної групи виділили підгрупи з нормальним (< 12 од.) або підвищеним рівнем ВЖ (≥ 12 од.). Через 12 місяців терапії дапагліфлозином у всіх групах пацієнтів зафіксовано вірогідне зниження рівня глікемії, тенденцію або вірогідне зниження рівня HbA1c, зменшення відсоткового вмісту жиру та зниження ІВО, що відповідає поліпшенню функціонального стану жирової тканини. У хворих із загальним та/або вісцеральним ожирінням виявлено зниження індексу маси тіла, відсотка загального та вісцерального жиру на тлі поліпшення характеристик ліпідного та вуглеводного обміну. У підгрупі 2.2 вірогідно знизився рівень інсулінемії, при цьому в усіх підгрупах пацієнтів (крім 1.1) знизився показник НОМА-ІR. Між групами пацієнтів із фенотипом без ожиріння та з ожирінням незалежно від рівня ВЖ виявлено суттєву різницю у клінічному ефекті довготривалої терапії іНЗКТГ2 щодо рівнів кортизолу і ДГЕА-С. Значний або середній клінічний ефект щодо зміни відношення кортизол/ДГЕА-С виявлено у підгрупах 1.1 (0,86) та 1.2 (0,95), що засвідчує ефективність терапії дапагліфлозином. **Висновки.** Отримані результати підтверджують доцільність застосування терапії іНЗКТГ2 та її ефективність щодо оптимізації морфометаболічних характеристик у пацієнтів з ЦД2 з різними фенотипами, особливо у пацієнтів з фенотипом без ожиріння.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; фенотип; композиція тіла; інсулін; кортизол; дегідроепіандростерону сульфат; фармакотерапія; дапагліфлозин

Вступ

Дисметаболічні стани, до яких належать ожиріння та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), сьогодні становлять значну медичну та соціальну проблему, зокрема через розвиток хронічних ускладнень, які погіршують якість життя, збільшують ризик госпіталізації та смертності серед населення. Прогресуючий характер ЦД2 диктує необхідність періодичної інтенсифікації цукрознижу-

вальної терапії у разі недосягнення цільових показників глікемічного і ліпідемічного контролю. Результати знакових досліджень (UKPDS, DCCT тощо) показали важливість дотримання рівноваги між перевагами глікемічного контролю і його потенційними ризиками. При цьому велике значення має застосування класів препаратів із низьким ризиком гіпоглікемії, що мають кардіовазонефропротекторні властивості [1].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Прибила Ольга Володимирівна, доктор філософії з медицини, молодший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; тел.: +380 (66) 355-36-12

For correspondence: Olha Prybyla, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; phone: +380 (66) 355-36-12

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

Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) рекомендують засоби нового покоління, серед яких — препарати інкретинової групи та інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) [2]. З огляду на сприятливий профіль безпеки, зокрема доведені переваги щодо серцево-судинних і ниркових ускладнень, у сучасних консенсусах і настановах із лікування ЦД2 дані класи препаратів зайняли стабільну позицію як засоби другої-третьої лінії в режимах лікування хворих на ЦД2 високого і середнього ризику із застосуванням комбінацій кількох цукрознижувальних засобів [3].

На підставі останніх досліджень із високим ступенем доказовості (рівень А) зазначено, що для пацієнтів із ЦД, в яких діагностовано атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (ССЗ), встановлено захворювання нирок або серцеву недостатність, інгібітор НЗКТГ2 або агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) із продемонстрованими серцево-судинними перевагами рекомендуються як частина режиму зниження глікемії незалежно від рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) та з урахуванням специфічних для пацієнта факторів [4]. При цьому іНЗКТГ2 переважно рекомендовані пацієнтам із серцевою недостатністю (СН) [4, 5].

Препарати групи гліфлозинів — селективних іНЗКТГ2 — дозволяють знизити рівень глюкози в крові шляхом пригнічення ниркової реабсорбції глюкози [6]. Інгібування НЗКТГ2 за допомогою гліфлозинів зменшує рівень реабсорбції глюкози в ниркових каналцях на 30–50 %, знижує нирковий поріг для глюкози і посилює виведення глюкози із сечею, що сприяє зниженню гіперглікемії, а також помірно стимулює осмотичний діурез [7]. При цьому гіпоглікемічна дія іНЗКТГ2 не залежить від периферичних ефектів інсуліну і функції бета-клітин підшлункової залози [8]. Дапагліфлозин довів свої переваги у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, при непереносимості метформіну, а також у пацієнтів, які страждають на ЦД 1-го типу з ІМТ ≥ 27 кг/м², коли лікування інсуліном не забезпечує адекватного контролю рівня глікемії [9, 10].

Гліфлозини проявляють також позитивні метаболічні ефекти, не пов'язані з контролем рівня глюкози у крові: поліпшують ліпідний спектр, знижують рівень урикемії, зменшують артеріальний тиск і діабетичну клубочкову гіперфільтрацію, завдяки чому можуть сприяти зменшенню ризику характерних для захворювання на ЦД ускладнень з боку нирок і серцево-судинної системи, позитивно впливають на стан опорно-рухової системи [11, 12].

У низці клінічних досліджень, дизайн яких відповідає сучасним вимогам щодо рівня доказовості, продемонстровано позитивний вплив іНЗКТГ2 на композицію тіла. Показано, що зниження маси тіла при лікуванні дапагліфлозином було пов'язано зі зменшенням загальної маси жиру, вісцеральної жирової тканини та об'єму підшкірної жирової клітковини, а також супроводжувалось зменшенням надмірної гідратації завдяки регуляції системи ренін — ангіотензин — альдостерон [13, 14].

Загалом клінічні дослідження продемонстрували, що при використанні в лікуванні пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів гліфлозини (у вигляді монотерапії або на

тлі лікування іншими протидіабетичними препаратами) сприяють значному поліпшенню глікемічного контролю, знижуючи рівень HbA1c та глюкози крові натще і по-стпрандіально. Важливою перевагою іНЗКТГ2 порівняно з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами є ефект зниження маси тіла (на 0,3–1,0 %, або на 2,0–3,4 кг), що зумовлено втратою калорій у зв'язку зі збільшенням ниркової елімінації глюкози; крім того, відзначають зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Проте більшість робіт присвячена вивченню впливу терапії іНЗКТГ2 на композицію тіла у пацієнтів з ожирінням, які становлять найчисленнішу групу хворих на ЦД2 (близько 60 %). Водночас недостатньо вивченим залишається питання про ефекти гліфлозинів в осіб різної статі з фенотипом без ожиріння.

Метою дослідження була оцінка ефектів терапії дапагліфлозином у пацієнтів з ЦД2 на морфометаболічні показники залежно від фенотипу ожиріння.

Матеріали та методи

Обстежено 165 хворих на ЦД2, з них 71 жінка та 94 чоловіки, віком від 32 до 82 років, тривалість ЦД становила від одного до 32 років, без суттєвих порушень ниркової функції та тяжких ССЗ. Пацієнтам додатково до поточної терапії призначали дапагліфлозин у дозі 10 мг один раз на добу. Спостереження тривало 12 місяців, за цей час проведено 3 обстеження.

Включені до дослідження пацієнти проходили стаціонарне лікування та подальше спостереження у відділенні вікової ендокринології та ендокринної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у рамках виконання затвердженої наукової теми «Дослідити фенотипові гормонально-метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу у постковідному періоді» (2022–2024 рр., номер держреєстрації 0122U000419).

Усі пацієнти підписували інформовану добровільну згоду на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого й доповненого варіанта 2000 року.

Критерії включення: ЦД2 (тривалість понад 6 місяців), прийом стабільної протягом шести місяців антигіпертензивної, гіполіпідемічної, пероральної цукрознижувальної терапії. Критерії виключення: прийом аналогів людського ГПП-1; інсулінотерапія; наявність активних запальних процесів, хронічної ниркової недостатності (ШКФ нижче за 30 мл/хв); ацетонурія; артеріальна гіпертензія, не контрольована прийомом лікарських засобів або з ендокринних причин.

Для визначення фенотипу обстежених пацієнтів було застосовано критерій ступеня загального ожиріння (згідно з критеріями ВООЗ: без ожиріння — ІМТ < 30 кг/м², з ожирінням — ІМТ ≥ 30 кг/м²), що може поєднуватись як з нормальним, так і з підвищеним рівнем вісцерального жиру (ВЖ).

Було утворено групи пацієнтів: група 1 — без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$; $n = 72$, ж/ч = 33/39); група 2 — з діагнованим ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$; $n = 93$, ж/ч = 38/55). У межах кожної групи виділили підгрупи з нормальним рівнем ВЖ ($< 12 \text{ од.}$; $n = 44/26$ у групах 1 і 2 відповідно) та з підвищеним рівнем ВЖ ($\geq 12 \text{ од.}$; $n = 28/67$ у групах 1 і 2 відповідно).

Визначали антропометричні параметри: зріст, масу тіла, ІМТ, обвід талії (ОТ). Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатор Tanita BC-545N, Японія). Методом біоімпедансу визначали загальний відсотковий вміст в організмі жиру (норма для 40–79 років: жінки — 26–36 %, чоловіки — 10–25 %). Рівень ВЖ визначали в інтервалі від 1 до 59 од., де кожна одиниця відповідає 10 см^2 на поверхні внутрішніх органів; нормальний рівень становить від 1 до 12 од. При рівні ВЖ $> 12 \text{ од.}$ фіксували абдомінальне ожиріння.

У сертифікованих лабораторіях м. Києва визначали показники: HbA1c, С-пептиду, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїнів сироватки крові; рівні інсуліну та гормонів кори надниркових залоз, кортизолу та дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С). Обчислювали ступінь інсулінорезистентності HOMA-IR та HOMA-бета [15]; індекс вісцерального ожиріння — IVO (Visceral Adiposity Index) [16].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакета аналізу Excel та програми MedStat S.O. Різницю показників та коефіцієнт кореляції вважали вірогідними при $p < 0,05$. Нормальність розподілу рядів даних перевіряли за тестом Шапіро — Уїлка.

Результати

Оцінювані ефекти терапії з застосуванням іНЗКТГ2 впродовж 12 місяців включали як морфометаболічні, так і гормональні параметри пацієнтів усіх розглянутих груп з різною композицією тіла.

Функціональний стан жирової тканини оцінювали за допомогою статеві-специфічного комбінованого ІВО, який враховує антропометричні виміри (ІМТ, ОТ) і ліпідні показники (ТГ, ХС ЛПВЩ). Зафіксовано поліпшення даного показника після проведеного лікування у всіх досліджуваних групах пацієнтів ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уже через 3 місяці після початку лікування з використанням дапагліфлозину в пацієнтів обох груп відзначено тенденцію або вірогідне зниження рівня глікемії та HbA1c. Довгострокове продовження терапії (12 місяців) сприяло подальшому вірогідному поліпшенню контролю глікемії та зниженню або тенденції до зниження рівня HbA1c у всіх підгрупах (рис. 2).

Після 12-місячного лікування дапагліфлозином вірогідне зменшення рівня інсулінемії зафіксовано тільки у підгрупі 2.2 (із загальним та абдомінальним ожирінням), при цьому виявлено вірогідне зниження ступеня інсулінорезистентності в усіх підгрупах пацієнтів, крім підгрупи 1.1, без ожиріння (рис. 3). Найнижчий рівень HOMA-IR відзначено у пацієнтів обох підгруп без загального ожиріння (1.1 та 1.2).

Концентрація кортизолу в сироватці більшості обстежених пацієнтів перебувала у межах норми. При цьому на початку спостереження в обстежених нами пацієнтів був визначений знижений середній рівень ДГЕА-С у гру-

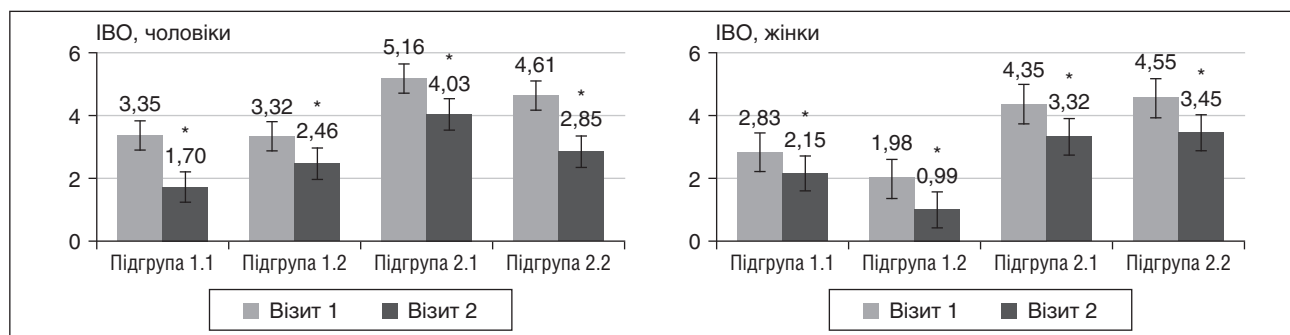


Рисунок 1. Індекс вісцерального ожиріння (ІВО) у чоловіків і жінок, хворих на ЦД2, з фенотипами без ожиріння (підгрупи 1.1, 1.2) та з ожирінням (підгрупи 2.1, 2.2) до і після лікування із застосуванням дапагліфлозину (візити 1 і 2)



Рисунок 2. Рівні глікемії натще та HbA1c в крові пацієнтів із ЦД2 з різними фенотипами (підгрупи 1.1, 1.2, 2.1, 2.2) в динаміці терапії дапагліфлозином

Примітки: * — вірогідна різниця показників з вихідним рівнем ($p < 0,05$); (*) — тенденція до вірогідності різниці показників ($0,10 < p > 0,05$).

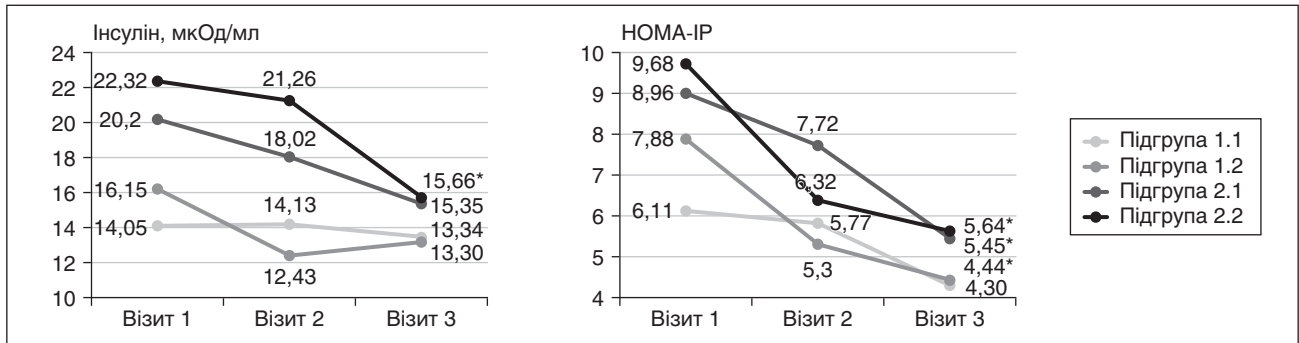


Рисунок 3. Концентрація інсуліну в сироватці крові натще та коефіцієнт інсулінорезистентності (HOMA-IR) пацієнтів із ЦД2 з різними фенотипами (підгрупи 1.1, 1.2, 2.1, 2.2) в динаміці терапії дапагліфлозином
Примітка: * — вірогідна різниця показників з вихідним рівнем ($p < 0,05$).

пі 1 порівняно з показником у групі 2. У процесі лікування іНЗКТГ2 в обох підгрупах із фенотипом без ожиріння (підгрупи 1.1 і 1.2) незалежно від рівня ВЖ зафіксовано поступове підвищення рівня ДГЕА-С. За відсутності вірогідних змін рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів обох груп вірогідне зростання рівня ДГЕА-С у пацієнтів без ожиріння супроводжувалося зниженням відношення кортизол/ДГЕА-С. На противагу групі 1 не виявлено зміни балансу кортикостероїдів у пацієнтів групи 2 із фенотипом ожиріння, в яких рівні кортизолу та ДГЕА-С суттєво не змінювались протягом лікування (рис. 4).

У табл. 1 подано зведені дані щодо клінічного ефекту за досліджуваними показниками у групах пацієнтів із різним фенотипом після 12-місячного курсу лікування інгібітором НЗКТГ2.

Насамперед підкреслимо, що максимальний клінічний ефект (більше 0,8) спостерігався у всіх групах пацієнтів за рівнем глікемії. Зменшення рівня глікемії спричинило позитивні зміни показників HbA1c, коефіцієнтів інсулінорезистентності HOMA-IP та секреції інсуліну НОМА-бета. Відзначено значні або помірні зміни ІМТ, загального вмісту жиру та вісцерального жиру. Показник ІВО помітно знизився у всіх підгрупах чоловіків та у жінок з ожирінням.

Значний або середній клінічний ефект щодо зміни рівнів кортизолу, ДГЕА-С та відношення кортизол/ДГЕА-С у групі 1 засвідчує ефективність терапії дапа-

гліфлозином, а саме вплив на важливий патогенетичний чинник у даних пацієнтів — субклінічну гіперкортизолемію та дефіцит анаболічного гормона ДГЕА-С.

Розрахунок клінічного ефекту показав, що під впливом терапії іНЗКТГ2 значні та середні зміни розглянутих нами 14 показників відбувались у всіх досліджуваних підгрупах: 1.1 (9 пунктів), 1.2 (12 пунктів), 2.1 (11 пунктів) та 2.2 (8 пунктів), що свідчить про значну ефективність препарату у плані нормалізації показників анаболічно-катаболічного балансу.

Обговорення

При кожному фенотипі пацієнтів з ЦД2 для найбільш ефективної корекції метаболічних розладів необхідне застосування відповідних фармакотерапевтичних підходів, які забезпечать максимальний вплив на головні патогенетичні ланки цих порушень. Нами було досліджено ефективність препарату групи інгібіторів НЗКТГ2 дапагліфлозину в корекції виявлених порушень у пацієнтів з різними фенотипами.

Після довгострокової (12 місяців) терапії іНЗКТГ2 у пацієнтів обох груп з фенотипами без ожиріння та з ожирінням поряд із поліпшенням глікемічного контролю та зниженням ІМТ зафіксовано зменшення відсоткового вмісту жиру, а також відзначено зниження комбінованого індексу вісцерального ожиріння, що вказує на поліпшення функціонального стану жирової тканини.

У результаті довготривалого застосування іНЗКТГ2 в комплексній терапії пацієнтів з ожирінням (тобто з переважанням анаболічних процесів) зафіксовано поліпшення композиції тіла, ліпідного, вуглеводного обміну без суттєвих змін рівнів інсуліну та глюкокортикоїдів. Зниження ступеня ІР в підгрупах пацієнтів із загальним та/або вісцеральним ожирінням може бути пов'язано як із зниженням рівня глікемії (що входить до формули розрахунку HOMA-IR), так і з відзначеною в літературі властивістю інгібіторів НЗКТГ2 індукувати чутливість периферичних тканин до інсуліну, тобто зменшувати інсулінорезистентність [21].

Отримані результати узгоджуються з опублікованими даними клінічних досліджень, у яких зафіксовано, що терапія гліфлозинами у пацієнтів із ЦД сприяла забезпеченню належного глікемічного контролю, а також позитивним змінам маси тіла, метаболічних параметрів, нормалізації інсулінемії та зниженню інсулінорезис-

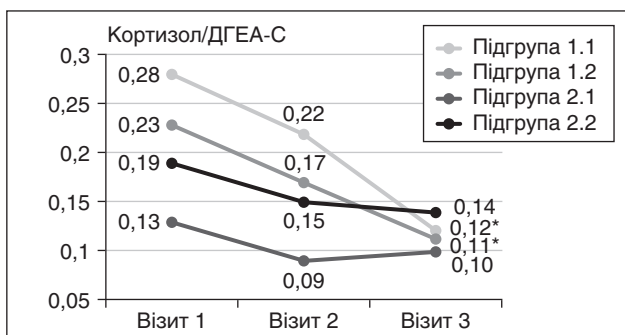


Рисунок 4. Відношення концентрації кортизолу до ДГЕА-С в сироватці крові у групах хворих на ЦД2 з фенотипами без ожиріння (підгрупи 1.1, 1.2) та з ожирінням (підгрупи 2.1, 2.2) до і після лікування із застосуванням дапагліфлозину (візити 1–3)

Примітка: * — вірогідна різниця показників з вихідним рівнем ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Величина клінічного ефекту 12-місячної терапії з застосуванням дапагліфлозину за динамікою досліджуваних показників у підгрупах пацієнтів з ЦД2 залежно від фенотипу ожиріння (Bias corrected за Hedges)

Показники	Група 1 — без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²)		Група 2 — з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²)	
	Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од.	Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од.	Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од.	Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од.
HbA1c	0,64	0,66	1,44	0,50
Інсулін	0,13	0,34	0,62	0,48
Глюкоза	0,93	1,14	1,23	0,81
ІМТ	0,44	0,93	0,99	0,66
Відсоток жиру	0,63	0,96	1,38	0,81
Рівень ВЖ	0,36	1,13	0,97	0,50
Відсоток води	0,63	0,85	1,35	1,05
Кортизол крові	0,55	0,50	0,16	0,29
ДГЕА-С	0,77	0,83	0,13	0,05
Кортизол/ДГЕА-С	0,86	0,95	0,35	0,37
ІВО, чол.	1,33	0,67	1,06	0,48
ІВО, жін.	0,01	0,00	0,53	0,83
НОМА-ІР	0,70	0,81	0,99	0,76
НОМА-бета	0,70	1,00	1,21	0,23

Примітки: за рекомендаціями Hedge, Cohen, Glass:

до 0,2	— ефект відсутній;	від 0,2 до 0,5	— ефект слабкий;
від 0,5 до 0,8	— ефект середній;	більше за 0,8	— ефект значний.

тентності [19]. Повідомляють про те, що застосування гліфлозину сприяло значному зниженню артеріального тиску, полегшенню серцевої недостатності та зниженню серцево-судинної смертності в осіб із високим ризиком ЦД2 [20, 21].

Важливим аспектом, що характеризує анаболічно-катаболічний баланс, є оцінка балансу секреції кортикостероїдів — стресового гормону кортизолу та його функціонального антагоніста — ДГЕА-С, який урівноважує катаболічну дію кортизолу.

На початку дослідження практично у всіх пацієнтів був нормальний рівень кортизолу, але середнє значення в обох групах наближалось до верхньої межі норми (23 мкг/дл), що дає підстави говорити про можливий субклінічний гіперкортицизм у цих хворих. При цьому відзначено знижений середній рівень ДГЕА-С — функціонального антагоніста кортизолу, що визначило підвищення індексу кортизол/ДГЕА-С.

Через 12 місяців лікування іНЗКТГ2 виявлено суттєву різницю у клінічному ефекті щодо співвідношення концентрації кортизолу і ДГЕА-С між групами пацієнтів із фенотипом без ожиріння та з ожирінням. У пацієнтів без ожиріння (з переважанням катаболічних процесів) терапія дапагліфлозином сприяла нормалізації балансу глюкокортикоїдів за рахунок підвищення рівня анаболічного чинника — ДГЕА-С, що сприяло збільшенню відношення кортизол/ДГЕА-С. Виявлене після курсу лікування дапагліфлозином зниження відношення кортизол/ДГЕА-С у пацієнтів без ожиріння свідчить про позитивний вплив довгострокової терапії на баланс глюкокортикоїдів у пацієнтів даної групи. Водночас у пацієнтів з ожирінням після курсу лікування іНЗКТГ2 не спостерігалось вірогідних змін концентрації обох гормонів кори наднирників та їх співвідношення.

Отримані нами дані щодо балансу гормонів кори наднирників у пацієнтів з ЦД2 без ожиріння свідчать про те, що терапія дапагліфлозином сприяла зменшенню проявів функціонального гіперкортицизму у даній категорії пацієнтів, що визначається не стільки абсолютними рівнями глюкокортикоїдів, скільки співвідношенням рівнів гормону стресу кортизолу та його функціонального антагоніста ДГЕА-С.

Згідно з нашою гіпотезою фенотипи з ожирінням і без ожиріння відрізняються між собою за гормональним підґрунтям. У худорлявих пацієнтів з ЦД2 на формування ІР, метаболічних і морфологічних змін впливають переважно катаболічні гормони (зокрема, кортизол), а в осіб з ожирінням морфометаболічні зміни здебільшого зумовлені анаболічним впливом інсуліну та ДГЕА-С. Низький катаболічно-анаболічний баланс (що його відображає високий коефіцієнт кортизол/ДГЕА-С) призводить до дисрегуляції багатьох фізіологічних систем та ланок метаболізму.

Загалом отримані результати підтверджують доцільність застосування терапії іНЗКТГ2 та її ефективність щодо оптимізації морфометаболічних характеристик у пацієнтів з ЦД2 з різними фенотипами. На основі отриманих результатів можна дійти важливого практичного висновку щодо переважної ефективності дапагліфлозину у пацієнтів з фенотипом без ожиріння, зокрема в осіб з фенотипом лише вісцерального ожиріння, в яких зафіксовано максимальний клінічний ефект після довгострокового лікування інгібітором НЗКТГ2. Це проявилось у поліпшенні топографії розподілу жирової тканини, показників ліпідного комплексу, зменшенні дисбалансу глюкокортикоїдів (відношення кортизол/ДГЕА-С).

Отримані нами результати, узгоджуючись із даними літератури, доводять, що фенотип ожиріння у хворих

на ЦД2 супроводжується більш вираженими несприятливими змінами показників ліпідного обміну, функціональної активності наднирникових залоз та β -клітин підшлункової залози, ніж у хворих без ожиріння. Можна припустити, що фенотип ожиріння у хворих на ЦД2 може розвиватися як результат анаболічного впливу відносно високої кількості інсуліну, яка здатна частково компенсувати ІР жирової тканини, стимулювати синтез і накопичення жирів, особливо в абдомінальному жировому депо. З іншого боку, при ЦД2 без ожиріння метаболічні порушення можуть бути пов'язаними не з високою секрецією інсуліну, а переважно з катаболічною дією глюкокортикоїдів. В обох випадках має місце ІР периферичних тканин та інші прояви метаболічного синдрому, але первинні механізми їх виникнення можуть відрізнятися залежно від фенотипу пацієнта, зовнішньою ознакою якого може бути наявність або відсутність ожиріння. Відповідно до цього можуть знадобитися різні фармакотерапевтичні підходи до корекції гормонально-метаболічних порушень у пацієнтів із різними фенотиповими ознаками.

Отримані дані є підґрунтям для виокремлення маркерів гормонально-метаболічних змін в осіб із певними фенотиповими особливостями. Розробка критеріїв для індивідуальної клініко-лабораторної діагностики цих порушень та пошук шляхів їх корекції становить актуальне завдання для подальшої роботи з метою персоналізації лікування хворих на ЦД2.

Висновки

Розподіл обстежених хворих на ЦД2 на групи залежно від ознак фенотипу ожиріння (ступеня загального ожиріння та типу розподілу абдомінального жиру) дозволив виявити особливості впливу довгострокової терапії з застосуванням ІНЗКТГ2 дапагліфлозину на морфометаболічні показники у цих пацієнтів.

Показано, що у всіх пацієнтів через 12 місяців прийому дапагліфлозину відбулося вірогідне зниження рівня глікемії (клінічний ефект $> 0,8$), відзначено тенденцію або вірогідне зниження рівня глікованого гемоглобіну, зменшення відсоткового вмісту жиру та зниження ІВО, що відповідає поліпшенню функціонального стану жирової тканини.

У хворих з загальним та/або вісцеральним ожирінням в результаті довгострокового лікування ІНЗКТГ2 відзначено зниження індексу маси тіла, відсотка загального та вісцерального жиру на тлі поліпшення характеристик ліпідного та вуглеводного обмінів.

У пацієнтів із фенотипом без ожиріння середній клінічний ефект щодо зміни відношення кортизол/ДГЕА-С становив $-0,86$ та $-0,95$ (у підгрупах 1.1 та 1.2 відповідно), що вказує на високу ефективність терапії дапагліфлозином щодо оптимізації секреції гормонів кори наднирників у даній групі, на відміну від слабого клінічного ефекту в осіб з ожирінням у підгрупах 2.1 і 2.2 (відповідно $0,35$ і $0,37$).

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 (наукова тема № 538).

Внесок авторів. Прибила О.В. — підготовка статті, набір пацієнтів і аналіз даних; Зінич О.В. — аналіз проблеми і розробка концепції статті; Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О. — набір пацієнтів і аналіз даних.

Список літератури

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009. PMID: 39651989; PMCID: PMC11635045.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S6-S13. doi: 10.2337/dc25-SREV. PMID: 39651984; PMCID: PMC11635056.
3. Cuttone A, Cannavò V, Abdullah RMS, et al. Expanding the Use of SGLT2 Inhibitors in T2D Patients Across Clinical Settings. *Cells*. 2025 May 2;14(9):668. doi: 10.3390/cells14090668. PMID: 40358192; PMCID: PMC12071329.
4. Morieri ML, Raz I, Consoli A, et al; DARWIN-FUP network I. Short-term effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: a multicentre retrospective study. *J Endocrinol Invest*. 2023 Jul;46(7):1429-1439. doi: 10.1007/s40618-022-02002-2.
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573.
6. Chung S, Kim GH. Urate Transporters in the Kidney: What Clinicians Need to Know. *Electrolyte Blood Press*. 2021 Jun;19(1):1-9.
7. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Dec 1;309(11):F889-900.
8. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-Traumatic Stress Disorder, Metabolic Syndrome, Diabetic Distress, and Vitamin B1/Benfotiamine. *International neurological journal*. 2025;21(1):96-107. doi: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.
9. Cherney D, Dekkers C, Barbour S, et al.; DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jul;8(7):582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5.
10. Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jun 26;19(1):98. doi: 10.1186/s12933-020-01071-y.
11. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Ther*. 2019 Oct;10(5):1771-1792. doi: 10.1007/s13300-019-00686-z.
12. Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J*. 2019 Mar 6;12(3):322-325. doi: 10.1093/ckj/sfz019.
13. Pratama KG, Tandarto K, Hengky A. Weight loss effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with obesity without diabetes: a systematic review. *Acta Endocrinol (Bu-char)*. 2022 Apr-Jun;18(2):216-224. doi: 10.4183/aeb.2022.216.

14. Usman M, Khan M, Siddiqui H, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Overweight or Obesity: Systematic Review and Meta-Analyses. Abstract 14060. *Circulation*. 2022;146:A14060.

15. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998 Feb;21(2):310-4. doi: 10.2337/diacare.21.2.310.

16. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diab. Care*. 2010;33(4):920-922. doi: 10.2337/dc09-1825.

17. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1617-24.

18. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on

the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:713-722.

19. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2019;42:931-937.

20. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.

21. Yarbeygi H, Sathyapalan T, Maleki M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which SGLT2 inhibitors can induce insulin sensitivity in diabetic milieu: A mechanistic review. *Life Sci*. 2020 Jan 1;240:117090.

Отримано/Received 06.05.2025

Рецензовано/Revised 21.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2025 ■

Information about authors

Oliha Prybyla, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; phone: +380 (66) 355-36-12; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Olesia Zynych, MD, DSc, PhD, Leading Research Fellow, Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Natalia Kushnarova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliakush@gmail.com; phone: +380 (67) 209-97-27; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Alla Kovalchuk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; phone: +380 (67) 232-38-18; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Kateryna Shyshkan-Shyshova, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

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

Information about funding. The article was prepared within the framework of budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (scientific topic No. 538).

Authors' contribution. O.V. Prybyla — preparation of the article, patient recruitment and data analysis; O.V. Zynych — problem analysis and article concept development; N.M. Kushnarova, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova — patient recruitment and data analysis.

O.V. Prybyla, O.V. Zynych, N.M. Kushnarova, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Study of the clinical effect of dapagliflozin on metabolic indices in type 2 diabetic patients with different obesity phenotypes

Abstract. Background. The study of molecular mechanisms of metabolic disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an actual problem of modern endocrinology. Today, sodium-dependent glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) are used in the therapy of T2DM, which contribute to a decrease in the degree of obesity and exhibit cardiovasoprotective properties. The aim of the study was to evaluate the effects of dapagliflozin therapy in T2DM patients on the morpho-metabolic parameters depending on the obesity phenotype. **Materials and methods.** One hundred and sixty-five patients with T2DM (71 women and 94 men) aged 32–82 years were examined, their glycated hemoglobin (HbA1c) level was $\geq 6.5\%$. Patients were prescribed dapagliflozin (10 mg/day) and were monitored for 12 months. The phenotype of patients determined by the degree of general obesity (non-obese: body mass index $< 30 \text{ kg/m}^2$, obese: body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Body composition indices were determined by the bioelectrical impedance method: total body fat content (%), visceral fat level (VF, from 1 to 59 units). HbA1c (%), insulin, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)/cortisol ratio were determined; the degree of insulin resistance (HOMA-IR), visceral obesity index (VAI) were calculated. **Results.** The following groups of patients created: first — non-obese ($n = 72$); second — obese ($n = 93$). Within each group, subgroups with normal (< 12 units) or increased VF level (≥ 12 units) were identified. After

12 months of dapagliflozin therapy, all groups of patients reported a significant decrease in glycemia; a trend or significant decrease in HbA1c; a decrease in the percentage of fat content and a decrease in VAI, which corresponds to an improvement in the functional state of adipose tissue. In patients with general and/or visceral obesity, a decrease in body mass index, percentage of total and visceral fat was detected together with an improvement in the characteristics of lipid and carbohydrate metabolism. In subgroup 2.2, the level of insulinemia significantly decreased, while in all subgroups of patients (except 1.1), the HOMA-IR index decreased. Between the groups of patients with a non-obese and obese phenotype, a significant difference in the clinical effect of long-term SGLT2i therapy on cortisol and DHEA-s levels were found, regardless of the level of VF. A significant or moderate clinical effect was found on the change in the DHEA-s/cortisol ratio in subgroups 1.1 (0.86) and 1.2 (0.95), which indicates the effectiveness of dapagliflozin therapy. **Conclusions.** The results obtained confirm the feasibility of using SGLT2i therapy and its effectiveness in optimizing morpho-metabolic characteristics in type 2 diabetes patients with different phenotypes, especially in those with a non-obese phenotype.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; obesity; phenotype; body composition; insulin; cortisol; dehydroepiandrosterone sulfate; pharmacotherapy; dapagliflozin

Жердьова Н.М.¹, Степура О.А.¹, Богославець В.В.¹, Калмикова А.Д.¹, Костіцька І.О.²¹ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна² Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Мозковий нейротрофічний фактор — інноваційний терапевтичний вектор у лікуванні та профілактиці розвитку кардіальної автономної нейропатії

Резюме. Актуальність. Навіть при використанні сучасних терапевтичних підходів лише незначна частина пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу досягає ефективного метаболічного контролю. Актуальність роботи зумовлена зростаючою потребою персоналізованого ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу для запобігання розвитку і прогресуванню кардіальної автономної нейропатії (КАН). **Мета:** оцінити вплив метформіну, ірбесартану та альфа-ліпоєвої кислоти (А-ЛК) на рівень мозкового нейротрофічного фактора та кардіальну нейропатію в пацієнтів із ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 осіб віком понад 40 років з верифікованим діагнозом ЦД 2-го типу, які відповідали критеріям дослідження і були розподілені на три групи: група 1 (n = 20) отримувала монотерапію метформіном у добовій дозі 2000 мг; групи 2 (n = 20) призначено комбіноване лікування метформіном 2000 мг/добу та ірбесартаном 300 мг/добу; група 3 (n = 20) отримувала в комбінації метформін 2000 мг/добу, ірбесартан 300 мг/добу та А-ЛК у добовій дозі 600 мг. Згідно з дизайном наукового дослідження всім пацієнтам на початку і через 3 місяці терапії проведено оцінку основних антропометричних даних, комплекс лабораторних обстежень (глікований гемоглобін (HbA_{1c}), рівень BDNF) і клініко-інструментальну діагностику на наявність кардіальної автономної нейропатії. **Результати.** За результатами регресійного аналізу виявлено негативний зв'язок між рівнем BDNF і наявністю КАН зі значенням $B = -2,46$ (95% ДІ: від $-3,80$ до $-1,12$), $p = 0,001$; вплив віку ($B = 0,05$; 95% ДІ: $0,01-1,10$; $p = 0,017$) і тривалості ЦД 2-го типу ($B = 0,09$; 95% ДІ: $0,03-0,15$; $p = 0,002$) на розвиток КАН. Після проведення лікування в усіх трьох групах статистично значимо підвищився рівень BDNF ($p \leq 0,05$). Але зниження проявів КАН за загальною кількістю балів виявлялось у другій і третій групах. У третій групі значуще покращились дві проби, а саме Вальсальви і 30/15 ($p \leq 0,05$), що говорить про поліпшення стану парасимпатичної нервової системи. **Висновки.** Низький рівень BDNF — ранній діагностичний маркер ураження вегетативної нервової системи, зокрема КАН, у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Підтверджено ефективне потенціювання нейропротекторних властивостей при одночасному застосуванні метформіну, ірбесартану та А-ЛК.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; кардіальна нейропатія; мозковий нейротрофічний фактор; метформін; ірбесартан; альфа-ліпоєва кислота

Вступ

Незважаючи на сучасні пацієнт-орієнтовані терапевтичні стратегії, ефективного метаболічного контролю при ЦД 2-го типу досягає лише обмежена кількість осіб. Хронічні ускладнення ЦД, зокрема нейропатія, істотно знижують якість життя пацієнтів. Науковці та клініцисти продовжують пошук терапевтичних рішень

для поліпшення прогнозу й оптимізації лікування ЦД. З огляду на сучасні дані стимуляція секреції нейротрофічних факторів розглядається як один з перспективних напрямів поліпшення метаболічного контролю і забезпечення нейропротекції. Сімейство нейротрофінів, що включає фактор росту нервів (NGF), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), нейротрофін-3

(NT-3) і нейротрофін-4/5 (NT-4/5), забезпечує трофічну підтримку нейронів, сприяючи їх виживанню, розвитку та стійкості до пошкоджень [1]. Нейротрофіни продукуються переважно в центральній нервовій системі (ЦНС), однак значна їх кількість утворюється в периферичних тканинах [2]. BDNF переважно локалізується в гіпоталамусі, лімбічній системі та інших ділянках мозку, зокрема в ядрах гіпокампа [2, 3], а також експресується в скелетних м'язах, ендотеліальних клітинах, печінці, жировій тканині й активованих імунних клітинах. BDNF визначається і в сироватці, і в плазмі крові. Периферичний BDNF зберігається в тромбоцитах, що підтверджено низкою досліджень [3–5]. BDNF впливає на нейрони через свої рецептори: рецептор p75 нейротрофінів (p75NTR) і тирозинкіназний рецептор TrkB. Зрілий BDNF переважно активує рецептор TrkB [3], стимулюючи регенерацію нервів і відповідаючи за розвиток, пластичність і підтримку функцій нервової системи. Окрім впливу на тканини ЦНС, BDNF відіграє важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу в людини [3], зокрема в метаболізмі глюкози, інсулінорезистентності й підтримці росту B-клітин підшлункової залози [3, 6]. Рівень BDNF знижується при атеросклерозі, гострому коронарному синдромі й метаболічному синдромі [7, 8]. Крім того, змінений рівень BDNF асоціюється з підвищеним апетитом, ожирінням, ЦД 2-го типу, депресією, а також хворобами Альцгеймера та Паркінсона [9–11]. У метааналізі, який охоплював 2734 пацієнтів із ЦД і 6004 осіб контрольної групи, було встановлено, що рівні BDNF у сироватці крові були значно нижчими в осіб із ЦД 2-го типу, а також при поєднанні ЦД з депресією та ЦД з діабетичною ретинопатією. Автори припускають, що знижений рівень BDNF може негативно впливати на метаболізм глюкози та сприяти прогресуванню ускладнень ЦД. Аналогічні результати отримано в іншому дослідженні, у якому концентрація BDNF у пацієнтів із ЦД 2-го типу була нижчою, ніж у здорових осіб. Більше того, встановлено, що рівень BDNF у чоловіків є нижчим, ніж у жінок. У жінок із ЦД 2-го типу концентрація BDNF позитивно корелювала з рівнем імунореактивного інсуліну та індексом інсулінорезистентності (HOMA-IR). Науковці також встановили, що в жінок чим довша тривалість ЦД 2-го типу, тим нижчий рівень BDNF [12]. Порівняно з контрольною групою пацієнти з уперше діагностованим ЦД 2-го типу мали значно вищі показники індексу маси тіла, рівні глікемії натще, глікованого гемоглобіну і значно нижчі рівні BDNF і SLC2A1 [13]. Доведено, що інфузія BDNF знижує апетит і масу тіла [14], що може мати позитивний вплив на перебіг захворювання в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2-го типу. Тому вплив на BDNF розглядається як перспективна терапевтична мішень для лікування. Одним із препаратів, що позитивно впливає на рівень BDNF, є метформін. У пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2-го типу після 3 місяців лікування метформіном відзначалося статистично значуще поліпшення функції пам'яті й виконавчих здібностей, зменшення симптомів периферичної нейропатії, а також підвищення експресії BDNF і SLC2A1 [13]. Судинні когнітивні порушення

є другим за поширеністю типом деменції після хвороби Альцгеймера, при цьому гіпертензія є важливим фактором її розвитку. Ірбесартан — це сартан тривалої дії з багатообіцяючими антигіпертензивними властивостями. В експериментальному дослідженні вивчено вплив ірбесартану на когнітивні порушення, викликані гіпертензією в шурів лінії Вістар-Кіото (WKY) і спонтанно гіпертензивних шурів (SHR): перорально вводили фізіологічний розчин або ірбесартан у дозі 20 мг/кг/добу протягом 14 днів поспіль. Уже із 7-ї та 14-ї доби експерименту покращилося розпізнавання об'єктів, зменшення часу в цільовому квадранті в тесті водного лабіринту Морріса, що було помітно відновлено ірбесартаном. Крім того, ірбесартан помітно відновив зниження активності супероксиддисмутази, підвищення рівня малонового діальдегіду, збільшення активності циклінзалежної кінази-5 і підвищення рівня BDNF [15]. Ще одним препаратом, який показав позитивний вплив на рівень BDNF, є альфа-ліпоева кислота (А-ЛК). Так, у дослідженні на мишах їх попередньо лікували дапсоном (40 мг/кг), а після лікування А-ЛК (25 мг/кг) вони пройшли аналіз на оксидативний стрес, антиоксидантну здатність, експресію цитокінів і мікрогліальну/астроцитарну активність. Було виявлено, що А-ЛК здатна зменшувати негативні ефекти дапсону, зокрема знижувати активацію мікроглії та астроцитів і рівень прозапальних цитокінів, а також підвищувати експресію BDNF. Окрім того, А-ЛК покращує антиоксидантний захист і знижує оксидативне пошкодження, спричинене накопиченням заліза [16]. Тому А-ЛК вважається перспективною терапевтичною альтернативою для лікування захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом і нейрозапаленням.

Актуальність роботи зумовлена зростанням потреби в персоналізованому підході до ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу для запобігання розвитку і прогресуванню кардіальної автономної нейропатії (КАН).

Мета дослідження: оцінити вплив метформіну, ірбесартану та альфа-ліпоевої кислоти на рівень мозкового нейротрофічного фактора і кардіальну автономну нейропатію в пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Наукова робота проводилася на клінічній базі відділу діагностики й лікування метаболічних захворювань державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Критерії включення в дослідження: особи віком понад 40 років з верифікованим діагнозом ЦД 2-го типу й рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) до 10 %, які після підписання інформованої згоди згідно з дизайном дослідження проходили комплекс клініко-лабораторно-інструментальних обстежень на наявність КАН.

Критерії виключення з дослідження:

- пацієнти з іншими типами діабету, зокрема ЦД 1-го типу;
- вагітність чи лактація;
- наявність встановленого штучного водія ритму;
- миготлива аритмія;

- фібриляція/тріпотіння передсердь (через варіабельність доплерівських параметрів навантаження, що ускладнює оцінку динаміки діастолічної функції);
- невідкладні стани при серцево-судинних захворюваннях;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- констриктивний перикардит або значний перикардальний випіт;
- ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/хв/1,73 м² за формулою CKD-EPI);
- печінкова недостатність;
- наявність тяжкої ретинопатії при проведенні тесту Вальсальви;
- тяжка анемія (гемоглобін < 90 г/л і гематокрит < 33 %);
- тяжкі метаболічні й гормональні порушення;
- паранеопластичний синдром;
- тяжкі інфекції (пневмонія, сепсис);
- наявність метаболічної хірургії в анамнезі;
- відомі обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних препаратів.

Обстеження проводилося відповідно до норм Гельсінської декларації прав людини й законодавства України. До дослідження було включено 60 пацієнтів із ЦД 2-го типу: 31 чоловік і 29 жінок. Усі пацієнти були рандомізовані на три групи дослідження по 20 осіб залежно від призначеної терапії. Група 1 ($n = 20$) включала пацієнтів, які раніше не отримували метформін або отримували його в монотерапії; їм призначали метформін у дозі 2000 мг/добу. До групи 2 ($n = 20$) увійшли пацієнти без попередньої гіпотензивної терапії, яким призначали комбіноване лікування метформіном 2000 мг/добу та ірбесартаном 300 мг/добу. До групи 3 ($n = 20$) включено пацієнтів, які не отримували раніше гіпотензивної терапії, але додатково до метформіну та ірбесартану отримували А-ЛК у добовій дозі 600 мг. Тривалість лікування становила 3 місяці.

Згідно з дизайном наукового дослідження всім пацієнтам на початку і через 3 місяці терапії проведено оцінку основних антропометричних даних, комплекс лабораторних обстежень (глікований гемоглобін, рівень BDNF) і клініко-інструментальної діагностики на наявність кардіальної автономної нейропатії.

ЦД 2-го типу діагностично підтверджували при вмісті $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5$ % і згідно із записами в медичній документації: принаймні з інтервалом понад пів року два значення глюкози крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, або регулярний прийом цукрознижувальних засобів, або встановлений діагноз ЦД 2-го типу.

Для оцінки КАН використовували золотий стандарт — батарею п'яти кардіовагальних тестів за методикою D. Ewing. Тести виконували під час короткотривалого запису електрокардіограми з використанням електрокардіографічного обладнання компанії «Нейро-софт» і програмного забезпечення «Полі-Спектр.NET» з підключенням модуля «Полі-Спектр-Ритм.NET». Ця методика відповідає рекомендаціям стандарту «Варіабельність ритму серця: стандарт вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання», прийнятого Європейською спілкою кардіологів і Північноамериканською спілкою електростимуляції та електрофізіології в 1996 році [17].

Діагностику КАН виконано відповідно до Торонтських критеріїв для діабетичної автономної нейропатії серця за наявності двох і більше патологічних проб [18, 20]. У табл. 1 наведено нормальні й патологічні значення цих проб [19, 20]. Перші три проби оцінюють функцію парасимпатичної нервової системи, наступні дві — симпатичної нервової системи, а проба Вальсальви відображає функціональне ураження обох нервових систем [20].

Виділення загальної РНК проводили з використанням набору TRIzol™ Reagent (ThermoFisher Scientific, США). Концентрацію РНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Для виконання реакції зворотної транскрипції загальної РНК використовували TaqMan® Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США). Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі проводили за допомогою ампліфікатора 7500 Real Time PCR Systems (Applied Biosystems, США) і реагенту Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США). За допомогою праймерів TaqMan® Assays визначали кількість мРНК гена, рівень експресії досліджували щодо рівня експресії В-актину, відносні рівні вираховували кількісно за допомогою методу дельта-Ст. Для ПЛР використовували такі температурні режими: для активації ДНК-полімерази AmpliTag Gold — 50 °C протягом 2 хвилин, для первинної денатурації — 95 °C 10 хв, для денатурації — 60 °C 15 хв. 60 секунд — анелінг праймерів та елонгація, етапи повторювалися 40 циклів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 25 для Windows. Описову статистику застосовано для отримання демографічних даних. Демографічні дані подані як середнє значення $\pm$ стандартна похибка чи відсотки. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) ви-

Таблиця 1. Основні характеристики значень проб КАН

Параметри	Норма	Граничне значення	Патологічне значення
Проба з глибоким диханням	$> 1,4$	1,2–1,4	$< 1,2$
Проба 30/15	$> 1,35$	1,2–1,35	$< 1,2$
Проба Вальсальви	$> 1,7$	1,3–1,7	$< 1,3$
Ортостатична проба	< 11	11–25	> 25
Проба з динамометром	> 15	10–15	< 10

Таблиця 2. Базові клінічні характеристики досліджуваних пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)
Вік, роки	56,00 ± 2,31	57,10 ± 1,96	60,35 ± 2,20
Стать (чоловіча/жіноча)	10/10	8/12	13/7
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	2,21 ± 0,53*	4,70 ± 0,16*	11,45 ± 1,84
Індекс маси тіла, кг/м²	33,96 ± 1,91	34,69 ± 1,67	31,50 ± 1,20
HbA _{1c} , %	7,78 ± 0,24	7,63 ± 0,17	8,13 ± 0,38
BDNF, нг/мл	35,08 ± 2,42*	31,35 ± 1,92	27,27 ± 1,97

Примітки: * — $p \leq 0,05$ порівняно з групою 3.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика показників КАН у хворих на ЦД 2-го типу в трьох групах до лікування

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)
Наявність кардіальної нейропатії, %	52,6	85,0	100,0
КАН, загальний бал	4,84 ± 0,41	6,20 ± 0,30*	7,40 ± 0,21*,**
Проба Вальсальви	2,98 ± 0,36	1,88 ± 0,20*	1,31 ± 0,10*,**
Проба 30/15	1,68 ± 0,22	1,17 ± 0,11	1,14 ± 0,10*
Проба з глибоким диханням	1,15 ± 0,04	1,09 ± 0,02	1,10 ± 0,03
Ортостатична проба	2,36 ± 2,48	0,25 ± 1,86	3,50 ± 2,56
Проба з динамометром	3,42 ± 2,02	2,75 ± 2,16	-1,25 ± 3,34

Примітки: * — $p \leq 0,05$ порівняно з групою 1; ** — $p \leq 0,05$ порівняно з групою 2.

користували для порівняння показників груп. Також для порівняння даних між групами використовували Т-критерій. Різниця вважалась статистично значущою при $p < 0,05$. Для встановлення взаємозв'язку використовували аналіз лінійної регресії, дані наведено як нестандартизований показник (В) і 95% довірчий інтервал для В (95% ДІ).

Результати

Серед обстежених нами осіб пацієнти групи 3 мали більшу тривалість захворювання і нижчий рівень BDNF, тоді як за іншими показниками значущих відмінностей між групами не виявлено (табл. 2).

До лікування частота КАН була найвищою (100,0 %) у групі 3, а в групі 1, незважаючи на коротшу тривалість ЦД, КАН діагностовано в 52,6 % пацієнтів. Аналіз окремих тестів на КАН показав зниження показників у пробі з глибоким диханням у всіх трьох групах дослідження, що свідчить про ураження парасимпатичної нервової системи. У пацієнтів групи 2 і 3 також було виявлено зниження показників менше від норми в пробах Вальсальви та 30/15, що вказує на переважне ураження парасимпатичного відділу автономної нервової системи (табл. 3).

За результатами регресійного аналізу виявлено негативний зв'язок між рівнем BDNF і наявністю КАН зі значенням $B = -2,46$ (95% ДІ: від $-3,80$ до $-1,12$), $p = 0,001$ (рис. 1).

Установлено статистично значущий вплив віку ($B = 0,05$; 95% ДІ: $0,01-1,10$; $p = 0,017$) і тривалості ЦД 2-го типу ($B = 0,09$; 95% ДІ: $0,03-0,15$; $p = 0,002$) на розвиток КАН. Вплив інших досліджуваних показників не підтверджено.

Після тримісячного курсу лікування вірогідної різниці в поліпшенні рівня глікованого гемоглобіну всередині груп не виявлено. Водночас у всіх трьох групах було зафіксовано значуще підвищення рівня BDNF (табл. 4), що, імовірно, сприяло зменшенню частоти виявлення КАН (табл. 5).

У групі пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном, відзначено зменшення виявленої частоти КАН на 15 %, проте різниці в загальному балі й діагностичних показниках КАН не було. Натомість у групі комбінованої терапії метформіном та ірбесартаном зафіксовано не лише зниження частоти КАН на 20 %, але й суттєве зменшення загального бала КАН. У групі 3, у якій до лікувального комплексу одночасно додавали метформін, ірбесартан і А-ЛК, спостерігалось не лише зниження балів, але й вірогідне поліпшення показників

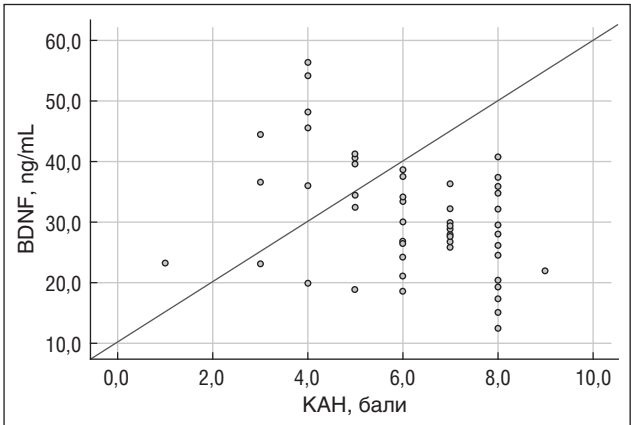


Рисунок 1. Взаємозв'язок між рівнем BDNF і КАН у хворих на цукровий діабет 2-го типу до лікування

Таблиця 4. Рівень лабораторних показників до та після лікування в осіб із ЦД 2-го типу

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)		Група 2 (n = 20)		Група 3 (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
HbA _{1c} , %	7,78 ± 0,24	7,02 ± 0,38	7,63 ± 0,17	7,38 ± 0,16	8,13 ± 0,38	7,31 ± 0,26
BDNF, нг/мл	35,08 ± 2,42	45,51 ± 3,02*	31,35 ± 1,92	39,75 ± 3,11*	27,27 ± 1,97	36,21 ± 1,92*

Примітка: * — $p \leq 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 5. Показники КАН до та після лікування в пацієнтів із ЦД 2-го типу

Параметри, одиниці виміру	Група 1 (n = 20)		Група 2 (n = 20)		Група 3 (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Наявність кардіальної нейропатії, %	52,6	37,5	85,0	65,0	100,0	95,0
КАН, загальний бал	4,84 ± 0,41	4,37 ± 0,36	6,20 ± 0,30	5,30 ± 0,28*	7,40 ± 0,21	6,30 ± 0,26*
Проба Вальсальви	2,98 ± 0,36	3,16 ± 0,39	1,88 ± 0,20	2,78 ± 0,57	1,31 ± 0,10	2,01 ± 0,30*
Проба 30/15	1,68 ± 0,22	1,85 ± 0,25	1,17 ± 0,11	1,50 ± 0,17	1,14 ± 0,10	1,54 ± 0,15*
Проба з глибоким диханням	1,15 ± 0,04	1,21 ± 0,06	1,09 ± 0,02	1,10 ± 0,02	1,10 ± 0,03	1,16 ± 0,04
Ортостатична проба	2,36 ± 2,48	4,06 ± 2,70	0,25 ± 1,86	1,75 ± 1,75	3,50 ± 2,56	3,25 ± 2,41
Проба з динамометром	3,42 ± 2,02	4,68 ± 2,01	2,75 ± 2,16	3,75 ± 2,17	-1,25 ± 3,34	-2,50 ± 4,26

Примітка: * — $p \leq 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

у пробах 30/15 і Вальсальви, що свідчить про відновлення балансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами.

Обговорення

Отже, факторами ризику розвитку КАН є тривалість захворювання, вік пацієнта і рівень BDNF, що узгоджується з даними інших досліджень. Зокрема, було встановлено істотне зниження рівня BDNF у пацієнтів з уперше виявленим ЦД і наявністю КАН. Виявлено зворотний зв'язок між сумарною кількістю балів за п'ятьма кардіовагальними тестами та рівнем експресії гена BDNF: $B(95\% \text{ ДІ}) -28,5 (-55,79/-1,21)$, $p = 0,01$ [21]. Наші результати також підтверджують дані інших авторів щодо впливу віку пацієнтів і тривалості ЦД 2-го типу на ризик розвитку КАН [9, 22]. Що стосується впливу терапії на стан КАН, то в групі пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном, було виявлено статистично значуще підвищення рівня BDNF і зниження частоти виявлення КАН на 15 %. Утім, це не супроводжувалося суттєвими змінами інших показників нейропатії. Нейропротекторні властивості метформіну, а також його регенеративний потенціал були продемонстровані в експериментальному дослідженні [23]. Наші результати також узгоджуються з попередніми даними щодо підвищення рівня BDNF під впливом метформіну в пацієнтів з уперше діагнованим ЦД, що супроводжувалося зменшенням проявів периферичної нейропатії та когнітивних порушень, але в тому дослідженні не оцінювався вплив на КАН [13].

Найбільш виражені позитивні зміни були виявлені в пацієнтів групи 3, яким до лікувального комплексу одночасно додавали метформін, ірбесартан та А-ЛК. У цих хворих спостерігалось не лише значне підвищення рівня BDNF, але й вірогідне зниження сумар-

ного бала за результатами кардіовагальних тестів, а також поліпшення парасимпатичної активності за результатами проб Вальсальви та 30/15, незважаючи на більш тривалий анамнез основного захворювання. Як і зазначалося раніше, ірбесартан та А-ЛК мають нейропротекторні властивості, зокрема через активацію експресії BDNF [15, 16]. Водночас наше дослідження демонструє, що комбіноване застосування метформіну, ірбесартану та А-ЛК потенціює їхній ефект, забезпечуючи більш виражену нейропротекторну дію, яка проявляється зменшенням вираженості КАН і підвищенням рівня BDNF.

Висновки

Встановлено вірогідний зворотний (негативний) взаємозв'язок між рівнем нейротрофічного фактора головного мозку і наявністю кардіальної автономної нейропатії. Низький рівень BDNF — ранній діагностичний маркер ураження вегетативної нервової системи, зокрема КАН, у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Найбільш виражений нейропротекторний ефект, що проявляється вірогідним підвищенням рівня BDNF і зменшенням вираженості проявів КАН, спостерігався в групі пацієнтів, які отримували тримісячний курс комбінованої медикаментозної терапії: метформін (2000 мг/добу), ірбесартан (300 мг/добу) та А-ЛК (600 мг/добу). Підтверджено ефективне потенціювання нейропротекторних властивостей при одночасному застосуванні метформіну, ірбесартану та А-ЛК.

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

Інформація про фінансування. Робота є складовою частиною НДР «Механізми розвитку, розповсюдженість

судинних та неврологічних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та осіб з ожирінням залежно від стану кишкової мікробіоти та наявності гіперамоніємії в умовах військового стану» (№ 0123U103220).

Внесок авторів. Жердьова Н.М. — концепція і дизайн дослідження, аналіз даних, статистичний аналіз, написання статті, редагування, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Костіцька І.О. — підготовка літературних джерел, корекція тексту; Степура О.А. — проведення діагностики КАН, підготовка літературних джерел; Богославцев В.В. — збір даних, забір матеріалу для визначення лабораторних показників; Калмикова А.Д. — збір даних, забір матеріалу для визначення лабораторних показників, внесення даних у систему для обробки статистичних даних.

Список літератури

1. Apfel SC. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*. 1999;41(Suppl 1):27-34. doi: 10.1159/000052077.
2. Moosaie F, Mohammadi S, Saghaadeh A, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Feb 14;18(2):e0268816. doi: 10.1371/journal.pone.0268816.
3. Eyileten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:2823671. doi: 10.1155/2017/2823671.
4. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005 May 1;57(9):1068-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.008.
5. Tamura S, Suzuki H, Hirowatari Y, Hatase M, Nagasawa A, Matsuno K, et al. Release reaction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through PAR1 activation and its two distinct pools in human platelets. *Thromb Res*. 2011 Nov;128(5):e55-61. doi: 10.1016/j.thromres.2011.06.002.
6. Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikořajuk A, Adamśka A, Zielińska M, Kamińska N, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentration is downregulated by intralipid/heparin infusion or high-fat meal in young healthy male subjects. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):358-62. doi: 10.2337/dc11-1295.
7. Huang CC, Liu ME, Chou KH, Yang AC, Hung CC, Hong CJ, et al. Effect of BDNF Val66Met polymorphism on regional white matter hyperintensities and cognitive function in elderly males without dementia. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jan;39:94-103. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.027.
8. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22;102(1):169-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.041.
9. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006 Jul;55(7):852-7. doi: 10.1016/j.metabol.2006.02.012.
10. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of BDNF in the ventromedial and dorso-medial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci*. 2007 Dec 26;27(52):14265-74. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3308-07.2007.
11. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Feb;50(2):431-8. doi: 10.1007/s00125-006-0537-4.
12. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem*. 2008 Jul;41(10-11):812-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.03.003.
13. Zherdova NM, Stepura OA, Drevytska TI, Kostitska IO. The role of metformin in central and peripheral nerve regeneration. *Problems of Endocrine Pathology*. 2023;80(2):14-21. doi: 10.21856/j-PEP.2023.2.02.
14. Toriya M, Maekawa F, Maejima Y, Onaka T, Fujiwara K, Nakagawa T, et al. Long-term infusion of brain-derived neurotrophic factor reduces food intake and body weight via a corticotrophin-releasing hormone pathway in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2010 Sep;22(9):987-95. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02039.x.
15. Hao S, He Q, Yuan Y, Mu Q. The protective effects of Irbesartan in cognitive impairment in hypertension. *Aging (Albany NY)*. 2024 Mar 23;16(6):5065-5076. doi: 10.18632/aging.205589.
16. Gomes BAQ, Santos SMD, Gato LDS, Espindola KMM, Silva RKMD, Davis K, et al. Alpha-Lipoic Acid Reduces Neuroinflammation and Oxidative Stress Induced by Dapsone in an Animal Model. *Nutrients*. 2025 Feb 25;17(5):791. doi: 10.3390/nu17050791.
17. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
18. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
19. Peng Y, Liu YS, Wu MY, Chen CN, Li CQ, Jiang AQ, et al. Evaluation of the Degree of Agreement of Four Methods for Diagnosing Diabetic Autonomic Neuropathy. *Front Neurol*. 2021 May 25;12:637099. doi: 10.3389/fneur.2021.637099.
20. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):855-867. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.855.
21. Stepura O, Drevytska T, Todurov I, Zherdova N. The relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2024;81(2):36-42. doi: 10.21856/j-PEP.2024.2.05.
22. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 28;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.
23. Śmieszek A, Stręk Z, Kornicka K, Grzesiak J, Weiss C, Marycz K. Antioxidant and Anti-Senescence Effect of Metformin on Mouse Olfactory Ensheathing Cells (mOECs) May Be Associated with Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels-An Ex Vivo Study. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 20;18(4):872. doi: 10.3390/ijms18040872.

Отримано/Received 28.04.2025

Рецензовано/Revised 11.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 16.06.2025 ■

Information about authors

Nadiia Zherdova, MD, PhD, Professor, Head of Department diagnostic and treatment metabolic disease, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2716-8447>

Olena Stepura, PhD, Researcher of the Department of Diagnostic and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovation Medical Technologies of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.stepura@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-2445-9927>

Vitalina Bohoslavets, Postgraduate Student, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: bogoslavetsvitalina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-5706-5952>

Alina Kalmykova, Postgraduate Student, Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: akalmykova525@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-6470-6944>

Iryna O. Kostitska, MD, PhD, Professor, Professor of Endocrinology Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

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. This work was carried out as part of the research project: Development mechanisms, prevalence of vascular and neurological complications in patients with type 2 diabetes and obese individuals depending on the state of the intestinal microbiota and the presence of hyperammonemia under martial law conditions (№ 0123U103220).

Authors' contribution. N.M. Zherdova — research concept and design, data analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article, editing, critical review, final approval of the article; O.A. Stepura — conducting CAN diagnostics, preparing literature sources; V.V. Bogoslavets — collecting data, taking of material for determining laboratory parameters A.D. Kalmykova — collecting data, taking of material for determining laboratory parameters, entering data into the system for processing statistical data; I.O. Kostitska — preparation of literary sources, text correction.

N.M. Zherdova¹, O.A. Stepura¹, V.V. Bohoslavets¹, A.D. Kalmykova¹, I.O. Kostitska²

¹Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Brain-derived neurotrophic factor — an innovative therapeutic vector in the treatment and prevention of cardiac autonomic neuropathy

Abstract. Background. Even with modern therapeutic approaches, only a small proportion of patients with type 2 diabetes mellitus achieve effective metabolic control. The relevance of the work is due to the growing need for personalized management of patients with type 2 diabetes to prevent the development and progression of cardiac autonomic neuropathy (CAN). The purpose was to evaluate the effects of metformin, irbesartan, and alpha-lipoic acid (A-LA) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and CAN in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** Sixty people over 40 years of age with a verified diagnosis of type 2 diabetes mellitus who met the study criteria were examined and divided into three groups: group 1 (n = 20) received metformin alone at a daily dose of 2,000 mg; group 2 (n = 20) was assigned to combined treatment with metformin 2,000 mg/day and irbesartan 300 mg/day; group 3 (n = 20) received a combination of metformin 2,000 mg/day, irbesartan 300 mg/day and A-LA at a daily dose of 600 mg. According to the design of the scientific study, all patients underwent an assessment of basic anthropometric data, a set of laboratory examinations (glycated hemoglobin, BDNF level), clinical and instrumental diag-

nosis for the presence of CAN at the beginning and after 3 months of therapy. **Results.** The results of the regression analysis revealed a negative relationship between BDNF level and the presence of CAN with a value of $B = -2.46$ (95% confidence interval (CI): -3.80 to -1.12), $p = 0.001$; the influence of age ($B = 0.05$; 95% CI: 0.01 – 1.10 ; $p = 0.017$) and duration of type 2 diabetes ($B = 0.09$; 95% CI: 0.03 – 0.15 ; $p = 0.002$) on the development of CAN. After treatment, BDNF increased statistically significantly in all three groups ($p \leq 0.05$). However, a decrease in the manifestations of CAN in terms of the total score was observed in the second and third groups. In the third group, two tests significantly improved, namely Valsalva and 30/15 ($p \leq 0.05$), which indicates an improvement in the state of the parasympathetic nervous system. **Conclusions.** Low BDNF level is an early diagnostic marker of autonomic nervous system damage, particularly CAN in patients with type 2 diabetes. Effective potentiation of neuroprotective properties with simultaneous use of metformin, irbesartan, and A-LA has been confirmed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiac neuropathy; brain-derived neurotrophic factor; metformin; irbesartan; alpha-lipoic acid

УДК 618.3-06:616.839:159.96/.98:616.891];351:314.72:325:355.01(477) DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.5.2025.1592>

Малачинська М.Й.

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

КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», м. Львів, Україна

Вплив вимушеної міграції внаслідок збройного конфлікту на вегетативну нервову систему вагітних жінок в Україні

Резюме. Актуальність. Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу організму, особливо під час вагітності. Дисфункції ВНС можуть мати суттєвий вплив на перебіг вагітності та післяпологовий період, зокрема сприяючи розвитку депресивних розладів. **Мета:** оцінити вплив вимушеної міграції, спричиненої збройним конфліктом, на функціональний стан ВНС вагітних жінок в Україні шляхом компаративного аналізу трьох груп учасниць. **Матеріали та методи.** Проспективне когортне дослідження проведене у 2023–2024 рр. у Львівській області. Загалом охоплено 1000 вагітних, розподілених на три групи: група 1 (n = 333): переселенки з регіонів активних бойових дій; група 2 (n = 333): переселенки з регіонів із мінімальною інтенсивністю бойових дій; контрольна група (n = 334): мешканки без досвіду переселення. Оцінка ВНС здійснювалася за адаптованою анкетой А.М. Вейна та фізіологічними вимірюваннями (частота серцевих скорочень, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, хвилинний об'єм крові, індекс Кердо). Статистичний аналіз виконували в R, застосовували t-критерій Стьюдента, ANOVA та кореляційний аналіз Пірсона. **Результати.** У групі 1 зафіксовано вірогідне ($p < 0,05$) домінування симпатичної активності: середня сума балів симпатичних проявів — $66,7 \pm 5,2$ (55,6 %), парасимпатичних — $47,7 \pm 5,0$ (47,7 %). У групі 2 також виявлено підвищення симпатичних симптомів ($70,3 \pm 6,9$; 61,6 %) порівняно з контрольною (41,7 % симпатичних, 65,6 % парасимпатичних). Контрольна група характеризувалася стабільним гомеостазом із перевагою парасимпатичного тону. Фізіологічні показники підтвердили підвищені рівні тахікардії й артеріальної гіпертензії у переселенок. **Висновки.** Вимушене переселення внаслідок збройного конфлікту значно порушує баланс ВНС у вагітних жінок, підвищуючи симпатичну активність і ризик ускладнень вагітності. Необхідно впроваджувати цілеспрямовані медико-психологічні інтервенції для поліпшення адаптивної регуляції автономної нервової системи у цій вразливій групі пацієнток.

Ключові слова: вегетативна нервова система; вагітність; стрес; вимушене переселення; військовий конфлікт; симпатична активність; парасимпатична активність; депресія; психоемоційний стрес; вагітні жінки

Вступ

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу організму, особливо під час вагітності, коли відбуваються значні фізіологічні та психологічні зміни [1, 2].

Психосоматична медицина, відповідно до сучасної біопсихосоціальної парадигми, є методом лікування та наукою про взаємовідношення психічних і соматичних процесів, які тісно пов'язують людину із середовищем [3]. Однією з актуальних проблем сучасної медицини, у ви-

рішенні якої психосоматичний підхід є провідним, вважаються розлади вегетативної регуляції. Це обумовлено, з одного боку, значною поширеністю вегетативних порушень (у майже 80 % пацієнтів із різними захворюваннями, а також почасти в осіб, які вважають себе практично здоровими), а з іншого боку — багатовимірністю наявних фахових методологічних підходів до їх діагностики [4].

Дисфункції ВНС можуть мати суттєвий вплив на перебіг вагітності та післяпологовий період, зокрема сприяючи розвитку депресивних розладів [5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Малачинська Марія Йосипівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: malaschynska@ukr.net; директор КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», вул. Джорджа Вашингтона, 6, м. Львів, 79032, Україна

For correspondence: Mariia Malachynska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: malaschynska@ukr.net; Director of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center, George Washington st., 6, Lviv, 79032, Ukraine

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

Під час вагітності відбувається зміщення балансу між симпатичною і парасимпатичною активністю, що необхідно для адаптації організму до нових вимог [6, 7]. Зокрема, у другому і третьому триместрах спостерігається підвищення симпатичної активності та зниження вагусного тону [8, 9]. Це є нормальним адаптивним процесом, однак у випадку патологічного функціонування ВНС може розвиватися емоційна дисрегуляція, що підвищує ризик виникнення депресивних симптомів у післяпологовий період [2, 10, 11].

Дисфункція ВНС, особливо порушення супрадіафрагмальної реактивності, є значущим предиктором післяпологової депресії [12, 13]. У дослідженні було встановлено, що жінки з підвищеною супрадіафрагмальною реактивністю під час вагітності мали вищий рівень депресивних симптомів після пологів, навіть після контролю впливу до- та післяпологової депресії [12]. Цей механізм можна пояснити порушенням роботи вентрального вагального комплексу, який відіграє важливу роль у соціальному функціонуванні й емоційному регулюванні [14, 15].

Стабільність депресивних симптомів у перинатальний період може бути пов'язана з дисфункцією ВНС [16, 17]. Наявність високої симпатичної активності у стані спокою та недостатня вагусна регуляція підвищують імовірність розвитку емоційних розладів у вагітних [18, 19]. Крім того, порушення балансу між симпатичною і парасимпатичною системами може спричинити соматичні ускладнення, як-от розлади серцево-судинної системи, порушення функціонування шлунково-кишкового тракту, а також гіпертензивні стани, що негативно впливають на загальний стан вагітної жінки та розвиток плода [20].

З огляду на це оцінка автономної активності під час вагітності може бути корисним інструментом для виявлення жінок, які перебувають у групі ризику розвитку післяпологової депресії. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розробку та впровадження методів інтервенції, що сприятимуть зниженню реактивності ВНС і поліпшенню адаптивної регуляції автономної нервової системи для зменшення ризику психічних порушень у післяпологовий період.

Мета роботи: оцінити вплив вимушеної міграції, спричиненої збройним конфліктом, на функціональний стан вегетативної нервової системи вагітних жінок в Україні шляхом компаративного аналізу трьох груп учасниць.

Матеріали та методи

Це дослідження є проспективним когортним і було проведене у західному регіоні України, зокрема у Львівській області, яка була обрана як модельний регіон. Нами досліджений вплив воєнного стану на ВНС вагітних жінок, які зазнали вимушеної зміни місця проживання.

Для збору даних була розроблена й апробована анкета «Дослідження перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонароджених у жінок в умовах воєнного стану в Україні».

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації та було схвалене локальним етичним комітетом (витяг з протоколу № 1 від 15 січня 2024 року засідання комісії з питань етики наукових

досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького). Усі учасниці надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Вибірка та методи дослідження. До дослідження залучено 1000 вагітних жінок, які були розподілені на три групи: група 1 ($n = 333$): вагітні жінки, які переїхали до Львівської області з районів активних бойових дій; група 2 ($n = 333$): вагітні жінки, які добровільно переселилися до Львівської області з інших регіонів України, не охоплених бойовими діями; група 3 (контрольна, $n = 334$): вагітні жінки, які постійно проживають у Львівській області.

Оцінка вегетативного статусу. Визначення стану вегетативної нервової системи проводилося за допомогою адаптованої анкети А.М. Вейна, яка дозволяє оцінити вираженість вегетативних симптомів. Для кожного симптому була встановлена кількість балів, що відображає його вплив на функціональні системи організму. Отримані результати оброблялися з урахуванням відсоткового співвідношення симпатичних і парасимпатичних проявів за формулою:

$$Pc = \frac{0,5 - Nc \div \text{Сум}}{1 - (Nc + Nn) \div \text{Сум}} \times 100 \%;$$

$$Pn = 100 \% - Pc,$$

де Pc — вірогідність переважання симпатичних проявів, Pn — вірогідність переважання парасимпатичних проявів, Nc — сума балів, що свідчать про наявність симпатичних симптомів, Nn — сума балів, що свідчать про наявність парасимпатичних симптомів, Сум — загальна сума балів симптомів.

Фізіологічні вимірювання. Для оцінки вегетативних показників проводилися такі дослідження: вимірювання артеріального тиску (АТ) — визначали систолічний (АТ_{сист}) і діастолічний (АТ_{діаст}) тиск; визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС) — вимірювали у стані спокою.

Вегетативний індекс Кердо (ВІ) розраховувався за формулою:

$$VI = \left(1 - \frac{D}{ЧСС}\right) \times 100 \%,$$

де D — значення діастолічного артеріального тиску, $ЧСС$ — частота серцевих скорочень за хвилину.

Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначався непрямим методом Ліл'є — Штандера:

$$\text{Амплітуда АТ} = \text{АТ}_{\text{сист}} - \text{АТ}_{\text{діаст}},$$

де Амплітуда АТ — амплітуда артеріального тиску, $\text{АТ}_{\text{сист}}$ — систолічний артеріальний тиск, $\text{АТ}_{\text{діаст}}$ — діастолічний артеріальний тиск.

$$\text{АТ}_{\text{ср}} = \frac{\text{АТ}_{\text{сист}} + \text{АТ}_{\text{діаст}}}{2},$$

де $\text{АТ}_{\text{ср}}$ — середнє значення артеріального тиску.

$$\text{АТ}_{\text{ред}} = \frac{\text{Амплітуда АТ}}{\text{АТ}_{\text{ср}}} \times 100 \%,$$

де $\text{АТ}_{\text{ред}}$ — редуковане значення артеріального тиску.

$$ХО = \text{АТ}_{\text{ред}} \times ЧСС,$$

де $ХО$ — хвилинний об'єм.

Статистична обробка даних. Аналіз даних здійснювався за допомогою пакета статистичних програм R 4.2.1. Для оцінки вірогідності результатів використовували методи: оцінка нормального розподілу Вальда, t-критерій Стьюдента для порівняння середніх значень між групами, дисперсійний аналіз ANOVA для багатфакторного аналізу, кореляційний аналіз Пірсона для виявлення взаємозв'язків між параметрами. Критичний рівень значущості $p < 0,05$.

Етичні аспекти. Усі процедури дослідження відповідали етичним стандартам, затвердженим локальним етичним комітетом. Жінки отримували повну інформацію про мету та методи дослідження, а також підписували інформовану згоду. Дослідження не передбачало інвазивних втручань і забезпечувало повну конфіденційність даних.

Результати

У вагітних жінок, які змушені були переїхати з регіонів активних бойових дій, спостерігаються значні порушення вегетативного гомеостазу, що охоплюють як симпатичний, так і парасимпатичний відділи ВНС. Ці зміни значно вищі порівняно з жінками контрольної групи зі Львова (імовірно, через сильний стрес та різку зміну умов життя).

Проведене дослідження було спрямоване на визначення особливостей вегетативного гомеостазу у вагітних жінок під час воєнного стану в Україні. У ньому взяли участь три групи вагітних: перша ($n = 333$) — жінки, які переїхали з областей, де відбувалися активні бойові дії; друга ($n = 333$) — жінки, котрі також змінили місце проживання, але прибули з менш небезпечних зон; третя ($n = 334$) — контрольна група, яка проживала у Львові й не зазнавала вимушеного переселення.

Аналіз стану симпатичного відділу ВНС, проведений методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна, засвідчив вірогідну ($p < 0,05$) різницю між результатами обстежених жінок з різних груп. У першій групі відзначені найвищі показники порушень: 21,0 % жінок мали зменшення маси тіла (схуднення), 30,0 % — блідість шкіри, 30,0 % — знижену саливацію, 30,0 % — підвищений артеріальний тиск, 30,0 % — тахікардію. У другій групі також зафіксовано суттєві зміни, однак вони виявилися дещо нижчими: 15,6 % мали схуднення, 24,9 % — блідість шкіри, 30,0 % — зниження саливації, 30,0 % — підвищений АТ, 24,9 % — тахікардію. У контрольній групі такі симпто-

ми реєструвалися значно рідше: схуднення було виявлено у 6,3 % жінок, блідість шкіри — у 12,0 %, знижену саливацію — у 12,0 %, підвищений АТ — у 12,0 %, а тахікардію — у 8,1 %.

Подібна тенденція спостерігалася і при оцінюванні парасимпатичних проявів. У першій групі найчастіше фіксувалися: ожиріння (18,9 %), гіперемія шкіри (14,0 %), підвищений судинний рисунок (10,0 %), надмірне потовиділення (30,0 %), а також брадикардія (18,9 %) і понижений АТ (21,0 %). У жінок другої групи показники теж були підвищеними, проте нижчими, ніж у першій (зокрема, ожиріння виявлялося у 9,3 %, підвищене потовиділення — у 30,0 %, брадикардія — у 9,3 %). У контрольній групі ці ознаки реєструвалися вкрай рідко (ожиріння — 3,6 %, підвищене потовиділення — 12,0 %, брадикардія — 3,6 %). Усі порівняння засвідчили істотну різницю ($p < 0,05$) між першою групою і контрольною, а також між другою групою і контрольною.

Отримані результати доводять, що інтенсивне психоемоційне навантаження, пов'язане з переїздом у період воєнного стану, суттєво впливає на вегетативну регуляцію. У жінок, які виїхали з регіонів активних бойових дій, показники порушень як у симпатичному, так і в парасимпатичному відділах ВНС виявилися найвищими серед усіх груп. Другу групу також характеризувало підвищене поширення цих порушень, хоча й у дещо менших масштабах, тоді як у контрольній групі зі Львова такі зміни фіксувалися найрідше. Усе це свідчить про те, що стресові фактори та різка зміна умов життя відіграють ключову роль у формуванні вегетативних дисфункцій у вагітних, котрі змушені були залишити зону активних бойових дій. Для поліпшення перебігу вагітності та профілактики можливих ускладнень доцільно зважати на вплив стресу на вегетативний гомеостаз і забезпечувати відповідну медико-психологічну підтримку таких жінок.

Згідно з отриманими результатами оцінки вегетативного тону у жінок із СДВНС за кардіальним типом (табл. 1), виявлено значні відмінності у співвідношенні симпатичних і парасимпатичних проявів між показниками у жінок трьох груп.

У жінок першої групи спостерігалася переважання симпатичних проявів. Середня сума балів симпатичних проявів становила $66,70 \pm 5,19$ ($p < 0,05$), що відповідає 55,61 % (57,17–60,52), тоді як парасимпатичні прояви були на нижчому рівні — $47,73 \pm 5,03$ ($p < 0,05$), що

Таблиця 1. Показники вегетативного тону у обстежених жінок із соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за кардіальним типом, визначені методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна

Група обстежених жінок	Середня сума балів симпатичних проявів, абс.ч.	Середнє значення симпатичних проявів, %	Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс.ч.	Середнє значення парасимпатичних проявів, %	Середня загальна сума балів симптомів досліджуваних систем, абс.ч.
Перша ($n = 20$)	$66,70 \pm 5,19^*$	55,61 (57,17–60,52)	$47,73 \pm 5,03^*$	47,73 (45,03–48,22)	$114,43 \pm 7,32^*$
Друга ($n = 30$)	$70,34 \pm 6,89^{**}$	61,62 (60,63–63,26)	$49,42 \pm 5,03^{**}$	49,42 (37,93–40,97)	$119,76 \pm 8,69^{**}$
Третя ($n = 7$)	$47,28 \pm 3,52$	41,69 (40,17–43,52)	$65,62 \pm 5,80$	65,62 (52,93–60,34)	$112,90 \pm 6,79$

Примітки: * — різниця вірогідна між показниками, виявленими у першій і третій групах ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна між показниками, виявленими у другій і третій групах ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Вегетативні показники в обстежених жінок із соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за кардіальним типом

Група обстежених жінок	Середнє значення систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	Середнє значення діастолічного артеріального тиску, мм рт.ст.	Середнє значення частоти серцевих скорочень, уд/хв	Середнє значення вегетативного індексу Кердо	Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв
Перша (n = 20)	121,45 ± 12,15*	85,04 ± 8,58*	84,34 ± 7,75*	2,51 ± 0,36*	3057,53 ± 309,62*
Друга (n = 30)	125,93 ± 13,79**	89,81 ± 9,15**	86,95 ± 8,45**	5,07 ± 0,65**	3017,08 ± 318,96**
Третя (n = 7)	132,54 ± 14,97	97,47 ± 9,74	95,25 ± 9,52	2,53 ± 0,38	3136,42 ± 322,89

Примітки: * — різниця вірогідна між показниками, виявленими у першій і третій групах ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна між показниками, виявленими у другій і третій групах ($p < 0,05$).

відповідає 47,73 % (45,03–48,22). Загальна сума балів становила $114,43 \pm 7,32$ ($p < 0,05$), що свідчить про домінування симпатичної активності у жінок цієї групи.

У жінок другої групи спостерігалось ще більше переважання симпатичних проявів. Середня сума балів симпатичних проявів становила $70,34 \pm 6,89$ ($p < 0,05$), що відповідає 61,62 % (60,63–63,26), тоді як парасимпатичні прояви становили $49,42 \pm 5,03$ ($p < 0,05$), що відповідає 49,42 % (37,93–40,97). Загальна сума балів у жінок цієї групи була найвищою — $119,76 \pm 8,69$ ($p < 0,05$), що свідчить про значне порушення балансу вегетативної системи.

У жінок третьої групи виявлено зворотний стан ВНС — переважання парасимпатичних проявів. Середня сума балів симпатичних проявів у жінок цієї групи становила $47,28 \pm 3,52$, або 41,69 % (40,17–43,52), тоді як парасимпатичні прояви були значно вищими — $65,62 \pm 5,80$, що відповідає 65,62 % (52,93–60,34). Загальна сума балів у контрольній групі була найнижчою — $112,90 \pm 6,79$, що свідчить про більшу стабільність вегетативного тону.

Середнє значення систолічного артеріального тиску у жінок першої групи (табл. 2) становило $121,45 \pm 12,15$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), що є нижчим порівняно з іншими групами. У жінок другої групи цей показник був трохи вищим і становив $125,93 \pm 13,79$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Найвищі значення були зафіксовані у жінок третьої, контрольної групи — $132,54 \pm 14,97$ мм рт.ст.

Діастолічний АТ також демонстрував подібну тенденцію: у жінок першої групи він становив $85,04 \pm 8,58$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), другої групи — $89,81 \pm 9,15$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а третьої групи — $97,47 \pm 9,74$ мм рт.ст.

Середній показник ЧСС був найнижчим у жінок першої групи і становив $84,34 \pm 7,75$ уд/хв ($p < 0,05$). У жінок другої групи він був трохи вищим — $86,95 \pm 8,45$ уд/хв ($p < 0,05$), а у жінок третьої групи досягав найвищого рівня — $95,25 \pm 9,52$ уд/хв.

Показники вегетативного індексу Кердо змінювалися між групами. У жінок першої групи — $2,51 \pm 0,36$ ($p < 0,05$), що свідчить про менш виражені симпатичні реакції порівняно з жінками із другої групи, у яких індекс становив $5,07 \pm 0,65$ ($p < 0,05$). У жінок третьої групи цей показник був близьким до першої групи — $2,53 \pm 0,38$.

У жінок першої групи середнє значення хвилинного об'єму крові становило $3057,53 \pm 309,62$ мл/хв ($p < 0,05$), у жінок другої групи цей показник був дещо нижчим і становив $3017,08 \pm 318,96$ мл/хв ($p < 0,05$). Найвищий

середній хвилинний об'єм крові був зафіксований у жінок третьої групи — $3136,42 \pm 322,89$ мл/хв.

Обговорення

Отримані результати дослідження підтверджують значний вплив військових дій та вимушеного переселення на функціональний стан ВНС вагітних жінок. Інтенсивне психоемоційне навантаження, пов'язане з переїздом у період воєнного стану, суттєво впливає на вегетативну регуляцію. У жінок, які виїхали з регіонів активних бойових дій, показники порушень як у симпатичному, так і в парасимпатичному відділах ВНС виявилися найвищими серед усіх груп.

Найвищий рівень порушень вегетативного гомеостазу спостерігався у жінок, які переїхали з регіонів активних бойових дій. У цій групі відзначалося домінування симпатичної активності, що проявлялося високими показниками тахікардії, підвищеного артеріального тиску, зниженням салівації та схудненням. Ці прояви можуть свідчити про гіперактивність симпатичної нервової системи внаслідок тривалого стресового впливу.

Жінки, які переселилися з відносно безпечних регіонів України (друга група), також демонстрували порушення вегетативної регуляції, однак менш виражені, ніж у першій групі. У них також спостерігалось підвищення активності симпатичної нервової системи, проте меншою мірою, що можна пояснити меншим рівнем стресу, пов'язаного з переїздом.

Контрольна група (третья група) мала найнижчі показники порушень ВНС, що свідчить про стабільніші фізіологічні процеси за відсутності факторів, які спричиняють хронічний стрес. У цій групі спостерігалось відносно домінування парасимпатичної активності, що є характерною ознакою фізіологічного стану вагітних у нормальних умовах.

Отримані дані підтверджують, що тривалий стрес та різка зміна умов життя мають суттєвий вплив на функціонування ВНС вагітних жінок. Це узгоджується з результатами інших досліджень [22, 23], які демонструють негативний вплив хронічного стресу на здоров'я матері та плода, підвищений ризик гіпертензивних розладів вагітності й інших ускладнень.

Висновки

Вимушене переселення під час військових дій негативно впливає на стан вегетативної нервової системи вагітних жінок. Найвищий рівень порушень спостерігається у жінок, які переїхали з регіонів активних бойових дій.

У вагітних переселенок із регіонів активних бойових дій відзначається домінування симпатичної активності, що проявляється тахікардією, підвищеним артеріальним тиском, гіперактивністю судинної регуляції та зниженням парасимпатичних функцій.

У жінок, які переїхали з інших регіонів України, що не зазнали бойових дій, порушення вегетативного балансу також наявні, але менш виражені, ніж у першій групі.

Контрольна група вагітних жінок, які не зазнали вимушеного переселення, демонструє більш стабільний вегетативний гомеостаз із відносним домінуванням парасимпатичних механізмів регуляції.

Отримані результати підтверджують необхідність розробки спеціальних медико-психологічних програм підтримки вагітних переселенок для запобігання негативним наслідкам тривалого стресу та порушень вегетативної регуляції.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження виконувалося у межах сумісної науково-дослідної роботи Львівського перинатального центру і Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Зовнішні гранти до фінансування цього дослідження не залучалися.

Список літератури

- Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:407-418. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8. PMID: 31277865.
- Sharifi-Heris Z, Yang Z, Rahmani AM, Fortier MA, Sharifiheris H, Bender M. Phenotyping the autonomic nervous system in pregnancy using remote sensors: potential for complication prediction. *Front Physiol*. 2023 Nov 21;14:1293946. doi: 10.3389/fphys.2023.1293946. PMID: 38074317; PMCID: PMC10702512.
- Jiang W, Lu Z, Yuan Y. Special issue for psychosomatic medicine. *Gen Psychiatr*. 2022 Nov 16;35(5):e100961. doi: 10.1136/gpsych-2022-100961. PMID: 36506888; PMCID: PMC9676998.
- Rafanelli M, Walsh K, Hamdan MH, Buyan-Dent L. Autonomic dysfunction: Diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:123-137. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00008-X. PMID: 31753129.
- Jovanović M, Stevanović B, Pajović V, Tasić T, Lozić M, Đukić L, Kosić M, et al. Vasopressin and cardiovascular autonomic adjustment in chronic hypertensive pregnancy. *Hypertens Res*. 2024;47(9):2393-404. DOI: 10.1038/s41440-024-01769-6.
- Jurczyk M, Dyląg KA, Skowron K, Gil K. Prenatal alcohol exposure and autonomic nervous system dysfunction: A review article. *Folia Med Cracov*. 2019;59(3):15-21. doi: 10.24425/fmc.2019.131132. PMID: 31891356.
- Krzeczowski JE, Hall M, Saint-Amour D, Oulhote Y, McGuckin T, Goodman CV, Green R, et al. Prenatal fluoride exposure, offspring visual acuity and autonomic nervous system function in 6-month-old infants. *Environ Int*. 2024 Jan;183:108336. doi: 10.1016/j.envint.2023.108336. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38064923; PMCID: PMC10981044.
- Mercado L, Escalona-Vargas D, Blossom S, Siegel ER, Whittington JR, Preissl H, Walden K, Eswaran H. The effect of maternal pregestational diabetes on fetal autonomic nervous system. *Physiol Rep*. 2023 May;11(9):e15680. doi: 10.14814/phy2.15680. PMID: 37144450; PMCID: PMC10161040.
- Mulkey SB, Kota S, Swisher CB, Hitchings L, Metzler M, Wang Y, Maxwell GL, et al. Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants. *Early Hum Dev*. 2018 Aug;123:11-16. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.07.003. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30025221; PMCID: PMC6136650.
- Recher M, Garabedian C, Aubry E, Sharma D, Butruille L, Storme L, De Jonckheere J. Opioid effect on the autonomic nervous system in a fetal sheep model. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jul;304(1):73-80. doi: 10.1007/s00404-020-05917-4. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389095.
- Schlatterer SD, du Plessis AJ. Exposures influencing the developing central autonomic nervous system. *Birth Defects Res*. 2021 Jul 1;113(11):845-863. doi: 10.1002/bdr2.1847. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33270364.
- Singh Solorzano C, Grano C. Predicting postpartum depressive symptoms by evaluating self-report autonomic nervous system reactivity during pregnancy. *J Psychosom Res*. 2023 Nov;174:111484. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111484. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37690332.
- Rizzo A, Bruno A, Torre G, Mento C, Pandolfo G, Cedro C, Laganà AS, et al. Subthreshold psychiatric symptoms as potential predictors of postpartum depression. *Health Care Women Int*. 2022 Jan-Mar;43(1-3):129-141. doi: 10.1080/07399332.2021.1963730. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652261.
- Spradley FT. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy and pre-eclampsia. *J Hypertens*. 2019 Mar;37(3):476-487. doi: 10.1097/HJH.0000000000001901. PMID: 30160658; PMCID: PMC6355368.
- Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, Hoyer D, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Oct;117:26-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28757456.
- Vidigal GP, Gonzaga LA, Porto AA, Garner DM, Cardoso VF, Valenti VE. A systematic review to investigate whether birth weight affects the autonomic nervous system in adulthood. *Rev Paul Pediatr*. 2023 Nov 3;42:e2023002. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023002. PMID: 37937677; PMCID: PMC10627483.
- Vrijkotte TGM, Smeets J, de Rooij SR, Bosch JA. Maternal long-chain polyunsaturated fatty acid status during early pregnancy: Association with child behavioral problems and the role of autonomic nervous system activity. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):3338-3345. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.002. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33218766.
- Weiss SJ, Cooper B, Leung C. Exposure to prenatal stressors and infant autonomic nervous system regulation of stress. *Stress*. 2024 Jan;27(1):2327328. doi: 10.1080/10253890.2024.2327328. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38497496; PMCID: PMC11144651.
- Chauhan A, Potdar J. Maternal Mental Health During Pregnancy: A Critical Review. *Cureus*. 2022 Oct 25;14(10):e30656. doi: 10.7759/cureus.30656. PMID: 36426343; PMCID: PMC9681705.
- Giouleka S, Tsiona E, Kapetanios G, Zerva C, Papazisis G, Mamopoulos A, Dagklis T, Tsakiridis I. Mental Health Disorders in Pregnancy and the Puerperium: A Comprehensive Review of Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2025

Apr;80(4):249-268. doi: 10.1097/OGX.0000000000001384. PMID: 40235066.

21. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2025;32(2):203-209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.

22. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-Traumatic Stress Disorder, Metabolic Syndrome, Diabetic Distress, and Vitamin B1/Benfotiamine. *International Neurological Journal*. 2025;21(1):96-107. doi: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.

Отримано/Received 30.05.2025

Рецензовано/Revised 31.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2025 ■

Information about author

Mariia Malachynska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: malachynska@ukr.net; Director of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2895-3666>

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

Information about funding. The study was carried out within the framework of joint research work of the Lviv Perinatal Center and the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky. External grants were not involved in the financing of this study.

M.Y. Malachynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine

Impact of forced migration due to armed conflict on the autonomic nervous system in pregnant women in Ukraine

Abstract. Background. The autonomic nervous system (ANS) plays a key role in maintaining homeostasis of the body, especially during pregnancy. Dysfunctions of the ANS can have a significant impact on the course of pregnancy and the postpartum period, in particular contributing to the development of depressive disorders. Aim: to assess the impact of forced migration due to armed conflict on the functional status of the ANS in pregnant women in Ukraine via comparative analysis of three cohorts. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted in 2023–2024 in the Lviv region. A total of 1000 participants were divided into three groups: group 1 (n = 333): women displaced from high-intensity conflict areas; group 2 (n = 333): relocators from regions with minimal military activity; control group (n = 334): women with no relocation experience. The ANS assessment employed the adapted Wein autonomic symptom questionnaire and physiological measurements (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, cardiac output, Kérdö index). Statistical analysis was conducted in the R environ-

ment using Student's t-test, ANOVA, and Pearson correlation.

Results. Group 1 demonstrated a significant ($p < 0.05$) dominance of sympathetic activity: average sympathetic score was 66.7 ± 5.2 (55.6 %), parasympathetic — 47.7 ± 5.0 (47.7 %). Group 2 also showed elevated sympathetic symptoms (70.3 ± 6.9 ; 61.6 %) compared to controls (41.7 % sympathetic; 65.6 % parasympathetic). The control group maintained stable homeostasis with predominant parasympathetic tone. Physiological parameters confirmed higher rates of tachycardia and hypertension in displaced participants. **Conclusions.** Forced migration induced by armed conflict significantly disrupts the ANS balance in pregnant women, increasing sympathetic activity and the risk of pregnancy complications. Targeted medical and psychological interventions are needed to enhance adaptive autonomic regulation in this vulnerable population.

Keywords: autonomic nervous system; pregnancy; stress; forced migration; military conflict; sympathetic activity; parasympathetic activity; depression; psychoemotional stress; pregnant women

Сердюк А.В.¹, Могілевський С.Ю.², Зяблицев С.В.³¹ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

С-реактивний протеїн як можливий прогностичний фактор прогресування діабетичної ретинопатії

Резюме. Актуальність. Сучасні дані показують важливу роль С-реактивного протеїну (СРП) у виникненні та прогресуванні діабетичної ретинопатії (ДР), що спонукало вивчення можливості застосування його вмісту у сироватці крові як можливого фактора виникнення та прогресування ДР. **Мета:** встановити вміст СРП при різних стадіях ДР та можливість його використання як прогностичного фактора її прогресування. **Матеріали та методи.** Обстежено 136 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, яких розподілили на групи: перша — з непроліферативною ДР (НПДР, 60 очей), друга — з препроліферативною ДР (ППДР, 42 ока) та третя — з проліферативною ДР (ПДР, 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом двох років. У сироватці крові проводили визначення високочутливого СРП (вч-СРП) імуноферментним методом. Вміст вч-СРП виражали у мікрограмах/літр. Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія). **Результати.** У пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДР встановлено значне збільшення вмісту вч-СРП у сироватці крові порівняно з особами без ЦД. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 1,9 раза, при ППДР — у 3,2 раза, при ПДР — у 4,9 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Вибір оптимальних порогів багатокласової класифікації методом One-vs-All з побудовою ROC-кривих визначив межові рівні вч-СРП при різних стадіях ДР. Значення, менші за 1977 мкг/л, були характерні для контрольної групи. У пацієнтів з НПДР значення становили від 1978 до 3683,5 мкг/л, при ППДР — від 3683,6 до 5523 мкг/л і при ПДР — більше 5523 мкг/л. Вміст вч-СРП прямо корелював з глікемією натще ($r = 0,194$), центральними товщиною ($r = 0,517$) та об'ємом сітківки ($r = 0,486$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,774$), загальною холестерину ($r = 0,385$), ліпопротеїнів високої ($r = 0,260$), низької ($r = 0,361$) та дуже низької щільності ($r = 0,493$), а також тригліцеридів ($r = 0,374$). Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 2,3 раза на кожні 1000 мкг/л збільшення вмісту в крові вч-СРП ($p < 0,001$; ВШ = 2,33; 95% ВІ 1,74–3,14). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу AUC = 0,84 (95% ВІ 0,77–0,90), чутливість моделі становила 69,6 % (95% ВІ 60,7–81,8), специфічність — 91,2 % (95% ВІ 83,7–97,4%). **Висновки.** Отримані результати обґрунтовують можливість застосування показника С-реактивного протеїну як високоінформативного біомаркера для діагностики стадії ДР та прогнозу її прогресування. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; прогноз; моделювання; високочутливий С-реактивний протеїн; біомаркери

Абревіатури

ВІ — вірогідний інтервал; ВШ — відношення шансів; вч-СРП — високочутливий С-реактивний протеїн; ДР — діабетична ретинопатія; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛПДНЩ — ліпопротеїни дуже низької щільності; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; НПДР — непроліферативна діабетична ретинопатія; ОКТ — оптична когерентна томогра-

фія; ПДР — проліферативна діабетична ретинопатія; ППДР — препроліферативна діабетична ретинопатія; СРП — С-реактивний протеїн; ЦД — цукровий діабет; ЦОС — центральний об'єм сітківки; ЦТС — центральна товщина сітківки; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); HbA1c — глікований гемоглобін; Q1–QIII — міжквартильний інтервал; Me — медіана; p — критерій статистичної значущості.

Вступ

Сучасна концепція прецизійної медицини включає точний прогноз із застосуванням біомаркерів та математичних моделей, що базуються на поглибленому вивченні епідеміологічних, клінічних та патогенетичних показників [1, 2].

Ризик прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД) залежить від багатьох системних та очних факторів, серед яких — вік, чоловіча стать, тривалість захворювання, діабетична нейро- та нефропатія, рівень у крові глюкози натще, загального холестерину, тригліцеридів та глікованого гемоглобіну (HbA1c) [3, 4].

Значно підвищені рівні запальних біомаркерів сироватки крові свідчать про важливу роль запалення в патогенезі ДР [5]. Циркулюючі біомаркери можуть слугувати діагностичними та терапевтичними предикторами для моніторингу початку та прогресування ДР. Так, для С-реактивного протеїну (СРП) та прозапальних цитокінів виявлена позитивна кореляція з тяжкістю ДР [5].

СРП — це білок гострої фази запалення, який синтезується гепатоцитами у відповідь на прозапальні цитокіни [6]. СРП зв'язується з фосфохоліном на поверхні мікроорганізмів та пошкоджених клітин, що полегшує їх фагоцитоз макрофагами, посилює запальний каскад і залучає нейтрофіли до ураженої ділянки [7]. Традиційно його вміст у крові використовується як маркер інфекції та патології серцево-судинної системи, проте зараз з'являється все більше доказів того, що СРП відіграє важливу роль у регуляції вроджених та адаптивних реакцій імунної системи, включаючи шлях комплементу, апоптоз, фагоцитоз, вивільнення оксиду азоту (NO) та вироблення цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини α (TNF- α) [8].

СРП вважається патологічним маркером запалення при зростанні концентрації вище 10 мг/л, при серцево-судинних та метаболічних захворюваннях діагностичне значення мають менші значення [9]. При рівні СРП нижче 1 мг/л ризик серцево-судинних захворювань вважається низьким, при рівні 1–3 мг/л — помірним, а при більших значеннях — високим.

Розрізнення рівнів СРП нижче 10 мг/л пов'язане з впровадженням високочутливих тестів, придатних для визначення низьких концентрацій. Ці тести також відомі за загальною назвою «високочутливий СРП (вч-СРП)».

Систематичний огляд і метааналіз 22 досліджень із загальною кількістю учасників 3979 осіб показав, що вміст вч-СРП в крові пацієнтів з ДР був вищим, ніж у контрольній групі [10]. Крім того, вміст вч-СРП у крові в групі проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) був вищим, ніж у групі з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР). З іншого боку, показано, що вч-СРП суттєво поступався іншим маркерам при діагностиці ранніх стадій ДР [11].

У когортному дослідженні із залученням 150 пацієнтів з ЦД 2-го типу було встановлено, що вміст вч-СРП разом із іншими факторами запалення, як-от TNF- α і васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), значно вищий у пацієнтів з діабетом та ретинопатією порівняно з пацієнтами з діабетом без ретинопатії [12]. За даними

одноцентрового ретроспективного когортного дослідження встановлено, що інсулінорезистентність (ІР) та вч-СРП пов'язані з метаболічними порушеннями у пацієнтів з ЦД 2-го типу [13]. Спостерігався значний позитивний зв'язок між поширеністю стеатогепатозу, метаболічного синдрому та альбумінурії з вмістом у крові вч-СРП. Отже, існує зв'язок між ІР, вч-СРП та метаболічними порушеннями при ЦД 2-го типу [13]. Показано, що базовий рівень вч-СРП у сироватці крові прогнозує не тільки мікросудинні ускладнення у пацієнтів з ЦД 2-го типу, але й ризик ішемічної хвороби серця [14].

Таким чином, наведені дані показують важливу роль такого запального маркера, як вч-СРП, у виникненні та прогресуванні ДР, що спонукало вивчення можливості застосування його вмісту у сироватці крові як можливо-го фактора виникнення та прогресування ДР.

Мета: встановити вміст С-реактивного протеїну на різних стадіях діабетичної ретинопатії та можливість його використання як прогностичного фактора її прогресування.

Матеріал та методи

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів відповідно до стадії ДР було розподілено на групи: перша — з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), друга — з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та третя — з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у першій групі 65 (59–72) років, у другій — 64,5 (59–71) року, у третій групі — 66 (61,75–71,25) років; різниця за критерієм Крускала — Уолліса незначуща ($p = 0,245$).

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження був отриманий дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим. Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Протягом двох років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам першої групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідності фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у другій та третій групі пацієнтів і включало лазерну коагуляцію (ПРЛК) та за необхідності фокальну лазерну коагуляцію. Анти-VEGF-терапія призначалася переважно у пацієнтів другої та третьої груп та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування включав 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів третьої групи, воно включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК, видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною

Таблиця 1. Вміст С-реактивного протеїну (мкг/л) у сироватці крові пацієнтів за групами (Me; QI–QIII)

Група пацієнтів				р
Контроль	Перша (НПДР)	Друга (ППДР)	Третя (ПДР)	
1517 (1112–1780,5) ^{1,2,3}	2882 (2212,5–3396) ^{0,2,3}	4818 (4292–5874) ^{0,1,3}	7461 (6335–8555) ^{0,1,2}	< 0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння — за критерієм Данна: ⁰ — відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$; ¹ — відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ² — відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ³ — відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$.

сумішшю C₃F₈ або силіконовою олією 5700 мПа залежно від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалося переважно у пацієнтів другої і третьої груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF-препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Відсутність прогресування ДР визначали у разі стабільності офтальмологічних показників, повільне прогресування визначали у разі погіршення деяких показників, а швидке прогресування — при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Усім пацієнтам були виконані загальноприйнятні офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP-3100 та цифровому фороптері HDR-7000 Huvitz; статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрі HRK-7000 Huvitz; тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000; кератопахіметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності — фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRC-NW7SF; за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об’єм сітківки (ЦОС, мм³). У сироватці крові проводили визначення вч-СРП імуноферментним методом (Monobind, США) із застосуванням плашкового фотометра STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США). Вміст вч-СРП виражали у мікрограмах/літр.

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [15]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для подання даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI–QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння — за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [16].

Для визначення межових порогів вмісту вч-СРП для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [17] з побудовою ROC-кривих [18]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена [16]. Для аналізу зв’язку з ризи-

ком прогресування ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [15]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC — Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною за статистично значущою відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

Результати

Аналіз отриманих даних показав значне та поступове збільшення вмісту вч-СРП у сироватці крові пацієнтів з різними стадіями ДР порівняно з контрольною групою (табл. 1). При НПДР він перевищував контрольний рівень у 1,9 раза, при ППДР — у 3,2 раза, при ПДР — у 4,9 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). При цьому міжгрупові різниці також були статистично значущими ($p < 0,05$), що вказувало на прогресивний характер збільшення вмісту протеїну залежно від стадії ДР.

Отримані результати показали чітке зростання медіан та міжквартильних інтервалів у групах пацієнтів, що обґрунтовувало можливість використання вмісту у крові вч-СРП як діагностичного маркера стадії ДР. Для вирішення цього завдання був здійснений вибір оптимальних порогів багатокласової класифікації методом One-vs-All [17] з побудовою ROC-кривих для 4 класів відповідно до груп дослідження [18] (рис. 1).

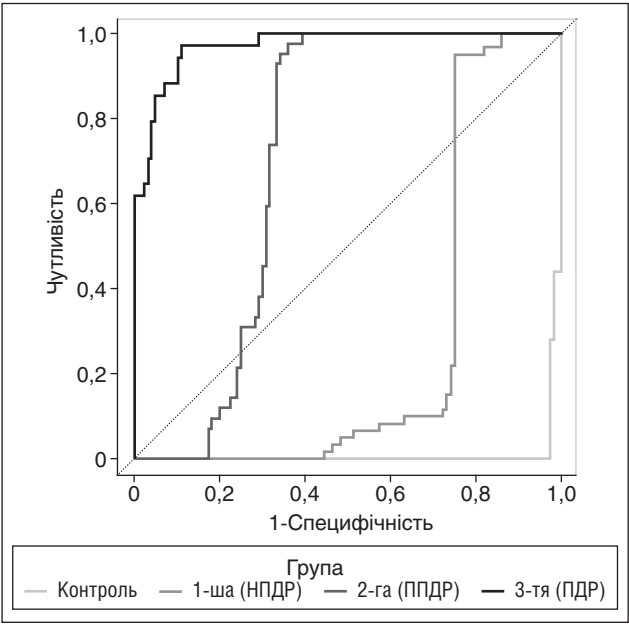


Рисунок 1. ROC-криві операційних характеристик моделей багатокласової класифікації за вмістом у крові вч-СРП за стадіями діабетичної ретинопатії

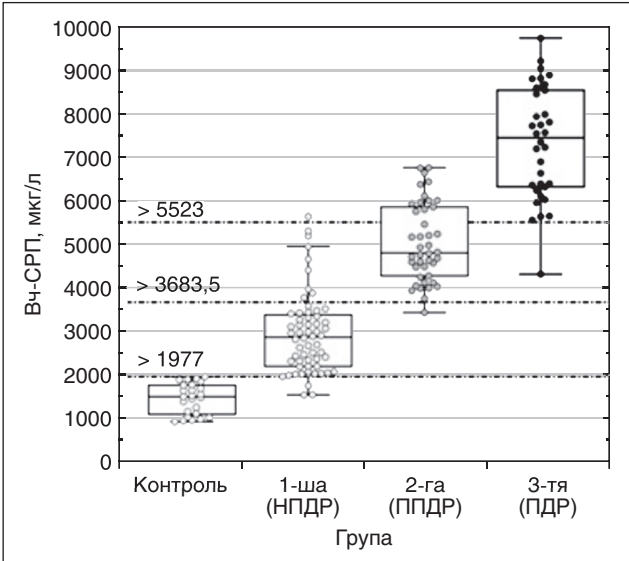


Рисунок 2. Діаграма вмісту С-реактивного протеїну у групах. Тоновані кружечки — вміст С-реактивного протеїну у пацієнтів різних груп; горизонтальні рисочки у прямокутниках — медіани (Me); у прямокутниках — значення I і III кватилів (Q_I–Q_{III}); вертикальні планки з рисками — мінімальні та максимальні значення; всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$; наведені межові значення вмісту С-реактивного протеїну при різних стадіях ДР

Таблиця 2. Розподіл кількості випадків по групах залежно від вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові та аналітичні характеристики прогнозу

Показник	Вміст С-реактивного протеїну, мкг/л			
	≤ 1977	1978–3683,5	3683,6–5523	> 5523
Група, n				
Контроль, 25	25	0	0	0
Перша (НПДР), 60	3	48	8	1
Друга (ППДР), 42	0	1	28	13
Третя (ПДР), 34	0	0	1	33
Прогностичні характеристики, %				
Чутливість	89,3	98,0	70,2	75,7
Специфічність	100	89,3	99,1	88,7
Точність прогнозу	89,3	98,0	70,2	75,7

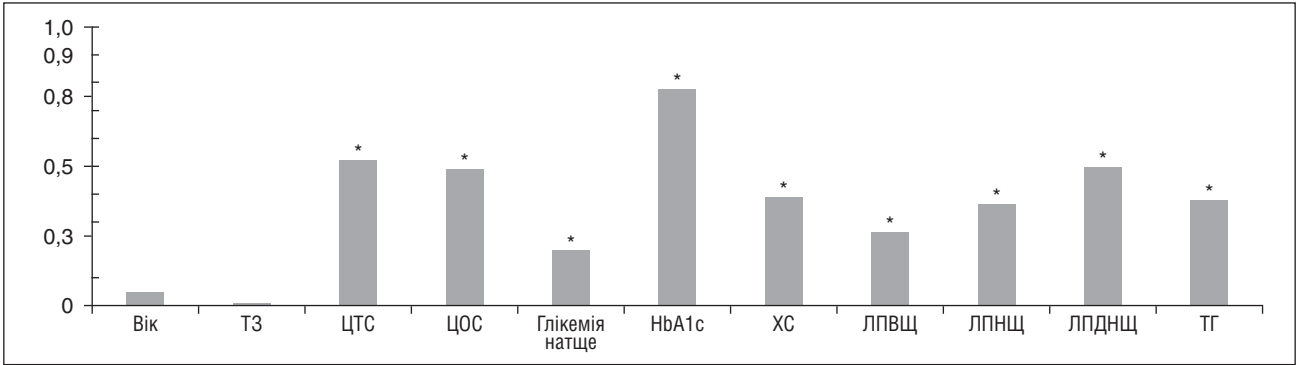


Рисунок 3. Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена вмісту у сироватці крові С-реактивного протеїну з віком (вік), тривалістю захворювання на діабет (ТЗ), центральними товщиною (ЦТС) та об'ємом сітківки (ЦОС), глікемією натще, вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ХС), ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ); * — $p < 0,05$

Таблиця 3. Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
вч-СРП, на кожні 1000 мкг/л	0,86 $\pm$ 0,15	< 0,001	2,33 (1,74–3,14)	0,84 (0,77–0,90)

Примітки: СРП — високочутливий С-реактивний протеїн; ВШ — відношення шансів; ВІ — вірогідний інтервал; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою).

$p = 0,002$), низької ($r = 0,361$; $p < 0,0001$) та дуже низької щільності ($r = 0,493$; $p < 0,0001$), а також тригліцеридів ($r = 0,374$; $p < 0,0001$). Максимальні значення були характерні для вмісту у крові HbA1c та ЦТС.

На наступному етапі дослідження було поставлене завдання з'ясування зв'язку вч-СРП з прогресуванням ДР протягом двох років спостереження. У нашому попередньому дослідженні на великій когорті пацієнтів (358 очей) було показано, що швидке прогресування через 2 роки спостереження було відмічене у 41,6 % пацієнтів, у решти — повільне прогресування або його відсутність [20]. Для вирішення цього завдання було використано метод побудови моделей логістичної регресії [15]. Результуюча змінна $Y = 0$ для пацієнтів, у яких через 2 роки було досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна $Y = 1$ для пацієнтів, у яких спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів). У табл. 3 наведено результати однофакторного аналізу.

Ризик прогресування ДР збільшувався у 2,3 раза на кожні 1000 мкг/л збільшення вмісту в крові вч-СРП ($p < 0,001$; ВШ = 2,33; 95% ВІ 1,74–3,14). На рис. 4 наведено криву операційних характеристик прогресування ДР через 2 роки спостереження за вмістом вч-СРП. Площа під кривою операційних характеристик прогнозу $AUC = 0,84$ (95% ВІ 0,77–0,90), що свідчило про сильний зв'язок вмісту вч-СРП з прогресуванням ДР. Чутливість моделі становила 69,6 % (95% ВІ 60,7–81,8%), специфічність — 91,2 % (95% ВІ 83,7–97,4).

Таким чином, можна встановити, що вміст у сироватці крові вч-СРП є прогностичним фактором ДР та її прогресування. Були розроблені межові діапазони вмісту протеїну у крові для різних стадій ДР та встановлений ризик її прогресування протягом двох років спостереження.

Обговорення

У нашому попередньому дослідженні було показано, що з прогресуванням ДР найбільшою мірою були пов'язані показники вмісту в крові глікованого гемоглобіну, центральні товщина та об'єм сітківки [19]. Крім того, мали значення вік та вміст у крові ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. Під час пошуку значущих біомаркерів розвитку та прогресування ДР нами був досліджений вміст у сироватці крові вч-СРП.

В аналогічному дослідженні було встановлено, що середнє значення вч-СРП серед осіб з діабетом становило $4,06 \pm 2,59$ мг/л (у контролі — $0,93 \pm 0,81$ мг/л, $p < 0,0001$) [21]. Виявлена позитивна лінійна кореляція з тривалістю діабету та вмістом HbA1c. У нашому дослідженні також встановлено суттєве збільшення вмісту вч-СРП, ступінь якого збільшувався за стадіями ДР, та кореляцію з HbA1c.

Тісний зв'язок вч-СРП з порушенням ліпідного обміну підтверджено при побудові багатовимірної логістичної регресійної моделі, яка на підставі розрахунку співвідношення вч-СРП/ліпопротеїни високої щільності прогнозувала виникнення ДР (ВШ 3,176, 95% ВІ 1,28–7,877, $p = 0,013$) [22]. У нашому дослідженні також показані тісні кореляції вч-СРП із показниками ліпідного обміну.

Моделі побудови дерева класифікації та регресії (CART) показала, що ймовірність ДР суттєво збільшувалася при вмісті СРП більше 10,11 мг/л [23]. Визначення межових значень рутинних маркерів біохімічного аналізу сироватки крові, таких як креатинін, кортизол та СРП, є потенційно корисним для попередньої оцінки тяжкості ДР у клініці.

У когортному дослідженні було встановлено вищі рівні вч-СРП, а також TNF- α і NO серед пацієнтів з ДР [24]. Модель поліноміальної логістичної регресії показала, що TNF- α та NO можуть передбачити наявність, але не тяжкість ретинопатії з урахуванням вч-СРП, HbA1c, загального холестерину та його фрак-

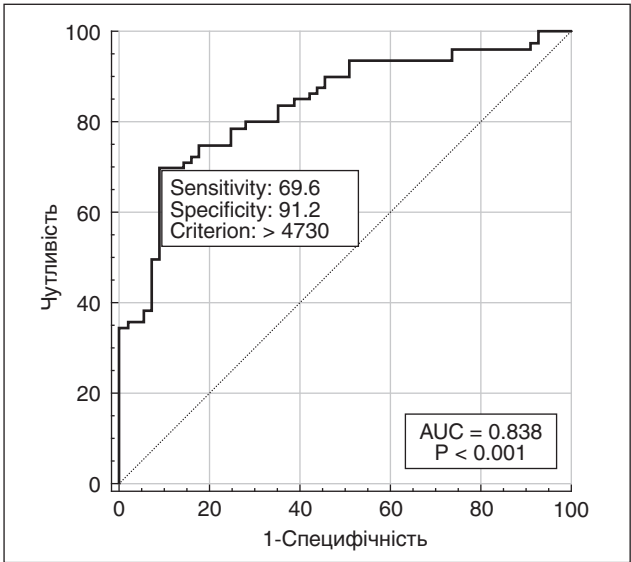


Рисунок 4. ROC-крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії: Sensitivity — чутливість отриманої моделі; Specificity — специфічність отриманої моделі; Criterion — розрахований критерій Y моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); p — критерій статистичної значущості

цій, тригліцеридів, індексу маси тіла та віку. З іншого боку, збільшення вмісту у крові вч-СРП корелювало з рівнями сироваткової матричної металопротеїнази (ММР-2) і β 2-мікроглобуліну [25], а також сечової кислоти, VEGF та цистатину С [26]. Усі маркери були вищими при ПДР порівняно з НПДР та мали зв'язок з прогресуванням ДР.

Особливо цікавим виглядає встановлений міцний зв'язок збільшення вч-СРП із збільшенням прозапальних цитокінів і VEGF, особливо при ПДР, що показує важливість запалення та ангіогенних факторів у прогресуванні як НПДР, так і ПДР при ЦД 2-го типу [27, 28]. У великому когортному дослідженні показана лінійна кореляція вч-СРП з HbA1c ($r = 0,38$), рівнем глюкози в плазмі натще ($r = 0,40$), тригліцеридами ($r = 0,20$), ЛПНЩ ($r = 0,12$) та ЛПВЩ ($r = -0,12$) [29]. Межові значення рівнів вч-СРП для прогнозування хронічних судинних ускладнень ЦД 2-го типу становили 2,10–2,89 мг/л.

У популяційному пекинському дослідженні зору була показана висока специфічність вч-СРП щодо ДР, на відміну від інших очних захворювань, таких як глаукома, псевдоексfolіація, катаракта, оклюзія вен сітківки, центральна серозна хоріоїдопатія, вікова макулярна дегенерація [30].

Таким чином, приріст вмісту вч-СРП у крові при ДР тісно пов'язаний з показниками, що відбивають порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму при ЦД, активність запалення і ангіогенезу. Це теоретично обґрунтовує застосування цього показника як високоінформативного біомаркера для діагностики стадії ДР та прогнозу її прогресування.

Висновки

У пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДР встановлено значне збільшення вмісту вч-СРП у сироватці крові порівняно з особами без діабету. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 1,9 раза, при ППДР — у 3,2 раза, при ПДР — у 4,9 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь).

Вибір оптимальних порогів багатокласової класифікації методом One-vs-All з побудовою ROC-кривих визначив межові рівні вч-СРП при різних стадіях ДР. Значення, менші за 1977 мкг/л, були характерні для контрольної групи. У пацієнтів з НПДР значення становили від 1978 до 3683,5 мкг/л, при ППДР — від 3683,6 до 5523 мкг/л, при ПДР — більше 5523 мкг/л.

Вміст вч-СРП був прямо пов'язаний з глікемією натще ($r = 0,194$), центральними товщиною ($r = 0,517$) та об'ємом сітківки ($r = 0,486$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,774$), загального холестерину ($r = 0,385$), ліпопротеїнів високої ($r = 0,260$), низької ($r = 0,361$) та дуже низької щільності ($r = 0,493$), а також тригліцеридів ($r = 0,374$).

Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 2,3 раза на кожні 1000 мкг/л збільшення вмісту в крові вч-СРП ($p < 0,001$; ВШ = 2,33; 95% ВІ 1,74–3,14). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу AUC = 0,84 (95% ВІ 0,77–0,90), чутливість моделі становила 69,6 % (95% ВІ 60,7–81,8), специфічність — 91,2 % (95% ВІ 83,7–97,4).

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Схвалення до публікації. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Відмова від відповідальності. Автори підтверджують, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Інформована згода. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Внесок авторів. Сердюк А.В. — методологія, програмне забезпечення, формальний аналіз, дослідження, написання; Могілевський С.Ю. — концептуалізація, написання; Зябіцев С.В. — концептуалізація.

Список літератури

1. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(11):1867–1882. doi: 10.1007/s00125-022-05731-4.
2. Dai L, Wu L, Li H, et al. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. *Nat Commun*. 2021;12(1):3242. doi: 10.1038/s41467-021-23458-5.
3. Ghamdi AHA. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression; A systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242–247. doi: 10.2174/1573399815666190215120435.
4. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2024;2(12):26–30. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.377>.
5. Bhutia CU, Kaur P, Singh K, Kaur S. Evaluating peripheral blood inflammatory and metabolic biomarkers as predictors in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Jun;71(6):2521–2525. doi: 10.4103/IJO.IJO_345_23.
6. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
7. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 2013 May;56(1):131–42. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0.
8. Pohanka M. Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors (Basel)*. 2022 May 17;12(5):344. doi: 10.3390/bios12050344.
9. Mehta A, Blumenthal RS, Gluckman TJ, Feldman DI, Kohli P. High-sensitivity C-reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: To Measure or Not to Measure? *US Cardiol*. 2025 Mar 21;19:e06. doi: 10.15420/usc.2024.25. PMID: 40171210; PMCID: PMC11959579.
10. Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 4;10(12):e0144406. doi: 10.1371/journal.pone.0144406.

11. Gameil MA, Elsherbiny HA, Youssry IE, Gawad SA, Ara-fat AAE. Potential impact of epicardial fat thickness, pentraxin-3, and high-sensitive C-reactive protein on the risk of non-proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Metab Disord*. 2023 Feb 22;22(1):735–742. doi: 10.1007/s40200-023-01195-4.
12. Mathala N, Akula A, Hegde S, Bitra R, Sachedev V. Assessment of Circulating Biomarkers in Relation to Various Stages of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients — A Cross Sectional Study. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(4):402–409. doi: 10.2174/1573399815666190823155534.
13. Jeong Y, Lee BJ, Hur W, Lee M, Han SH. Associations of Insulin Resistance and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Metabolic Abnormalities in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Preliminary Study. *Metabolites*. 2024 Jun 30;14(7):371. doi: 10.3390/metabo14070371.
14. Aryan Z, Ghajar A, Faghihi-Kashani S, Afarideh M, Nahjavani M, Esteghamati A. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):287–295. doi: 10.1159/000488537.
15. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452–8. doi: 10.1038/bmt.2012.244. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23208313; PMCID: PMC3590441.
16. Pace-Looscos T, Gal J, Contu S, Schiappa R, Chamorey E, Culié D. StatiCAL: an interactive tool for statistical analysis of biomedical data and scientific valorization. *BMC Bioinformatics*. 2024 Jun 12;25(1):210. doi: 10.1186/s12859-024-05829-z. PMID: 38867185; PMCID: PMC11167775.
17. Ramírez J, Górriz JM, Ortiz A, Martínez-Murcia FJ, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Ensemble of random forests One vs. Rest classifiers for MCI and AD prediction using ANOVA cortical and subcortical feature selection and partial least squares. *J Neurosci Methods*. 2018 May 15;302:47–57. doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.12.005. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29242123.
18. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77. https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77.
19. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyblytsev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2024;(4):38–45. https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202443845.
20. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyblytsev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;7(20):491–498. [Ukrainian] https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447.
21. Gupta R, Pamecha H. To Study Relationship of Serum hsCRP with Type 2 Diabetes Mellitus, its Vascular Complications and Non-Diabetics — Case Control Study. *J Assoc Physicians India*. 2020 Aug;68(8):25–29. PMID: 32738836.
22. Zhang Y, Chen G, Wang W, Jing Y. C-reactive protein to high-density lipoprotein cholesterol ratio: an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Front Nutr*. 2025 Mar 4;12:1537707. doi: 10.3389/fnut.2025.1537707.
23. Tao T, Liu K, Yang L, et al. Predicting diabetic retinopathy based on biomarkers: Classification and regression tree models. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Apr;222:112091. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112091.
24. Khaloo P, Qahremani R, Rabizadeh S, et al. Nitric oxide and TNF- α are correlates of diabetic retinopathy independent of hs-CRP and HbA1c. *Endocrine*. 2020 Sep;69(3):536–541. doi: 10.1007/s12020-020-02353-x.
25. Shi X, Yang M, Jiang X, et al. Correlation of MMP-2, TIMP-1, β_2 -MG and hs-CRP with the progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2023 Apr 30;69(4):147–151. doi: 10.14715/cmb/2023.69.4.23.
26. Wei J, Zhang J, Shi Y, et al. Serum VEGF, high-sensitivity CRP, and cystatin-C assist in the diagnosis of type 2 diabetic retinopathy complicated with hyperuricemia. *Open Med (Wars)*. 2023 Dec 7;18(1):20230857. doi: 10.1515/med-2023-0857.
27. Nalini M, Raghavulu BV, Annapurna A, et al. Correlation of various serum biomarkers with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Nov;11(Suppl 1):S451–S454. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.034.
28. Tomić M, Vrabec R, Vidas Pauk S, et al. Systemic inflammation and dyslipidemia are associated with retinopathy in type 2 but not in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Oct;80(6):484–490. doi: 10.1080/00365513.2020.1789921.
29. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Sittithumcharee G, Jirawatnotai S. Association of serum high-sensitivity C-reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Apr — Jun;11(2):103–108. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.012.
30. Jonas JB, Wei WB, Xu L, Wang YX. Systemic inflammation and eye diseases. *The Beijing Eye Study*. *PLoS One*. 2018 Oct 3;13(10):e0204263. doi: 10.1371/journal.pone.0204263.

Отримано/Received 20.05.2025

Рецензовано/Revised 25.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2025

Information about authors

Anton Serdiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anton777serdyk@gmail.com, anton777serdyk@icloud.com; phone: +380 (96) 314-45-19; https://orcid.org/0000-0003-4909-8662

Sergiy Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; https://orcid.org/0000-0002-8744-3124

Serhii Zyblytsev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380 (50) 328-23-87; https://orcid.org/0000-0002-5309-3728

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. No sources of support.

Approval for publication. All authors analyzed the results and agreed on the final version of the manuscript.

Disclaimer. The authors confirm that the opinions expressed in the submitted article are their own and not the official positions of the institution or foundation.

Ethical norms. This work was conducted with human subjects. This study was approved by the local bioethics committee. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study did not involve animal experiments.

Informed consent. All patients gave informed consent to participate in the study.

Authors' contribution. A.V. Serdiuk — methodology, software, formal analysis, research, writing; S.Y. Mogilevskyy — conceptualization, writing; S.V. Zyblytsev — conceptualization.

A. V. Serdiuk¹, S. Yu. Mogilevskyy², S. V. Ziablitshev³

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

C-reactive protein as a possible diagnostic and prognostic factor of diabetic retinopathy

Abstract. Background. Current data show an important role of C-reactive protein (CRP) in the onset and progression of diabetic retinopathy (DR), which necessitated the study of using its serum content as a possible contributing factor. Aim of the study was to determine the content of CRP at different stages of DR and the possibility of using it as a prognostic factor of its progression. **Materials and methods.** 136 patients with type 2 diabetes mellitus were examined and divided into groups: first — with non-proliferative DR (NPDR; 60 eyes), second — with preproliferative DR (PPDR; 42 eyes) and third — with proliferative DR (PDR; 34 eyes). Patients were examined and treated for 2 years. Serum content (in $\mu\text{g/l}$) of high-sensitivity (hs) CRP was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. The analysis of the study results was performed in the EZR v.1.54 package (Austria). **Results.** Patients with type 2 diabetes and DR reported a significant increase in serum hs-CRP compared to individuals without diabetes. In NPDR, it exceeded the control level by 1.9 times, in PPDR — by 3.2 times, in PDR — by 4.9 times ($p < 0.001$ for all comparisons). The selection of optimal thresholds for multi-class classification by the One-vs-All method with the construction of receiver operating characteristic (ROC)

curves determined the cut-off levels of hs-CRP at different stages of DR. Values less than $1977 \mu\text{g/l}$ were characteristic of the control group. In patients with NPDR, the indicators ranged from 1978 to $3683.5 \mu\text{g/l}$, in PPDR — from 3683.6 to $5523 \mu\text{g/l}$, and in PDR, they were more than $5523 \mu\text{g/l}$. The content of hs-CRP directly correlated with fasting glycemia ($r = 0.194$), central retinal thickness ($r = 0.517$) and volume ($r = 0.486$), glycated hemoglobin ($r = 0.774$), total cholesterol ($r = 0.385$), high-density lipoprotein ($r = 0.260$), low-density lipoprotein ($r = 0.361$), and very low-density lipoprotein ($r = 0.493$), as well as triglycerides ($r = 0.374$). The risk of DR progression after 2 years of observation increased 2.3 times for every $1000 \mu\text{g/l}$ increase in the hs-CRP blood content ($p < 0.001$; odds ratio = 2.33; 95% confidence interval (CI) 1.74–3.14). The area under the ROC curve was 0.84 (95% CI 0.77–0.90), the sensitivity of the model was 69.6 % (95% CI 60.7–81.8), specificity — 91.2 % (95% CI 83.7–97.4). **Conclusions.** The results obtained justify the possibility of using C-reactive protein as a highly informative biomarker for diagnosing the stage of DR and predicting its progression.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; prognosis; modeling; high-sensitivity C-reactive protein; biomarkers

Cilostazol Плестазол



Лікування переміжної кульгавості

Профілактика рестенозів
при стентуванні

Профілактика рецидивів
перенесеного інсульту



Регістраційне посвідчення № UA/13437/01/01 та № UA/13438/01/01 з 11.01.2019
Інформація надана скорочено. Перед використанням ознайомтесь з повною інструкцією до препарату! З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

УДК 617.586:616.379-008.64-07/-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.5.2025.1594>

Пристапюк М., Трембовецька Ю., Чемо́данов П., Якимів Д.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Сучасні аспекти комплексного лікування пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи

Резюме. Актуальність. Нейроішемічна форма діабетичної стопи (ДС) характеризується поєднаним ураженням периферичних судин і нервів, що призводить до хронічних виразок, больового синдрому та високого ризику ампутацій. Пошук додаткових методів поліпшення периферичної перфузії є актуальним. Цилостазол — інгібітор фосфодієстерази III з вазодилатуючими й антиагрегантними властивостями — потенційно здатний поліпшувати мікроциркуляцію та перебіг нейропатії при цукровому діабеті (ЦД). **Мета:** оцінити клінічну ефективність додавання цилостазолу до стандартної терапії у пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи, зокрема вплив на больовий синдром, частоту ампутацій та ризик шлунково-кишкових кровотеч. **Матеріали та методи.** Проведено відкрите рандомізоване дослідження за участю 72 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та нейроішемічною формою ДС. Дослідна група (n = 38) додатково до стандартної антитромбоцитарної терапії отримувала цилостазол 100 мг/добу, контрольна група (n = 34) — лише стандартну терапію (ацетилсаліцилова кислота в поєднанні з клопідогрелем). Тривалість лікування — 6 місяців. Оцінювали інтенсивність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), частоту малих та великих ампутацій нижніх кінцівок, випадки шлунково-кишкових кровотеч. **Результати.** Додавання цилостазолу сприяло суттєвому полегшенню болю: вже через 2 місяці у 84,2 % пацієнтів основної групи інтенсивність болю зменшилася до ≤ 3 бали за ВАШ без потреби в додаткових анальгетиках, тоді як у контролі — лише у 11,76 % (p < 0,001). За 6 місяців частка пацієнтів, яким виконано малі ампутації, була значно нижчою у групі цилостазолу (7,89 проти 32,35 %, p = 0,018). Частота великих ампутацій не відрізнялася (приблизно 5 % в обох групах). Випадки шлунково-кишкових кровотеч були поодинокими (5,26 проти 5,88 %, p > 0,05). Значущих побічних ефектів терапії цилостазолом не виявлено. **Висновки.** У пацієнтів із нейроішемічною формою діабетичної стопи додавання цилостазолу до стандартної терапії вірогідно зменшує хронічний біль та потребу в малих ампутаціях, не підвищуючи ризику шлунково-кишкових кровотеч. Цилостазол можна розглядати як ефективний і відносно безпечний препарат у комплексному лікуванні діабетичної стопи.

Ключові слова: діабетична стопа; мікроциркуляція; ангіопротектор; антиагрегантна терапія; цукровий діабет; нейроішемія; ампутація; біль; Плестазол

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є однією з основних причин розвитку тяжких мікро- та макросудинних ускладнень. Одне з найтяжчих ускладнень — діабетична стопа (ДС), що визначається як ураження стопи у пацієнта з наявним або раніше діагнованим цукровим діабетом, яке включає один чи більше з таких факторів: периферична нейропатія, захворювання периферичних артерій, інфекція, виразка(-ки), нейро-

остеоартропатія, гангрена або ампутація [1, 2]. ДС часто призводить до інвалідизації, зниження якості життя та суттєвого підвищення вартості лікування [3]. За оцінками вчених, до 34 % пацієнтів з ЦД протягом життя мають виразки стопи, а кожні 20 секунд у світі відбувається ампутація нижньої кінцівки у хворого на ЦД [3].

Останніми роками з'являються дані про перспективність використання цилостазолу — інгібітора фосфодієстерази III з вазодилатуючими та антиагрегантними

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Пристапюк Максим Олександрович, кафедра хірургії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: maksym.prystupiu@gmail.com

For correspondence: Maksym Prystupiu, Department of Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: maksym.prystupiu@gmail.com

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

властивостями — у лікуванні ДС. Спочатку цилостазол зарекомендував себе як ефективний засіб для полегшення симптомів переміжної кульгавості, підвищення безболісної дистанції ходьби та поліпшення периферичного кровотоку у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок [4, 5]. Однак додатково були виявлені його потенційні ангіопротекторні та нейропротекторні ефекти у пацієнтів із ЦД. Зокрема, Kim та співавт. (2021) показали, що цилостазол сприяє відновленню ендотеліальної функції за умов гіперглікемії через активацію сигнального шляху AdipoR1/SIRT1/AMPK, який відіграє ключову роль у підтриманні мікроциркуляції [3]. Це підтверджує дані досліджень, де цилостазол запобіг прогресуванню дисфункції ендотелію та стимулював ангіогенез в умовах високої глікемії [6, 7, 10]. Дослідження Tsai та співавт. (2022) показало, що у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій додавання цилостазолу до стандартної антитромботичної терапії асоціюється зі зниженням ризику ампутацій кінцівки [12].

Клінічні настанови все більше звертають увагу на цилостазол як складову частину лікування захворювань периферичних артерій. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства судинної хірургії (ESVS), цилостазол може розглядатись як ефективний препарат для збільшення дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, яким не показане хірургічне втручання [15]. Американська асоціація серця/Американський коледж кардіології (AHA/ACC) також надає цилостазолу клас рекомендації І для полегшення симптомів у хворих на переміжну кульгавість (за відсутності протипоказань) [10]. У настановах Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF) згадується потенційна користь включення цилостазолу до мультимодальної терапії пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок при ЦД [2]. Отже, дослідження впливу цилостазолу на клінічні результати у хворих з нейроішемічною формою ДС є актуальним і перспективним напрямком, що може відкрити нові можливості для зменшення ускладнень та поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета: оцінити клінічну ефективність додавання цилостазолу до стандартної терапії у пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи, зокрема вплив на больовий синдром, частоту ампутацій та ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 72 пацієнти з ЦД2, ускладненим нейроішемічною формою ДС. Критерії включення: вік 40–75 років; підтверджений ЦД2; наявність периферичної діабетичної нейропатії з порушенням усіх видів чутливості у стопі та больовим синдромом; хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок II–III ступеня за Фонтейном. Пацієнтів рандомізовано на дві групи: дослідну ($n = 38$) та контрольну ($n = 34$). Обидві групи не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю ЦД, супутніми захворюваннями та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), що становив у середньому $7,4 \pm 0,3$ %. Контрольна група отримувала стандартну подвійну антиагрегантну терапію: ацетилсаліцилову кислоту 100 мг/добу та клопидогрель 75 мг/добу.

Дослідна група додатково отримувала цилостазол (в нашому дослідженні препарат Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод») у дозі 50 мг двічі на добу. З метою профілактики шлунково-кишкових ускладнень усі пацієнти обох груп отримували пантопразол 40 мг/добу. Всі пацієнти також отримували рекомендації щодо модифікації способу життя, зокрема щоденних піших прогулянок у зручному взутті тривалістю 45 хвилин. Тривалість спостереження становила 6 місяців з щомісячним клінічним оглядом. Оцінювали динаміку больового синдрому в нижніх кінцівках за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), потребу в додаткових анальгетиках, частоту виконання великих та малих ампутацій нижніх кінцівок, а також випадки шлунково-кишкових кровотеч (ШКК). Великою вважали ампутацію на рівні гомілки або вище, малою — ампутацію дистальніше гомілковостопного суглоба (пальці, передня чи середня частина стопи) [11]. Для оцінки вірогідності відмінностей частоти подій між групами застосовували критерій χ^2 (з розрахунком точного p), а для кількісних показників — t -критерій Стьюдента; значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати

На початку дослідження всі пацієнти скаржились на хронічний біль у стопах і гомілках, інтенсивність якого за ВАШ становила в середньому 5 ± 1 бал. Через 1 місяць терапії у дослідній групі 23 із 38 пацієнтів (60,25 %) відзначили зменшення болю на 2–3 бали без необхідності додаткових анальгетиків, тоді як у контрольній групі жоден пацієнт не відчув полегшення без знеболювальних. До кінця другого місяця спостереження частка пацієнтів зі зменшенням болю до 1–3 балів у дослідній групі зросла до 84,2 % (32 із 38), тоді як у контрольній групі лише 4 із 34 пацієнтів (11,76 %) досягли такого поліпшення ($p < 0,001$). Надалі ці показники залишалися стабільними до кінця шостого місяця спостереження: біль був значно полегшений у більшості (84,2 %) пацієнтів, що отримували цилостазол, на відміну від лише 11,76 % пацієнтів контрольної групи, у яких спостерігалось поліпшення (рис. 1). У контроль-

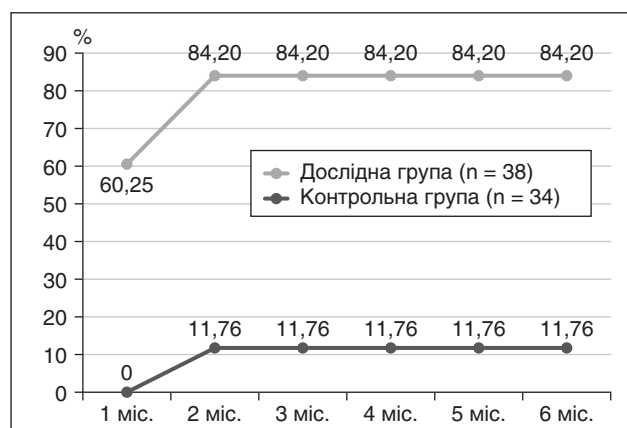


Рисунок 1. Динаміка зменшення болю (частка пацієнтів із рівнем болю ≤ 3 бали за ВАШ) протягом шести місяців спостереження в дослідній та контрольній групах, %

ній групі для полегшення симптомів більшість хворих потребувала періодичного прийому аналгетиків, тоді як у групі цилостазолу додаткові аналгетики практично не застосовувалися.

На рис. 1 показано, що з другого місяця терапії цилостазолом частка пацієнтів з полегшенням болю є стабільно вищою у дослідній групі, ніж у контрольній (різниця статистично вірогідна, $p < 0,001$).

За період спостереження потреба у великих ампутаціях була невисокою в обох групах. Загалом за 6 місяців спостереження частота великих ампутацій становила 2 випадки (5,26 %) у дослідній групі та 2 (5,88 %) у контрольній (різниця незначуща). Водночас щодо малих ампутацій (ампутації пальців чи частини стопи) відмінності між групами були суттєвими. У перший місяць у контрольній і дослідній групі виконано по 2 ампутації. Але на 2–3-му місяці кількість нових малих ампутацій у групі цилостазолу зменшилася до нуля, тоді як у контрольній продовжували проводитися оперативні втручання з приводу некретомій на рівні пальців і переднього відділу стопи. У підсумку сумарна частота малих ампутацій за весь період становила лише 3 випадки (7,89 % від кількості пацієнтів) у дослідній групі проти 11 випадків (32,35 %) у контрольній групі; ця різниця є статистично вірогідною ($p = 0,018$). На рис. 2 зіставлено частоту малих і великих ампутацій у двох групах: видно, що частка пацієнтів, які потребували малих ампутацій, у групі цилостазолу значно нижча, ніж у контрольній ($p < 0,05$), тоді як за великими ампутаціями різниця несуттєва.

Випадки ШКК протягом дослідження реєструвалися поодинокі і не відрізнялися між групами. Зокрема, за перші 2 місяці спостереження було зафіксовано по одному епізоду нетяжких ШКК в кожній групі (ймовірно, гастродуоденальна ерозія на тлі антикоагулянтної терапії), які успішно лікувалися консервативно. На 3–4-му місяці відзначено ще по одному епізоду ШКК у різних групах (1 випадок у дослідній групі на третьому місяці та 1 випадок у контрольній групі на четвертому місяці). Таким чином, загальна частота ШКК становила 2 випадки (5,26 %) у групі цилостазолу та 2 випадки (5,88 %) у контрольній групі, різниця між групами статистично незначуща ($p > 0,05$). Важливо, що всі ці ускладнення мали легкий або середній ступінь тяжкості і виникли на тлі нерегулярного прийому пацієнтами інгібітора протонної помпи. Додаткових серйозних побічних ефектів терапії (таких як головний біль, тахікардія чи набряки, характерні для цилостазолу) в жодній групі не відзначено.

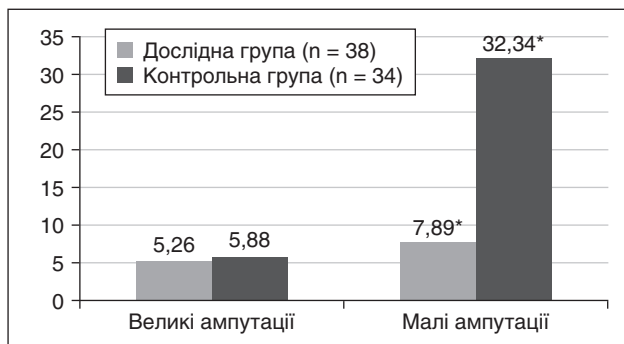


Рисунок 2. Частота ампутацій у дослідній та контрольній групах (за 6 місяців лікування), %
Примітка: * — статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$ для малих ампутацій).

У табл. 1 узагальнено ключові клінічні результати в обох групах за час спостереження. Як видно, додавання Плестазолу найбільш виражено вплинуло на частоту зменшення больового синдрому та на зниження потреби у малих ампутаціях, тоді як показники великих ампутацій і ШКК суттєво не відрізнялися між групами.

Обговорення

Результати дослідження продемонстрували, що додавання цилостазолу до стандартної терапії пацієнтів з нейроішемічною формою ДС поліпшує клінічний перебіг захворювання. Зокрема, застосування цилостазолу призвело до вірогідного зменшення інтенсивності хронічного болю в нижніх кінцівках. Уже протягом першого місяця 60,25 % хворих дослідної групи відзначили полегшення болю без потреби в аналгетиках, тоді як у контрольній групі такого ефекту не спостерігалось. На другому місяці перевага цилостазолу стала ще більш очевидною: біль зменшився до легкого (≤ 3 бали за ВАШ) у 84,2 % пацієнтів, що отримували цю терапію, порівняно з 11,76 % у контрольній групі ($p < 0,001$). Отримані дані узгоджуються з відомим ефектом цилостазолу щодо полегшення симптомів переміжної кульгавості та якості життя пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок.

За даними метааналізів, прийом цилостазолу асоціюється з підвищенням максимальної дистанції безбольової ходьби на 15 % порівняно з плацебо. Механізми цього ефекту пов'язані як з вазодилатацією та поліпшенням мікроциркуляції, так і з впливом на ендотелій та метаболічні процеси у тканинах. Зокрема, експериментальні роботи підтверджують, що цилостазол активує сигнальні шляхи, важливі для функції ендотелію

Таблиця 1. Клінічні результати у групах лікування (через 6 місяців), n (%)

Показник	Дослідна група (n = 38)	Контрольна група (n = 34)	p
Зменшення болю (за ВАШ ≤ 3 бали без аналгетиків)	32 (84,2)	4 (11,76)	$< 0,001$
Великі ампутації	2 (5,26)	2 (5,88)	n.s. ($p > 0,05$)
Малі ампутації	3 (7,89)	11 (32,35)	0,018
Шлунково-кишкові кровотечі	2 (5,26)	2 (5,88)	n.s. ($p > 0,05$)

Примітка: n.s. — відмінності статистично невірогідні.

(AMPK/SIRT1 та інші), завдяки чому запобігає ендотеліальній дисфункції в умовах гіперглікемії і сприяє неогенезу [7, 16, 18]. Крім того, деякі дані вказують, що цилостазол може позитивно впливати і на перебіг діабетичної нейропатії. Так, у досліджах на тваринах було показано поліпшення регенерації нервових волокон на тлі терапії цилостазолом, імовірно, за рахунок поліпшення кровопостачання нервової тканини та зниження окисного стресу [13, 14]. Це особливо актуально для нейроішемічної форми ДС, коли поєднуються як судинні, так і нейропатичні ураження.

Важливим клінічним ефектом нашого дослідження є значне зниження частоти малих ампутацій у групі пацієнтів, які отримували цилостазол. За 6 місяців спостереження у дослідній групі малі ампутації були потрібні лише 7,89 % пацієнтів, тоді як у контрольній групі майже третина хворих (32,35 %) перенесла оперативні втручання на пальцях або частині стопи ($p = 0,018$). Ця різниця є клінічно вагомою, адже малі ампутації часто передують більш масштабним втручанням і відображають прогресування уражень стопи. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень. Зокрема, нещодавно проведене багаторічне дослідження в Кореї (Cha та співавт., 2023) показало, що у пацієнтів з ЦД після ендovasкулярного лікування оклюзій артерій нижніх кінцівок застосування потрібної антитромботичної терапії (аспірин + клопидогрель + цилостазол) вірогідно зменшувало ризик малих ампутацій порівняно зі стандартною подвійною терапією (2,0 проти 6,3 % за 2 роки; $HR = 0,35$) [8]. В іншому метааналізі, що включав понад 3000 пацієнтів з периферичним атеросклерозом (більшість з критичною ішемією кінцівок), лікування цилостазолом вірогідно поліпшувало віддалені результати реваскуляризації: підвищувало показник виживання без ампутацій ($HR = 0,79$) та частку збережених кінцівок ($HR = 0,42$), знижувало частоту рестенозів та повторних втручань [5, 13, 14]. Хоча пряма екстраполяція цих даних на популяцію хворих з діабетичною стопою потребує обережності, наші результати підтверджують тенденцію: додаткова терапія цилостазолом сприяє кращій перфузії тканин нижніх кінцівок і швидшому загоєнню виразково-некротичних дефектів, що в підсумку зменшує потребу в ампутаціях.

Частота великих ампутацій у нашому дослідженні була низькою і не відрізнялася між групами (по 2 випадки в кожній). Це можна пояснити відносно не тривалим періодом спостереження (6 місяців) та тим, що пацієнтам за можливості своєчасно виконували реваскуляризацію або малі ампутації для профілактики прогресування захворювання. Цилостазол не впливав на необхідність великих ампутацій у такий короткий термін, що узгоджується з даними літератури: у згаданому дослідженні Cha і співавт. (2023) частота великих ампутацій (та повторних реваскуляризацій) була подібною між групами з цилостазолом і без нього [8]. Проте варто відзначити, що в дослідженнях з більшою тривалістю спостереження додаткова терапія цилостазолом асоціювалася з тенденцією до довгострокового збереження кінцівки. Можна припустити, що тривале застосування

цилостазолу у поєднанні з повноцінним хірургічним лікуванням здатне відтермінувати високі ампутації або запобігти їм у пацієнтів з критичною ішемією.

Безпека застосування цилостазолу в умовах комбінованої антитромбоцитарної терапії є ще одним важливим аспектом. Відомо, що цилостазол як інгібітор агрегації тромбоцитів загалом не підвищує ризик серйозних кровотеч настільки, як антикоагулянти або подвійна антитромботична терапія, оскільки його механізм дії відрізняється і він має також вазопротекторні ефекти [9, 14, 17]. У нашому дослідженні частота ШКК в обох групах була низькою, 5,26 та 5,88 %, різниці між групами не виявлено. Усі зафіксовані кровотечі були некритичними (легкого або середнього ступеня тяжкості) і виникали переважно у пацієнтів, які порушували режим прийому інгібіторів протонної помпи. Таким чином, додавання цилостазолу не призвело до зростання ШКК на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії. Це узгоджується з даними про відносно безпечний профіль цилостазолу: в дослідженнях у кардіологічних хворих його тривале призначення не супроводжувалося підвищенням ризику тяжких кровотеч порівняно зі стандартною терапією [10]. Типовими побічними ефектами цилостазолу є головний біль, серцебиття, припливи, пронос — вони зумовлені вазодилатацією та підвищенням серцевого викиду. В нашій вибірці такі ефекти не спостерігалися або були мінімальними, що може бути пов'язано з відносно невеликою дозою (100 мг/добу) та поступовим титруванням препарату.

З огляду на отримані результати можна стверджувати, що цилостазол є ефективним доповненням до комплексної терапії нейроішемічної форми ДС. Особливо доцільно розглядати його призначення у пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок, у яких зниження перфузії поєднується з невропатією і виразковими ураженнями та які вже отримують базову антитромбоцитарну терапію. Наші дані демонструють, що додавання цилостазолу поліпшує симптоматику (біль, кульгавість) і може знизити необхідність малих ампутацій, не підвищуючи ризику ШКК за умов належної гастропротекції. Це відкриває перспективу ширшого застосування цилостазолу у практиці під наглядом мультидисциплінарної команди (сімейного лікаря, ендокринолога, судинного хірурга, кардіолога).

Висновки

1. Додавання цилостазолу (в нашому дослідженні Плестазол 50 мг 2 р/д) до стандартної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із нейроішемічною формою діабетичної стопи вірогідно зменшує інтенсивність больового синдрому за ВАШ вже з другого місяця лікування ($p < 0,001$).

2. У хворих, що отримували Плестазол, відзначено набагато нижчу частоту малих ампутацій нижніх кінцівок порівняно з контрольною групою (7,89 проти 32,35 %; $p = 0,018$), що свідчить про поліпшення периферичної перфузії та репаративних процесів.

3. Частота великих ампутацій (на рівні гомілки та вище) в обох групах була низькою і не відрізнялася статистично, що, ймовірно, пов'язано зі своєчасним хірургічним втручанням при прогресуванні захворювання.

4. Випадки шлунково-кишкових кровотеч були поодинокими (5,26 % — дослідна група, 5,88 % — контрольна група) і не залежали від наявності цилостазолу в схемі лікування; це підтверджує сприятливий профіль безпеки препарату за умов використання інгібіторів протонної помпи.

5. Цилостазол можна рекомендувати як ефективний та відносно безпечний компонент комплексної терапії пацієнтів із нейроішемічною формою діабетичної стопи. Його застосування призводить до полегшення симптомів, поліпшує клінічний прогноз (знижує ризик ампутацій) та не супроводжується значним підвищенням частоти ускладнень. Подальші дослідження з довгим періодом спостереження допоможуть уточнити довгострокові переваги додаткової терапії цилостазолом у цій категорії пацієнтів.

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

Список літератури

1. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>.
2. International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease. 2019. Retrieved from: <https://iwgdfguidelines.org>.
3. Kim MJ, Park KG, Lee KM, Lee MK. Cilostazol improves endothelial function in hyperglycemia via activation of AdipoR1/SIRT1/AMPK signaling [Abstract 1587]. *Diabetes*. 2021;70(Suppl 1).
4. Tseng SY, Chang HY, Li YH, Chao TH. Effects of cilostazol on angiogenesis in diabetes through adiponectin/AdipoR1/Sirtuin1 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14839. <https://doi.org/10.3390/ijms232314839>.
5. Cha JJ, Cho JY, Lim S, et al. Effect of cilostazol on patients with diabetes who underwent endovascular treatment for peripheral artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(12):e027334. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027334>.
6. Desai K, Han B, Kuziez L, et al. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;73(2):711-721.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.125>.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
8. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e779. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000470>.
9. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(2 Suppl):3S-21S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.003>.
10. de Franciscis S, Gallelli L, Battaglia L, et al. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease: A randomized trial. *International Wound Journal*. 2015;12(3):250-253. <https://doi.org/10.1111/iwj.12085>.
11. Canonico ME, Piccolo R, Avvedimento M, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Current evidence and future directions. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(4):164. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040164>.
12. Tseng SY, Chao TH, Li YH, et al. Cilostazol improves high glucose-induced impaired angiogenesis in human endothelial progenitor cells and vascular endothelial cells as well as enhances vasculoangiogenesis in hyperglycemic mice via the AMPK pathway. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(4):1051-1062.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.10.103>.
13. Musial DC, Ajita ME, Bomfim GHS. Benefits of cilostazol's effect on vascular and neuropathic complications caused by diabetes. *Medical Sciences*. 2025;13(1):1. <https://doi.org/10.3390/medsci13010001>.
14. Chiu HW, Shih CC, Huang HJ, et al. Cilostazol attenuates vascular inflammation via the regulation of TICAM1/IRF3 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2025;189:118275.
15. Chang L-L, Wu Y-M, Wang H-C, et al. Cilostazol ameliorates motor dysfunction and Schwann cell impairment in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7847. <https://doi.org/10.3390/ijms25147847>.
16. Petrenko O, Badziukh S, Korska V, et al. Topical application of autologous plasma-derived plasminogen accelerates healing of chronic foot ulcers in type 2 diabetes patients. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2024. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15347346241256025>.
17. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022;68(1):56-61. <https://doi.org/10.15407/fz68.01.056>.
18. Prystupiyuk M. The use of inhaled analgesic Umerox (methoxyflurane) in a surgical inpatient setting. *PRMD [Internet]*. 2025 Jun 17;8(1):15-20. Available from: <https://perioperative.org.ua/index.php/prtmdc/article/view/132>.

Отримано/Received 24.06.2025

Рецензовано/Revised 31.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2025 ■

Information about authors

Maksym Prystupiyuk, PhD, Associate Professor, Department Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: maksym.prystupiyuk@nmu.ua; maksym.prystupiyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7725-1498>

Yuliana Trembovetska, 6th year student, Medical faculty 1, Department surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: trembovetska02@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-6530-1935>

Pavlo Chemodanov, PhD, Assistant Professor, Department Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: chepvick@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0854-6898>
Dmytro Yakymiv, PhD student at the Department Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: dimayakimiv96@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-3305-0449>

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.

M. Prystupiyuk, Yu. Trembovetska, P. Chemodanov, D. Yakymiv
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern aspects of the comprehensive treatment of patients with the neuroischemic form of diabetic foot

Abstract. Background. The neuroischemic form of diabetic foot is characterized by combined damage to peripheral vessels and nerves, leading to chronic ulcers, pain syndrome, and a high risk of amputations. The search for additional methods to improve peripheral perfusion remains relevant. Cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor with vasodilatory and antiplatelet properties, has the potential to improve microcirculation and the course of neuropathy in diabetes mellitus. The purpose of the study was to evaluate the clinical efficacy of adding cilostazol to standard therapy in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome, in particular the effect on pain syndrome, amputation rate, and risk of gastrointestinal bleeding. **Materials and methods.** An open randomized study was conducted involving 72 patients with type 2 diabetes mellitus and the neuroischemic form of diabetic foot. The study group ($n = 38$) received cilostazol 100 mg/day in addition to standard antiplatelet therapy, while the control group ($n = 34$) received standard therapy alone (acetylsalicylic acid combined with clopidogrel). The treatment duration was 6 months. Pain intensity was assessed using the Visual Analogue Scale, along with the frequency of minor and major lower limb amputations and ca-

ses of gastrointestinal bleeding. **Results.** The addition of cilostazol significantly relieved pain: in 2 months, 84.2 % of patients in the main group experienced pain reduction to ≤ 3 points on the Visual Analogue Scale without the need for additional analgesics, compared to only 11.76 % in the control group ($p < 0.001$). After 6 months, the proportion of patients who underwent minor amputations was significantly lower in the cilostazol group (7.89 vs. 32.35 %; $p = 0.018$). The frequency of major amputations did not differ (approximately 5 % in both groups). Cases of gastrointestinal bleeding were rare (5.26 vs. 5.88 %, $p > 0.05$). No significant adverse effects of cilostazol therapy were identified. **Conclusions.** In patients with the neuroischemic form of diabetic foot, the addition of cilostazol to standard therapy significantly reduces chronic pain and the need for minor amputations without increasing the risk of gastrointestinal bleeding. Cilostazol can be considered an effective and relatively safe agent in the comprehensive treatment of diabetic foot.

Keywords: diabetic foot syndrome; microcirculation; angioprotector; antiplatelet therapy; diabetes mellitus; neuroischemia; amputation; pain

Роговий Ю.Є., Білоокий О.В., Білоокий В.В., Савчук Т.П.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Аналіз дизрегуляторного і класичного патофізіологічних процесів за розвитку аутоімунного тиреоїдиту

Резюме. Актуальність. Розвиток гіпертрофічної, атрофічної і фіброзної форм аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) являє собою динамічний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами, які можуть швидко змінюватися у просторі і часі, що важливо для своєчасної корекції технології лікування. **Мета:** провести аналіз та оцінити роль дизрегуляторного і класичного патофізіологічних процесів у розвитку гіпертрофічної, атрофічної і фіброзної форм аутоімунного тиреоїдиту. **Матеріали та методи.** Досліджувалися три групи хворих: група 1 — хворі на гіпертрофічний АІТ ($n = 21$), група 2 — пацієнти з атрофічним АІТ ($n = 18$), група 3 — хворі на фіброзний АІТ ($n = 12$), яким з діагностичною метою проводили тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію щитоподібної залози (ЩЗ). Отриманий матеріал досліджували гістологічно шляхом забарвлення гематоксилін-еозином. За допомогою імуноферментного аналізу визначали тиреотропний гормон (ТТГ), вільний трийодтиронін (vT_3), вільний тироксин (vT_4), тиреоглобулін (ТГ), антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). При статистичному аналізі результатів дослідження вираховувалися середня арифметична вибірка ($\bar{x}$), стандартна помилка середньої арифметичної (Sx), вірогідність відмінностей між групами оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні ($p < 0,05$). Використовувався багатофакторний регресійний аналіз за допомогою програми Statistica. **Результати.** Встановлено вірогідно вищий рівень ТТГ при атрофічному і фіброзному АІТ порівняно з гіпертрофічною формою АІТ. Рівень vT_4 при зазначених формах АІТ був нижчим щодо гіпертрофічного АІТ. Водночас рівень vT_3 був зниженим тільки при фіброзному АІТ порівняно з атрофічним. АТ-ТПО були нижчими при атрофічному і фіброзному АІТ порівняно з гіпертрофічним АІТ. АТ-ТГ були нижчими тільки при атрофічному АІТ. Проведення кореляційного аналізу виявило вірогідні кореляційні зв'язки: позитивний — в парі ТТГ — vT_4 та негативні — в парах ТТГ — ТГ, T_4 — ТГ, АТ-ТГ — ТГ за гіпертрофічного АІТ. Кореляційний аналіз за атрофічного АІТ показав вірогідні кореляційні зв'язки: позитивні — в парах АТ-ТПО — ТГ, АТ-ТГ — ТГ та негативні — в парах ТТГ — ТГ, ТТГ — АТ-ТПО. Кореляційний аналіз встановив вірогідні кореляційні зв'язки: позитивний — в парі АТ-ТПО — АТ-ТГ та негативні — в парах vT_4 — ТГ, vT_3 — АТ-ТПО за фіброзного АІТ. **Висновки.** За умов розвитку аутоімунного тиреоїдиту встановлений динамічний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами, який містить три стадії: гіпертрофічний, атрофічний і фіброзний аутоімунний тиреоїдит, що призводить до формування великого порочного кола патогенезу внаслідок дизрегуляторної активації клітин Гюртле — Ашкеназі. **Ключові слова:** аутоімунний тиреоїдит; прямі та негативні зворотні зв'язки; щитоподібна залоза; класичний і дизрегуляторний патологічний процес; велике порочне коло, клітини Гюртле — Ашкеназі

Вступ

Патогенез, який описує, як розвивається хвороба, це динамічний механізм саморозвитку захворювання, що реалізується через послідовність взаємопов'язаних реакцій організму. При цьому кожна наступна реакція виникає як захисна відповідь на попередню, але водночас сама набуває пошкоджувального характеру [1].

Сучасна концепція трактує патогенез як дизрегуляторний патологічний процес — порушення координованого управління фізіологічними функціями, що лежить в основі втрати адаптаційного балансу, збоїв механізмів гомеостазу, парадоксального перетворення захисту на шкоду [2]. Важлива риса патогенезу — циклічність і наростання порушень: те, що спочатку має адаптивне

значення, з часом стає фактором поглиблення патологічного процесу. Таким чином, ланцюг захисно-пошкоджувальних реакцій розгортається і призводить до втрати регуляторної рівноваги [1, 2].

Будь-яке захворювання може розвиватися як класичний чи дизрегуляторний патологічний процес. У першому випадку захворювання починається з пошкодження, на яке в організмі спрацьовують реакції захисту. У другому — надмірна мобілізація реакцій захисту може трансформуватися в реакції пошкодження. За класичного патологічного процесу лікар повинен зменшити реакції пошкодження та підсилити реакції захисту, а за дизрегуляторного патологічного процесу, навпаки, обмежити надмірну мобілізацію реакцій захисту, щоб вони не перейшли в реакції пошкодження.

Водночас класичний і дизрегуляторний патологічні процеси можуть переходити один в один, співіснувати одночасно в різних співвідношеннях, оскільки лікувальні технології можуть дуже швидко змінюватися як у просторі, так і в часі.

Порушення цілісності гематотиреоїдного бар'єра [3, 4] призводить до автоімунного ураження щитоподібної залози (ЩЗ) із розвитком автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [5, 6], який має три послідовні стадії або форми: гіпертрофічний, атрофічний, фіброзний. У їх розвитку вагома роль належить взаємозв'язку між дизрегуляторним та класичним процесами патогенезу. Водночас дослідження проблеми під таким кутом зору практично не проводилося.

Мета дослідження: провести аналіз та зробити оцінку ролі дизрегуляторного і класичного патофізіологічних процесів у розвитку різних форм автоімунного тиреоїдиту.

Пацієнти та методи

Досліджувалися три групи хворих: група 1 — хворі на гіпертрофічний АІТ (n = 21), група 2 — пацієнти з атрофічним АІТ (n = 18), група 3 — хворі на фіброзний АІТ (n = 12), яким з діагностичною метою проводили тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ. Отриманий матеріал досліджували гістологічно шляхом забарвлення гематоксилін-еозином.

За допомогою імуноферментного аналізу визначали тиреотропний гормон (ТТГ), вільний трийодтиронін (вТ₃), вільний тироксин (вТ₄), тиреоглобулін (ТГ), антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО).

При статистичному аналізі результатів дослідження застосовували загальноприйняті у медицині методи варіаційної статистики і вираховували показники: середня арифметична вибірки (x), стандартна помилка середньої арифметичної (Sx).

Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. При аналізі факторів, що впливають на показники, використовувався кореляційний метод з вирахуванням напрямку, сили та значимості зв'язку і розрахунком показника кореляції (r). При цьому враховувалися тільки вірогідні показники з p < 0,05 і використовувалася оцінка сили корелятивного зв'язку трьох рівнів: слабкі — до 0,33, середні — від 0,34 до 0,66 і сильні — більше за 0,67. Використовувався багатфакторний регресійний аналіз за допомогою програми Statistica. Показник вірогідності в таблицях вказаний тільки для вірогідних відмінностей (p < 0,05), на рисунках вірогідно відмінні величини (p < 0,05) відзначені відповідними позначками.

Результати

Результати дослідження показали вірогідно вищий рівень ТТГ при атрофічному і фіброзному АІТ порівняно з гіпертрофічним АІТ. Уміст вТ₄, навпаки, при зазначених нозологіях був нижчим щодо гіпертрофічного АІТ. Водночас рівень вТ₃ був зниженим тільки при фіброзному АІТ порівняно з атрофічним АІТ. АТ-ТПО були нижчими при атрофічному і фіброзному АІТ порівняно з гіпертрофічним АІТ. АТ-ТГ були нижчими лише при атрофічному АІТ. Рівень ТГ у зазначених групах змін не зазнавав (табл. 1).

Проведення кореляційного аналізу виявило вірогідні кореляційні зв'язки: позитивний в парі ТТГ — вТ₄ та негативні в парах ТТГ — ТГ, вТ₄ — ТГ, АТ-ТГ — ТГ за гіпертрофічного АІТ (табл. 2).

Таблиця 1. Показники функціонального стану ЩЗ за трьох форм АІТ (x ± Sx)

Показники	Гіпертрофічний АІТ (n = 21), група 1	Атрофічний АІТ (n = 18), група 2	Фіброзний АІТ (n = 12), група 3
ТТГ, мМО/л	6,100 ± 1,077	13,02 ± 2,661 p ₁ < 0,001	12,880 ± 2,670 p ₁ < 0,001
вТ ₄ , нмоль/л	49,380 ± 14,389	33,550 ± 10,966 p ₁ < 0,01	29,250 ± 10,331 p ₁ < 0,01
вТ ₃ , нмоль/л	1,330 ± 0,660	1,350 ± 0,653	0,810 ± 0,5544 p ₂ < 0,02
АТ-ТПО, МО/мл	379,850 ± 208,693	111,440 ± 76,947 p ₁ < 0,001	161,000 ± 57,039 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05
АТ-ТГ, МО/мл	253,230 ± 218,139	89,770 ± 35,494 p ₁ < 0,001	241,670 ± 73,972 p ₂ < 0,01
ТГ, нг/мл	61,140 ± 25,078	51,330 ± 21,876	56,080 ± 18,292

Примітки: вірогідність різниць за непараметричним критерієм Манна — Уїтні: p₁ — порівняно за першою групою, p₂ — порівняно з другою групою; n — кількість хворих.

Таблиця 2. Пари вірогідних кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ЩЗ за умов гіпертрофічного АІТ (n = 21)

Пари	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
ТТГ — vT_4	0,547	< 0,02
ТТГ — ТГ	-0,438	< 0,05
vT_4 — ТГ	-0,439	< 0,02
АТ-ТГ — ТГ	-0,476	< 0,02

Кореляційний аналіз показав вірогідні кореляційні зв'язки: позитивні в парах АТ-ТПО — ТГ, АТ-ТГ — ТГ та негативні в парах ТТГ — ТГ, ТТГ — АТ-ТПО за атрофічного АІТ (табл. 3).

Кореляційний аналіз встановив вірогідні кореляційні зв'язки: позитивний в парі АТ-ТПО — АТ-ТГ та негативні в парах vT_4 — ТГ, vT_3 — АТ-ТПО за фіброзного АІТ (табл. 4).

Таблиця 4. Пари вірогідних кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ЩЗ за умов фіброзного АІТ (n = 12)

Пари	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
vT_4 — ТГ	-0,756	< 0,01
vT_3 — АТ-ТПО	-0,601	< 0,05
АТ-ТПО — АТ-ТГ	0,751	< 0,01

Проведення багатофакторного регресійного аналізу показало вірогідні взаємозв'язки ($p < 0,05$) між АТ-ТПО (X), АТ-ТГ (Y) та концентрацією ТГ в крові (Z) за умов фіброзного АІТ. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій (рис. 1).

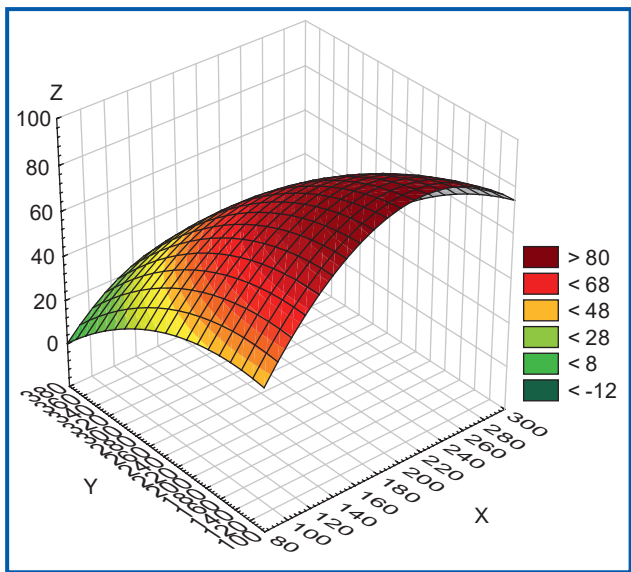


Рисунок 1. Багатофакторний регресійний аналіз вірогідних взаємозв'язків ($p < 0,05$) між АТ-ТПО (X), АТ-ТГ (Y) та концентрацією ТГ у крові (Z) за умов фіброзного АІТ. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій

Таблиця 3. Пари вірогідних кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ЩЗ за умов атрофічного АІТ (n = 18)

Пари	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
ТТГ — АТ-ТПО	-0,498	< 0,05
ТТГ — ТГ	-0,495	< 0,05
АТ-ТПО — ТГ	0,765	< 0,001
АТ-ТГ — ТГ	0,543	< 0,02

Також багатофакторний регресійний аналіз виявив вірогідні взаємозв'язки ($p < 0,05$) між АТ-ТПО (X), АТ-ТГ (Y) та концентрацією ТГ у крові (Z) за умов атрофічного АІТ. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій (рис. 2).

Особливості гістології ЩЗ у нормі та за гіпертрофічного, атрофічного і фіброзного АІТ наведені на рис. 3.

Обговорення

Гематотиреоїдний бар'єр складається з ендотеліальних клітин капілярів ЩЗ, які щільно з'єднані, утворюючи бар'єр [4]. Це обмежує проникність для великих молекул та клітин крові, а товста базальна мембрана підтримує ендотеліальні клітини і додатково зменшує проникність капілярів. Фолікулярні тиреоцити оточують тиреоїдні фолікули, беруть участь у бар'єрній функції ЩЗ, вибірково транспортують йод для синтезу тиреоїдних гормонів, обмежуючи доступ небажаних речовин. Тісні контакти між тиреоцитами запобігають неконтрольованому проходженню речовин між клітинами. Таким чином, гематотиреоїдний бар'єр забезпечує захист і регуляцію внутрішнього середовища ЩЗ, зберігаючи її функціональну цілісність і запобігаючи шкідливим впливам зовнішніх факторів [4].

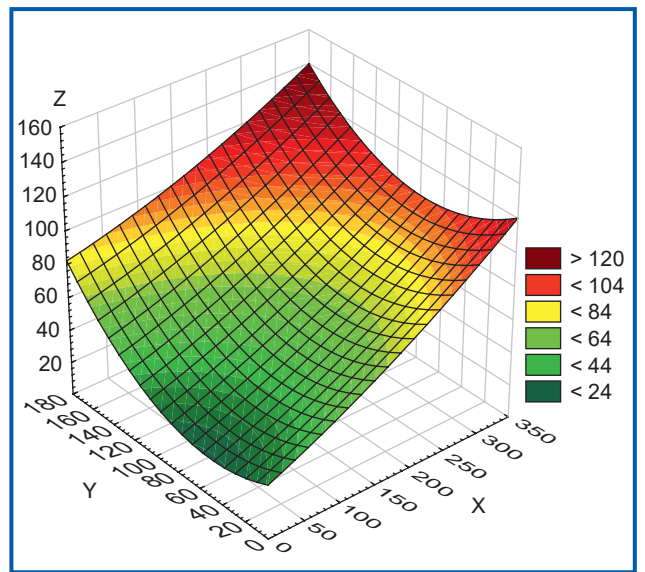


Рисунок 2. Багатофакторний регресійний аналіз вірогідних взаємозв'язків ($p < 0,05$) між АТ-ТПО (X), АТ-ТГ (Y) та концентрацією ТГ у крові (Z) за умов атрофічного АІТ. Інтенсивність забарвлення відповідає ступеню вираженості кореляцій

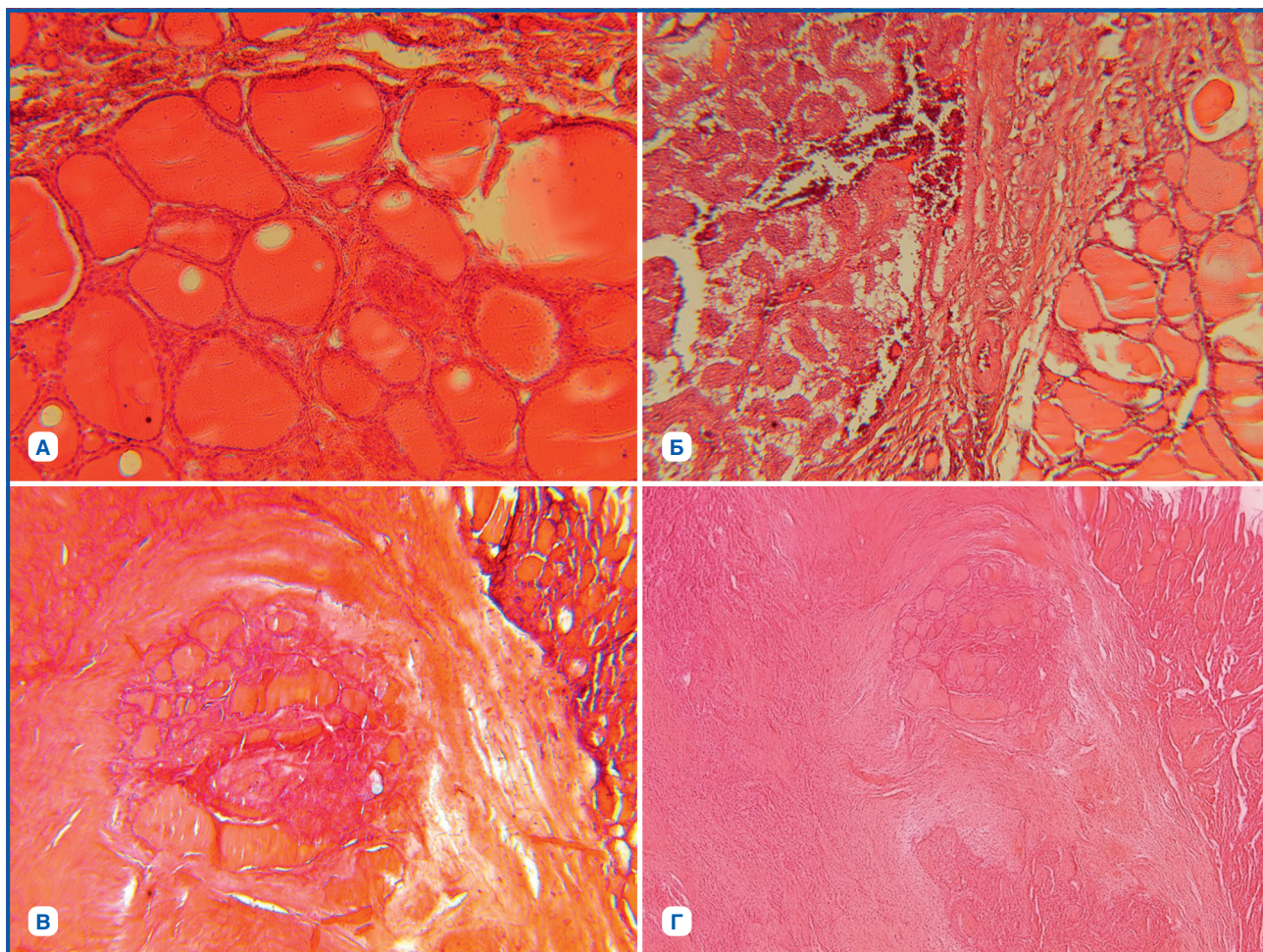


Рисунок 3. А. ЩЗ у нормі. Тиреоїдні фолікули різного діаметра, заповнені колоїдом (рожево-червоний аморфний матеріал). Фолікули вистелені одношаровим кубічним фолікулярним епітелієм. Між фолікулами — невелика кількість сполучної тканини та капілярів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. × 200; Б. Гіпертрофічний АІТ. Лімфоїдна інфільтрація зі вторинними фолікулами. Часткове руйнування та атрофія фолікулів. Фіброз між часточками. Гюртле-клітинна (оксифільна) метаплазія тиреоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. × 200; В. Атрофічний АІТ. Широке розростання сполучної тканини, яка істотно переважає над тиреоїдною паренхімою. Невеликі залишкові фолікули з колоїдом, оточені щільною фіброзною тканиною. Паренхіма залози атрофована, замінена щільною волокнистою тканиною. Лімфоїдна інфільтрація мінімальна. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. × 200; Г. Фіброзний АІТ. Поширений фіброз із заміщенням паренхіми ЩЗ сполучною тканиною. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. × 200

За АІТ внаслідок впливу генетичних чинників, стресу, надлишку йоду відзначається пошкодження гематотиреоїдного бар'єра, а імунна система розпочинає атакувати тканину ЩЗ [7, 8]. При цьому збільшується кількість антитіл проти ТПО та ТГ з розвитком аутоімунного запалення [9, 10]. Отже, спостерігаємо класичний патологічний процес зі зменшенням колоїду у фолікулах, що є результатом їх пошкодження.

Той факт, що тиреоцити набувають плоскої метаплазії, можна розцінювати як прояв компенсаційної захисної реакції для зменшення їх функціональної активності, що потрібно для виживання за умов альтерації. Проявом альтерації також можна вважати інфільтрацію паренхіми залози клітинними елементами. Розвивається перша стадія пошкодження — гіпертрофічний АІТ [11, 12]. За цих умов ЩЗ зазвичай дифузно збільшена, безболісна при пальпації, з можливими вузловими утвореннями без ознак злоякісності, без порушення функціонального стану.

Виявлені в нашому дослідженні вірогідні кореляційні зв'язки (позитивний у парі ТТГ — вТ₄ та негативні в парах ТТГ — ТГ, вТ₄ — ТГ, АТ-ТГ — ТГ) за гіпертрофічного АІТ свідчать про збереження принципу прямих та негативних зворотних зв'язків на цій стадії патологічного процесу.

Активною формою гормону ЩЗ є трийодтиронін (Т₃), який має безпосередній вплив на клітини-мішені [13, 14]. Водночас 80 % продукції тиреоцитів є неактивною формою гормону — тироксином (Т₄). Така особливість пов'язана з тим, що клітини-мішені містять фермент дейодиназу, який шляхом відщеплення йоду трансформує неактивний Т₄ у Т₃ [15, 16]. При зниженні Т₄ і Т₃ в крові бічні горбові ядра і дугоподібне ядро гіпоталамуса активуються та розпочинають продукувати тиреоліберин. Останній за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-ворітного кровообігу надходить у передню частку гіпофіза до його базofilних клітин і шляхом їх стимуляції призводить до продукування ТТГ. Останній через активацію ЩЗ сприяє синтезу Т₄ і Т₃.

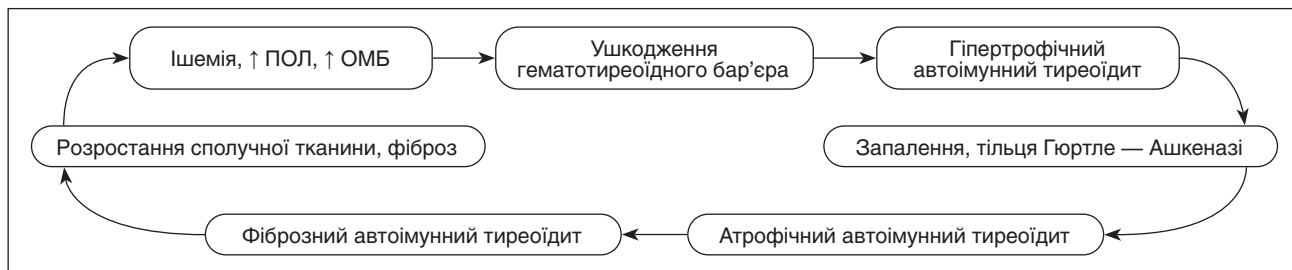


Рисунок 4. Формування великого порочного кола за умов розвитку АІТ

Примітки: ↑ ПОЛ — активація перекисного окиснення ліпідів; ↑ ОМБ — активація окисної модифікації білків.

Білок ТГ синтезується та зберігається в тиреоцитах. Він є попередником для утворення основних гормонів ЩЗ — T_3 та T_4 . ТГ бере участь у вивільненні гормонів при стимуляції ТТГ. Фермент ТПО знаходиться на апікальній мембрані тиреоцитів і є ключовим компонентом синтезу гормонів ЩЗ. ТПО здійснює йодування ТГ (прикріплення атомів йоду до амінокислоти тирозину в ТГ), формує T_3 і T_4 шляхом поєднання йодованих тирозинів, сприяє окисненню йодиду в активний йод [17].

Збільшення клітин Гюртле — Ашкеназі за таких умов можна розцінювати як мобілізацію реакцій захисту, оскільки вони виникають з фолікулярного епітелію, мають еозинофільну зернисту цитоплазму і везикулярне ядро з великим ядрцем. Ці клітини більші за фолікулярні, багатокутні, з чітко вираженими межами, можуть містити до 5000 мітохондрій, які заповнюють цитоплазму [18]. Така велика кількість мітохондрій необхідна для забезпечення енергією ЩЗ за таких умов. Водночас у збільшенні і активації клітин Гюртле — Ашкеназі криється дизрегуляторний патологічний процес, оскільки при їх надмірній активації можуть утворюватися дефектні мітохондрії [19, 20]. Вони можуть бути основою для онкопроцесів [21, 22], а надмірне забезпечення енергією вогнища запалення може сприяти його підсиленню з пришвидшеним розвитком третьої стадії запалення — проліферації із розростанням сполучної тканини в інтерстиції, розвитком ішемії, запуском процесів апоптозу та формуванням другої стадії патологічного процесу — атрофічного АІТ [21].

За цих умов ЩЗ зменшена в розмірах, що найчастіше спостерігається у літніх жінок після тривалого перебігу гіпертрофічної форми АІТ. Відзначається гіпотиреоз з високими рівнями ТТГ і низьким vT_4 . Аналіз вірогідних кореляційних зв'язків: позитивні в парах АТ-ТПО — ТГ, АТ-ТГ — ТГ та негативні в парах ТТГ — ТГ, ТТГ — АТ-ТПО за атрофічного АІТ — свідчить про часткове збереження принципу прямих та негативних зворотних зв'язків на цій стадії патологічного процесу.

Фібозна форма АІТ являє собою третю стадію патологічного процесу [23]. Відзначається поширений фіброз із заміщенням паренхіми ЩЗ сполучною тканиною. Проведений нами аналіз встановив вірогідні кореляційні зв'язки: позитивний в парі АТ-ТПО — АТ-ТГ та негативні в парах vT_4 — ТГ, vT_3 — АТ-ТПО за фіброзного АІТ. Це свідчить про наростання пошкодження ЩЗ унаслідок тотального розростання сполучної тканини, розвитку ішемії з активацією перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків.

Проведений багатофакторний регресійний аналіз із виявленням вірогідних взаємозв'язків між АТ-ТПО (X), АТ-ТГ (Y) та концентрацією ТГ у крові (Z) за умов атрофічного і фіброзного АІТ також підтвердив сформульоване положення. Як бачимо, розвиток дизрегуляторного патологічного процесу за умов АІТ призвів до формування великого порочного кола патогенезу внаслідок активації клітин Гюртле — Ашкеназі (рис. 4).

Висновок

За умов розвитку аутоімунного тиреоїдиту встановлений динамічний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами, який включає три стадії: гіпертрофічний, атрофічний, фіброзний АІТ, що призводить до формування великого порочного кола патогенезу внаслідок активації клітин Гюртле — Ашкеназі.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Доступність даних. Анонімний набір даних, проаналізований під час поточного дослідження, доступний у відповідального автора за обґрунтованим запитом.

Етичні норми та інформована згода. Дослідження було проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації. Відповідно до інституційної політики Буковинського державного медичного університету щодо ретроспективних досліджень це дослідження було звільнено від офіційного розгляду місцевим комітетом з етики. Це звільнення ґрунтувалося на ретроспективному характері дослідження та використанні повністю анонімізованого набору даних. Відповідно, вимога щодо індивідуальної інформованої згоди пацієнта також була скасована.

Список літератури

1. Reich AD, Hansen HB, Link BG. *Fundamental Interventions: How Clinicians Can Address the Fundamental Causes of Disease. J Bioeth Inq.* 2016 Jun;13(2):185-92. doi: 10.1007/s11673-016-9715-3. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27022923; PMCID: PMC5540132.
2. *Fundamentals of the Theory of Medicine: monograph.* A.I. Gozhenko, V.S. Biryukov, O.A. Gozhenko, et al.; under the general editorship of A.I. Gozhenko. Odesa: Fenix, 2024. 248 p. (in Ukrainian)

3. Vinay Kumar (Editor), Abul K Abbas (Editor), Jon C Aster (Editor), Andrea T Deyrup (Editor), Abhijit Das (Editor), Stanley L Robbins. *Robbins Basic Pathology*. 2023, 11th ed. <https://www.worldcat.org/title/1357077633>.
4. Khlananova LI, Tkachenko YuV, Severylova MD. Structural and Functional Characteristics of Different Histohematological Barriers of the Organism in Norm and during the Pathological Changes, their Medical Significance and Role in Forming Clinical Thinking of Junior Students. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2018;1(10):245-252. DOI: 10.26693/jmbs03.01.245. (in Ukrainian)
5. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiasi A, Ar-tico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
6. Kenarlı K, Bahçecioğlu AB, Aksu ÖB, Güllü S. Are sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis related with immunologic parameters? A cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jul;47(7):1701-1709. doi: 10.1007/s40618-023-02286-y. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38245884.
7. Rohovyi Y, Bilookyi O, Ushenko O, Bilookyi V, Semen-nenko S. The role of histohematologic barriers and the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of autoimmune thyroiditis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(6):452-458. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1442>.
8. Landers K, Richard K. Traversing barriers — How thyroid hormones pass placental, blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 15;458:22-28. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.041. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153799.
9. Brix K, Szumska J, Weber J, Qatato M, Venugopalan V, Al-Hashimi A, et al. Auto-Regulation of the Thyroid Gland Beyond Classical Pathways. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 Jun;128(6-07):437-445. doi: 10.1055/a-1080-2969. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074633.
10. Caroline T. Nguyen, Peter A. Singer, Thach Nguyen. Thyroiditis — A Clinical Update and Review TTU. *Journal of Biomedical Sciences*. 2023;02:33-40. DOI: 10.53901/tjbs.2023.08.art04.
11. Napolitano G, Bucci I, Di Dalmazi G, Giuliani C. Non-conventional clinical uses of TSH receptor antibodies in chronic autoimmune thyroiditis. *Front Endocrinol*. 2021;12:769084. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769084>.
12. Vargas-Uricoechea H, Castellanos-Pinedo A, Urrego-Nogue-ra K, Pinzón-Fernández MV, Meza-Cabrera IA, Vargas-Sierra H. A scoping review on the prevalence of Hashimoto's thyroiditis and the possible associated factors. *Med Sci (Basel)*. 2025 Apr 10;13(2):43. doi: 10.3390/medsci13020043.
13. Chen Y, Li J, Zhang H, et al. Systematic review of supplements targeting thyroid autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Dec;15:1445878. doi: 10.3389/fen-do.2024.1445878.
14. Abdalrahman S, Smail HO, Shallal AF. Genetic and epige-netic markers in Hashimoto's thyroiditis: a comprehensive review. *Int J Epigenet*. 2025 Jan;5(1):1-20. doi: 10.3892/ije.2025.24.
15. Lim J, Hu H, Kim S, et al. Causal role of immune cell traits in Hashimoto's thyroiditis: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar;15:1352616. doi: 10.3389/fen-do.2024.1352616.
16. Chen Z, van der Sman ASE, Groeneweg S, de Rooij LJ, Visser WE, Peeters RP, et al. Thyroid Hormone Transporters in a Human Placental Cell Model. *Thyroid*. 2022 Sep;32(9):1129-1137. doi: 10.1089/thy.2021.0503. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35699060; PMCID: PMC9526468.
17. Asa SL, Mete O. Oncocytic change in thyroid pathology: up-date and diagnostic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May;12:678119. doi: 10.3389/fendo.2021.678119.
18. Cannon J. The significance of Hurthle cells in thyroid di-sease. *Oncologist*. 2011;16(10):1380-7. doi: 10.1634/theoncolog-ist.2010-0253. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21964000; PMCID: PMC3228061.
19. Wong KS, Angell TE, Barletta JA, Krane JF. Hurthle cell lesions of the thyroid: progress made and challenges remaining. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(5):347-362. <https://doi.org/10.1002/cncy.22375>.
20. McFadden DG, Sadow PM. Genetics, diagnosis, and manage-ment of Hurthle cell thyroid neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:696386. doi: 10.3389/fendo.2021.696386.
21. Gubbiotti MA, Canberk S, Baloch ZW. Oncocytic tumours in the thyroid: a tri-focal review — integrated cytopathological, patholo-gical, and molecular perspectives. *Acta Cytol*. 2025 Feb 14:1-17. doi: 10.1159/000544739.
22. Ghossein RA, Sobrinho-Simões M, Tallini G, et al. Onco-cytic carcinoma of the thyroid gland: WHO classification and mole-cular insights. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 May;110(5):e1343. doi: 10.1210/je.2025-e1343.
23. Falhammar H, Juhlin CC, Barner C, Catrina SB, Kare-fylakis C, Calissendorff J. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine*. 2018 Apr;60(1):185-192. doi: 10.1007/s12020-018-1526-3. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29380231; PMCID: PMC5845586.

Отримано/Received 02.06.2025

Рецензовано/Revised 29.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2025

Information about authors

Yurii Rohovyi, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rohovyi.yurii@bsmu.edu.ua, pathophysiology@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7119-9190>

Oleksandr Bilookyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilookyis@gmail.com, bilookyi.oleksandr@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Viacheslav Bilookyi, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>

Tetiana Savchuk, PhD in Medicine, Assistant, Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: savchuk.tetiana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1782-1812>

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

Information about funding. The study did not receive external funding.

Data availability. The de-identified dataset analyzed during the current study is available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethical norms and informed consent. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration. In line with the institutional policies of Bukovinian State Medical University for retrospective research, this study was granted an exemption from formal review by the local ethics committee. This exemption was based on the study's retrospective nature and the use of a fully de-identified dataset. Consequently, the requirement for individual patient informed consent was also waived.

Yu.Ye. Rohovyi, O.V. Bilookyi, V.V. Bilookyi, T.P. Savchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Analysis of dysregulatory and classical pathophysiological processes in the development of autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. The development of hypertrophic, atrophic and fibrous autoimmune thyroiditis (AIT) is a dynamic relationship between classical and dysregulatory pathological processes that can change rapidly in space and time, which is important for timely correction of treatment technology. Aim of the study was to analyze and evaluate the role of dysregulatory and classical pathophysiological processes in the development of hypertrophic, atrophic and fibrous autoimmune thyroiditis. **Materials and methods.** Three groups of patients were studied: group 1 — with hypertrophic AIT ($n = 21$), group 2 — atrophic AIT ($n = 18$), group 3 — fibrous AIT ($n = 12$), who underwent a fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland for diagnostic purposes. The obtained material was examined histologically by hematoxylin-eosin staining. Enzyme immunoassay was used to determine thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT_3), free thyroxine (fT_4), thyroglobulin (TG), antibodies to thyroglobulin (TG-Ab), and antibodies to thyroid peroxidase (TPO-Ab). In the statistical analysis of the study results, the arithmetic mean of the sample, the standard error of the arithmetic mean were calculated, and the significance of differences between the groups was assessed using the nonparametric Mann-Whitney test ($p < 0.05$). Multivariate regression analysis was performed using the Statistica program. **Results.** TSH levels

were found to be significantly higher in atrophic and fibrous AIT compared to hypertrophic form. Content of fT_4 in these nosologies was lower than in hypertrophic AIT. At the same time, fT_3 was reduced only in fibrous AIT compared to atrophic type. TPO-Ab were lower in atrophic and fibrous AIT than in hypertrophic AIT. TG-Ab were lower only in atrophic AIT. The correlation analysis revealed significant correlations: positive in the TSH — fT_4 pair and negative in the TSH — TG, fT_4 — TG, TG-Ab — TG pairs in hypertrophic AIT. In atrophic AIT, the correlation analysis showed significant correlations: positive in the pairs TPO-Ab — TG, TG-Ab — TG and negative in the pairs TSH — TG, TSH — TPO-Ab. The correlation analysis revealed reliable correlations: positive in the pair TPO-Ab — TG-Ab and negative in the pairs fT_4 — TG, fT_3 — TPO-Ab in fibrous AIT. **Conclusions.** In case of autoimmune thyroiditis, a dynamic relationship was found between classical and dysregulatory pathological processes, which includes three stages: hypertrophic, atrophic, and fibrous autoimmune thyroiditis, leading to the formation of a large vicious circle of pathogenesis due to dysregulated activation of Hürthle-Askanazy cells.

Keywords: autoimmune thyroiditis; direct and negative feedback; thyroid gland; classical and dysregulatory pathological process; large vicious circle; Hürthle-Askanazy cells

Зінич П.П., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Болгов М.Ю.

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

Білок щільних з'єднань ZO-1 як можливий маркер метастазування у карциномах щитоподібної залози: огляд літератури та власних даних

Резюме. Пластичність епітеліальних клітин, прикладом якої є епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМТ), має вирішальний вплив на пухлиногенез і метастази. Ключовою подією ЕМТ є реорганізація міжклітинних з'єднань, особливо щільних з'єднань. Щільні з'єднання (tight junctions, TJ) — це ділянки контакту між клітинами епітеліальних і ендотеліальних тканин, що створюють селективні парацелюлярні бар'єри, які підтримують компартменти організму. В основі мембрани TJ містяться каркасні, адаптерні та сигнальні білки. До них, зокрема, належать білки ZO-1–3 (zonula occludens), які створюють каркас білків мембрани TJ та впливають на формування й динаміку поясів TJ, регуляцію й відновлення, з'єднуючи TJ із цитоскелетом. Регулюються білки ZO сигналіном ядерного фактора каппа В і цитокинами. Білки ZO відіграють важливу роль в ембріональному розвитку, гомеостазі тканин, відновленні пошкоджень, запаленні, пухлиногенезі, прогресуванні раку тощо. Структурна функція забезпечує гарантію бар'єрної функції TJ, а функція регулювання сигналів впливає на проліферацію та рухливість клітин. Білки ZO впливають на проліферацію клітин, переміщуючись між ядром і мембраною та регулюючи пов'язані з клітинним циклом білки, як-от циклін D1 і ядерний антиген проліферуючих клітин, і вважаються супресорами пухлин. Було неодноразово доведено, що білки ZO дифундують або втрачаються майже при всіх типах запалень, під час пухлиноутворення і метастазування. За нашими даними, рівень ZO-1 знижується у пухлинній тканині папілярної карциноми (ПК) та метастазах. Також рівень ZO-1 у плазмі крові хворих на ПК суттєво нижчий, ніж у крові здорових людей. Таким чином, зниження концентрації ZO-1 може бути одним із маркерів метастазування у карциномах ЩЗ.

Ключові слова: білки ZO-1; щільні з'єднання; метастазування карциноми щитоподібної залози

Вступ

Пластичність епітеліальних клітин, прикладом якої є епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМТ), має вирішальний вплив на пухлиногенез і метастази [1]. Ключовою подією процесів ЕМТ є реорганізація міжклітинних з'єднань, особливо щільних з'єднань (tight junctions, TJ). TJ складаються із трансмембранних білків (оклюдину, клаудину і JAM (junctional adhesion molecule-A, рецептор F11)), пов'язані з активним цитоскелетом через субмембранні адаптерні білки, включно з білками сімейства zonula occludens (ZO) [2–4].

Щільні з'єднання

Щільні з'єднання TJ — це спеціалізовані ділянки контакту між клітинами епітеліальних і ендотеліальних тканин, що створюють селективні напівпроникні парацелюлярні бар'єри, які підтримують компартменти організму з різними складами рідини. Структурно TJ утворені безперервною сітчастою мережею поясів, що оточують верхівку епітеліальних клітин, яка з'єднує та звужує простір між сусідніми клітинами. Функціонально TJ ущільнюють парацелюлярний шлях у високо-спеціалізований спосіб, утворюючи бар'єр проти про-

ходження більшості розчинених речовин («щільний» епітелій) або дозволяючи проходити іонам і молекулам води через парацелюлярні канали («негерметичний» епітелій) [5, 6].

Бар'єр TJ утворюється збіркою різних специфічних трансмембранних білків на плазматичних мембранах суміжних клітин, які демонструють цис- та трансвзаємодії [2, 7]. Оклюдин, трицелулін і marvelD3 (tight-junction-associated marvel proteins, TAMP) належать до сімейства білків MARVEL, пов'язаних зі щільним з'єднанням. Оклюдин і трицелулін спільно сприяють формуванню точки розгалуження нитки TJ і підтриманню епітеліального бар'єра [8]. Клаудини регулюють взаємодію між окклюдіном, трицелуліном і marvelD3, які, навпаки, модулюють олігомеризацію клаудину [9].

Трансмембранні білки TJ з'єднані внутрішньоклітинно з комплексами каркасних і адапторних білків, які, у свою чергу, прямо або опосередковано пов'язані з актоміозином і цитоскелетом мікротрубочок. І каркас, і адаптерні білки, і цитоскелет виконують архітектурні та регуляторні функції [10, 11]. Загалом ця молекулярна організація дозволяє TJ встановлювати і підтримувати відокремлення внутрішнього, люмінального та зовнішнього середовища, а також функціонувати як центри полярності й сигналіну. Важливо відзначити, що різноманітні захворювання були пов'язані зі змінами структури та складу TJ, а отже — з порушенням бар'єрної функції [5]. Канонічні TJ (або zonula occludens, ZO) є найбільш апікальним міжклітинним з'єднанням, яке розташоване безпосередньо над адгерентним з'єднанням (AJ), що у поляризованих епітеліальних клітинах називається zonula adhaerens [6].

Білки ZO

Цитоплазма, що лежить в основі мембрани TJ, містить надзвичайно важливі каркасні, адаптерні й сигнальні білки. До них належать білки ZO (ZO-1, ZO-2 і ZO-3, також відомі як TJP1, TJP2 і TJP3 відповідно), ZONAB (ZO-1-associated nucleic acid-binding protein) Pals1 (proteins associated with Lin Seven 1), MUPP1 (multi-PDZ domain protein 1) цингулін (CGN), симплекін, aPKC, PP2A, Rab3b, Rab13, PTEN, 7H6, фактори обміну гуанінових нуклеотидів (GEF) і білки, що активують GTPase (GAPs), які не тільки створюють каркас білків мембрани TJ, а й впливають на формування та динаміку пояса TJ, регуляцію і відновлення, з'єднуючи TJ із цитоскелетом та його регуляторними білками [11]. Каркасні білки ZO-1 і ZO-2 конче необхідні для збирання бар'єра, оскільки виснаження обох скасовує складання ланцюга клаудинів [2]. Клітини без клаудинів, які не мають поясів TJ, зберігають нормальну апіко-базальну полярність за кількома апікальними й латеральними білковими маркерами. З іншого боку, повна втрата як ZO-1, так і ZO-2 призводить до дезорганізації, але не до повної втрати полярності епітелію, на що вказує змінений розподіл тих самих маркерних білків. Це свідчить про те, що, хоча білки ZO беруть участь у підтриманні апіко-базальної полярності, це не залежить від їхніх

каркасних функцій щодо клаудинів і що у функцію огорожі АЖС (комплекс апікального з'єднання) залучені додаткові з'єднувальні комплекси [2, 6].

Клаудини формують характерні щільні з'єднані нитки і створюють парацелюлярні канали, тоді як функції ZO-1 і TAMP менш чітко визначені. Нещодавні дослідження показали, що ці білки мають важливі неканонічні (небар'єрні) функції, які дозволяють їм регулювати епітеліальний апоптоз і проліферацію, полегшувати проникнення вірусів та організовувати спеціалізовані епітеліальні структури [12].

Регулюються білки ZO в основному сигнальним шляхом ядерного фактора каппа В (NF-κB) і цитокінами, включно з фактором некрозу пухлини альфа (TNF-α), інтерлейкіном 1 бета (IL-1β), IL-6, IL-8, IL-9, IL-22 та IL-33 [13–16].

Спочатку було описано, що білки ZO локалізуються саме у щільних з'єднаннях (zonulae occludentes), але це уявлення було переглянуто, оскільки виявлено, що білки ZO зв'язуються з адгезивними (адгерентними) з'єднаннями, а також зі щілинними з'єднаннями, зокрема з міжклітинними каналами, створеними коннексином, а також з кількома іншими мембранними каналами. Отримані дані свідчать, що крім виконання пасивних функцій каркасу в організації комплексів проміжних (gap) з'єднань, включаючи конексини та цитоскелет, білки ZO (зокрема, ZO-1) також активно беруть участь у динамічній функції, а також у ремоделюванні комплексів з'єднань у ряді клітинних систем [13, 17].

Як уже вказувалося, під TJ лежить цитоплазматична бляшка каркасних і адаптерних білків, яка з'єднує трансмембранні білки TJ з актоміозином і мікротрубочковим цитоскелетом [10]. Ці цитоплазматичні бляшки є критичними для структури, функції та регуляції TJ: відсутність каркасних білків призводить до втрати ланцюгів TJ і бар'єра проникності. Більшість білків каркаса TJ — ZO-1, ZO-2, ZO-3, MUPP1 (MPDZ), MAGI-1 та деякі інші містять домени PDZ (postsynaptic density protein 95, discs large, ZO-1), які опосередковують їх зв'язування з внутрішньоклітинними С-кінцевими цитоплазматичними ділянками трансмембранних білків TJ, як-от клаудини і JAM-A [6]. Білки ZO належать до великої родини MAGUK-подібних (membrane-associated guanylate kinase) білків, що охоплює низку підродин на основі вмісту доменів та подібності послідовності. В основному вони містять три PDZ, один домен SH3 і один домен інактивованої гуанілаткінази, які є вирішальними для структурних і сигнал-регулюючих функцій цих білків. Крім того, ZO також відомі як «човникові» білки, що містять послідовності сигналу ядерного експорту (NES) і сигналу ядерної локалізації (NLS), які забезпечують їх транслокацію з мембрани у цитоплазматично-ядерний компартмент [4].

С-кінцева половина ZO-1 містить ділянку зв'язування актину, яка взаємодіє з низькою спорідненістю з актиновими філаментами, і цей слабкий зв'язок необхідний для динамічного ремоделювання TJ та бар'єрної функції. ZO-1 також містить С-кінцевий домен ZU5, який взаємодіє з N-кінцями цингуліну і CGNL1 (cingulin-like protein 1, цингуліноподібний-1,

парацингулін, також відомий як JACOP, асоційований зі з'єднанням coiled-coil білок), які, у свою чергу, сприяють прив'язуванню міозину-2В до АЈС. Це з'єднання регулює кривизну мембрани ТЈ, жорсткість апікальної мембрани й організацію АЈ, однак не впливає на епітеліальний бар'єр ТЈ *in vitro* [18, 19]. Крім того, ZO-1 є механочутливим білком, і з'єднання ZO-1 з міозином-2В через CGN сприяє розтягнутій конформації ZO-1, яка, у свою чергу, необхідна *in vitro* для зв'язування ZO-1 з такими лігандами, як оклюдини і DbpA, а також для накопичення в ТЈ [18, 20].

ZO-1 і ZO-2 необхідні для надлишкового сприяння кластеризації та полімеризації клаудину в пояси ТЈ. Серед адапторних і каркасних білків, які не містять доменів PDZ, є цингулін і CGNL1, що зв'язуються із С-кінцем ZO-1 і містять спіральну стрижневу ділянку, що взаємодіє зі згорнутими спіралями специфічних ізоформ нем'язового міозину-2 [18, 19].

Функціональна надмірність серед каркасних і адаптерних білків, а також клітинний контекст та стадія розвитку визначають релевантність каркасних білків для бар'єрної функції. Наприклад, хоча повний нокаут ZO-1 у мишей призводить до раннього ембріонально-летального фенотипу, умовний нокаут ZO-1 у кишечнику миші не призводить до зміни структури ТЈ та бар'єрної функції [21].

Нарешті, біофізичні процеси за участю каркасних і адаптерних білків ТЈ також контролюють утворення ТЈ. Наприклад, ZO-1 зазнає LLPS (liquid-liquid phase separation) під час утворення ТЈ у культивованих клітинах і ембріонах, що розвиваються, та регулюється мультимеризацією, багатовалентними взаємодіями, механічною силою і дефосфорилюванням ZO-1 [20, 22–24].

Кілька білків ТЈ, включно з білками ZO, JAM-A, CGN і CGNL1, можуть рекрутувати різні сигнальні білки до ТЈ. Деякі сигнальні білки інактивуються секвестрацією на ТЈ. До них належать фактори транскрипції ZONAB, який надмірно зв'язується з ZO-1 і ZO-2, yes-асоційований білок 1 (YAP1) і TEAD1 (TEA-domain family member 1), які зв'язуються з ZO-2, а також активатор RhoA GEF-H1 (ARHGEF2), який зв'язується з CGN [25, 26]. У такому випадку вивільнення цих сигнальних білків після пошкодження епітелію або руйнування з'єднання забезпечує механізм ініціації швидкої транскрипції та реакції клітинного цитоскелета [6].

Одночасна делеція клаудинів, JAM-A і CAR впливає на нанометрову організацію ZO-1 і призводить до руйнування АЈС і розміщених нижче актинових філаментів при спонтанному розтягуванні клітин [27]. Ці результати свідчать про те, що мембранні білки ТЈ відіграють вирішальну роль у цілісності АЈС, регулюючи нанорозмірну організацію ZO-1 поблизу мембрани ТЈ. Нещодавно було показано, що ZO-1 взаємодіє з COBL (cordon-bleu WH2 repeat protein). COBL взаємодіє з актином і мікротрубочками, здатний індукувати LLPS і діє як нуклеатор для полімеризації актину, сприяючи утворенню пучків філаментів актину в ТЈ і АЈ [7]. Виснаження ZO-2 також змінює цитоархітектуру й організацію мікротрубочок у клітинах MDCK II [6].

Участь білків ZO у патологічних процесах

Білки ZO відіграють вирішальну роль у ембріональному розвитку, гомеостазі тканин, відновленні пошкоджень, запаленні, пухлиногенезі, прогресуванні раку й інших захворюваннях. Структурна функція забезпечує гарантію бар'єрної функції ТЈ, а функція регулювання сигналів впливає на проліферацію та рухливість клітин. Проблема полягає в тому, що важко вивчити функцію білків ZO у певному місці через їх високодинамічну субклітинну локалізацію [13].

Білки ZO впливають на проліферацію клітин за допомогою переміщення між ядром і мембраною та регуляції пов'язаних із клітинним циклом білків, як-от циклін D1 і ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA). ZO-1 головним чином інгібує клітинну проліферацію, зв'язуючись із доменом SH3 фактора транскрипції ZONAB. ZONAB сприяє транскрипції пов'язаних із клітинним циклом білків цикліну D1 і PCNA шляхом безпосереднього зв'язування з їхніми промоторами. Крім того, ZONAB прискорює прогресування клітинного циклу шляхом поєднання з циклінзалежною кіназою 4 (CDK4) і цикліном D1, полегшуючи їм потрапляння у ядро [13].

Дотепер було неодноразово доведено, що білки ZO дифундують або втрачаються майже при всіх типах запалень. У пацієнтів із запальними захворюваннями рівень експресії монокарбоксилатного транспортера 4 (MCT4) значно підвищується [15]. Надмірна експресія MCT4 *in vitro* порушує функцію кишкового бар'єра через інгібування експресії ZO-1, одночасно сприяючи експресії IL-6. Механістично MCT4 сприяє утворенню комплексу факторів транскрипції NF-κB/CBP, таким чином запобігаючи зв'язуванню CREB (cAMP-response element binding protein) і CBP (cAMP-response element binding protein binding protein), комбінація яких, як було продемонстровано, відіграє центральну роль у транскриптації ZO-1 [13].

Сигнальний шлях β-катеніну відіграє незамінну роль у різних біологічних процесах, включно з ЕМТ і рухливістю клітин. Деякі дослідження показали, що білки ZO впливають на рухливість клітин шляхом регулювання сигнального шляху β-катеніну. Відповідно до отриманих даних висунута гіпотеза, за якою вплив ZO-1 на рухливість клітин залежить від ідентичності клітини. У клітинах з епітеліальними характеристиками ZO-1 переважно пригнічує клітинну рухливість; навпаки, у клітинах з мезенхімальними характеристиками ZO-1 віддає перевагу стимулюванню клітинної рухливості шляхом зв'язування трансмембранних білків або впливу на клітинну сигналізацію [13].

Було показано, що онкогенні віруси, включно з аденовірусом і вірусом папіломи людини, можуть безпосередньо зв'язувати домени PDZ білків ZO, таким чином індукуючи їх деградацію [28]. Крім того, білки ZO мають високогомологічні структури з іншим MAGUK-подібним білком Dlg, який діє як супресор пухлин, тому білки ZO також вважаються супресорами пухлин. Незважаючи на те, що дослідження зв'язку між білками ZO та пухлиноутворенням дуже обмежені, доведено, що білки ZO втрачаються під час пухлиноутворення [13, 29–31].

Використовуючи інтегративний аналіз відкритої бази даних раку легенів, виявили, що рівні експресії білків щільного з'єднання, ZO-1 і ZO-2, були нижчими у тканинах раку легенів, включно з аденокарциномою легенів і плоскоклітинним раком легенів, ніж у нормальних легеневих тканинах. Хоча ектопічна експресія або нокдаун ZO-1 і ZO-2 не впливали на ріст клітин раку легенів, вони суттєво регулювали клітинну міграцію й інвазію. За допомогою аналізу корельованих генів з базою даних раку легенів було також визначено субодиницю альфа q G білка (GNAQ) як потенційний специфічний активатор ZO-1 і ZO-2. Отримані результати свідчать про те, що вісь GNAQ-ZO-1/2 може відігравати пухлино-супресивну роль у розвитку та прогресуванні раку легенів, і підкреслюють роль ZO-1 та ZO-2 як ключових білків, що пригнічують ЕМТ і формування пухлинного мікрооточення. Ці відкриття дають нове розуміння для розробки цільової терапії раку легенів [32].

Все більше доказів свідчать про те, що білки TJ відіграють вирішальну роль у патогенезі різних захворювань, включно з раком шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК). Білки TJ в основному зберігають епітеліальні й ендотеліальні клітини інтактними разом за допомогою інтегральних білків, однак останні дані свідчать про те, що вони також регулюють експресію генів, необхідних для клітинної проліферації, ангиогенезу та метастазування через адаптерні білки, як-от ZO. Білки ZO є мембрано-асоційованими білками цитозольного каркаса, які модулюють клітинну проліферацію шляхом взаємодії з кількома факторами транскрипції. Зниження білків ZO при раку ШКТ і ГЦК корелює з розвитком пухлини та поганим прогнозом. Розглядаються терапевтичні втручання, спрямовані на ZO при раку ШКТ і печінки [33].

Отримані результати вперше показують, що системна концентрація ZO-1 була значно підвищена у пацієнтів з ГЦК і позитивно корелює з маркерами запалення, яке сприяє підвищенню концентрації ZO-1 у плазмі крові. Отже, його можна використовувати як потенційний діагностичний біомаркер для оцінки прогресування ГЦК [34].

ZO-1 — це підмембранний білок, який може проявляти проінвазивні функції, коли він переміщується з TJ у цитоядерний компартмент. Вивчали функціональну участь ZO-1 в експресії хемокіну CXCL8/IL-8 у клітинах пухлини легенів і молочної залози. Експерименти з трансфекцією малих інтерферуючих РНК і кДНК ZO-1 підкреслили регуляцію експресії CXCL8/IL-8 через цитоядерний пул ZO-1. Також виявили ділянку промотора CXCL8/IL-8, яка реагувала на ZO-1. Використовуючи мутовані промоторні конструкції, автори визначили сайт NF-κB, критичний для цієї активації. Крім того, аналіз сигнального шляху NF-κB виявив фосфорилування IκBα та p65 у клітинах із надмірною експресією ZO-1, а подальше пригнічення p65 підтвердило його необхідність для індукції CXCL8/IL-8 [35].

ZO-1 — білок клітинного з'єднання, необхідний для ангиогенезу. В ендотеліальних клітинах були ідентифіковані несподівані асоціації ZO-1 з білками стресових гранул, як-от YB-1, які є вирішальними для цитопroteкції, що вказує на взаємодію ZO-1-YB-1 в ангиогенезі [36].

Дослідження функціонального впливу регуляторної осі CXCL8/IL-8 показало проангиогенну активність ZO-1 як в аналізах ангиогенезу *ex vivo*, так і *in vivo*. Виявили, що недрібноклітинна карцинома легенів, яка демонструє цитоядерний патерн ZO-1, була значно більш ангиогенною, ніж та, у якій не виявляється цитоядерна експресія ZO-1. Отже, отримані результати демонструють, що ZO-1 регулює експресію CXCL8/IL-8 через сигнальний шлях NF-κB та його субодиницю p65, яка згодом модулює транскрипцію IL-8. Також надані докази нещодавно ідентифікованого регуляторного шляху, який може сприяти ангиогенезу. Таким чином, наші результати підтверджують концепцію про те, що переміщення ZO-1 від TJ до цитоядерного компартменту може впливати як на внутрішні інвазивні властивості пухлинних клітин, так і на створення туморогенного мікрооточення пухлини [35].

Запальне захворювання кишечника (ЗЗК) є основним фактором ризику розвитку раку, асоційованого з колітом. Раніше повідомляли, що регуляторна субодиниця 3 фосфоінозитид-3-кінази (PIK3R3) була надмірно експресована при колоректальному раку (CRC), але роль PIK3R3 у ЗЗК невідома. Кількість PIK3R3 була підвищеною у пацієнтів з ЗЗК і негативно контролювала експресію ZO-1. *In vitro* PIK3R3 регулює ZO-1 шляхом активації шляху NF-κB. PIK3R3 була підвищеною у клінічних пацієнтів з ЗЗК із супутнім порушенням експресії ZO-1 [14].

ZO-1 і щитоподібна залоза

Відомо, що прозапальні цитокіни, як-от IL-1β і TNF-α, впливають на функцію щитоподібної залози (ЩЗ). Вони стимулюють секрецію IL-6 і змінюють цілісність епітелію, впливаючи на білки з'єднань. Щоб вивчити роль цитокінів у щільності епітелію ЩЗ при аутоімунних захворюваннях (АІТД), проаналізували профілі експресії білків з'єднань (ZO-1, клаудини, JAM-A) і цитокінів у зрізах ЩЗ людини, а також дослідили вплив IL-1β на цілісність епітелію у первинних культурах тироцитів людини. Висока експресія сполучних білків, яку виявили на зрізах ЩЗ при хворобі Грейвса, а також в екстрактах клітинної мембрани, підтверджує герметичність фолікулярних клітин ЩЗ при АІТД. Навпаки, знижена експресія JAM і ZO-1 у клітинах ЩЗ у пацієнтів, які страждають на тиреоїдит Хашимото, узгоджується із втратою цілісності фолікулярних клітин при цій патології. Що стосується впливу на цілісність епітелію ТТГ і прозапального цитокіну IL-1β у первинних культурах клітин ЩЗ людини, ТТГ, як виявилось, здатний модифікувати локалізацію JAM-A, але без змін у рівнях експресії JAM-A, клаудини і ZO-1. І навпаки, IL-1β спровокував зниження експресії і перерозподіл клаудинів і ZO-1, не змінюючи експресії та картини субклітинного розподілу JAM-A у клітинах ЩЗ. Ці результати демонструють, що хвороби Хашимото і Грейвса демонструють різні схеми експресії білків з'єднання з втратою цілісності епітелію у першому випадку та що

IL-1 β змінює герметичність тиреоїдного епітелію тироцитів людини шляхом зміни експресії й локалізації білків з'єднання [37].

Клітини Th17 разом із секретованим IL-17 були ідентифіковані як вирішальні фактори, що сприяють патогенезу автоімунітету ЩЗ. Вважається, що регульоване цитокинами порушення щільних з'єднань має важливе значення для ініціації та/або розвитку кількох захворювань. Утім, роль IL-17 у підтриманні цілісності TJ при автоімунних захворюваннях ЩЗ ще не була оцінена. Досліджували цілісність фолікулів ЩЗ шляхом вивчення експресії білків ZO-1 і клаудину-1 у поєднанні з виявленням IL-17A та CD68 у пацієнтів з АІТД порівняно з контрольною групою. Із 35 дорослих пацієнтів після тиреоїдектомії брали участь 18 осіб з тиреоїдитом Хашимото (ХТ), 7 пацієнтів із хворобою Грейвса (ХГ), а також 10 пацієнтів із колоїдним зобом без автоімунного компонента [38].

Також було проаналізовано кореляцію IL-17A з TJ і CD68 у пацієнтів з АІТД. Окрім запальних клітин, засвідчено більш високий рівень експресії IL-17A у фолікулярних клітинах ЩЗ у пацієнтів із ХТ порівняно з ХГ або колоїдним зобом. Значне зниження імунореактивності ZO-1 спостерігалось у тироцитах хворих на ХТ, тоді як не було виявлено істотних відмінностей в експресії клаудину-1 при ХТ та ХГ порівняно з пацієнтами із колоїдним зобом. У пацієнтів із ХТ експресія IL-17A у фолікулярних клітинах позитивно корелювала з імунопозитивністю CD68, тоді як зв'язку з експресією клаудину-1 або ZO-1 виявлено не було. Пацієнти з ХГ не виявили жодної суттєвої кореляції IL-17A з TJ і CD68. Сильна гіперекспресія IL-17A, що спостерігається в епітеліальних клітинах ЩЗ, пов'язана з наявністю внутрішньофолікулярних CD68-позитивних клітин у пацієнтів з ХТ. Автори засвідчили зміни у молекулах комплексів з'єднання тироцитів, що підкреслюють порушення цілісності фолікула ЩЗ при ХТ, але зв'язку з IL-17A виявлено не було [38].

Важливим завданням, що стоїть перед ендокринними хірургами, є пошук специфічних маркерів метастазування для карцином ЩЗ. За нашими даними, маркерами, які можуть свідчити про агресивність і метастатичний потенціал пухлини, є ядерний антиген клітин, що проліферують (PCNA) [39, 40], експресія рідкісної ізоформи рибосомальної кінази p70S6K–p60S6K [41] і експресія ZEB1 у пухлинних тканинах, плазмі та клітинах крові [42]. Ще одним таким маркером метастазування може бути ZO-1. Отримані нами дані свідчать, що рівень ZO-1 в умовно-нормальній тканині ЩЗ становить $0,304 \pm 0,064$ нг/мг білка, а в пухлинній тканині папілярної карциноми (ПК) знижується вдвічі, що узгоджується з даними інших авторів [13, 29–31]. У папілярній карциномі з метастазами кількість ZO-1 знижується у пухлинній тканині до $0,136 \pm 0,026$, а в метастазах — до $0,126 \pm 0,025$ нг/мг. У зобній тканині кількість ZO-1 становить $0,210 \pm 0,036$ нг/мг білка, що помітно вище, ніж у пухлинній тканині й метастазах. Також визначали рівень ZO-1 у плазмі крові. Рівень ZO-1 у крові хворих на ПК суттєво нижчий, ніж у крові здорових людей. Кількість ZO-1 у крові хворих на ПК

з метастазами ще нижчий і вірогідно відрізняється від показника хворих на ПК без метастазів: $1,59 \pm 0,02$ проти $1,76 \pm 0,09$ нг/мл.

Висновки

Білки ZO відіграють важливу роль у процесах запалення, злоякісній трансформації, пухлинному ангіогенезі, прогресуванні раку й утворенні метастазів.

Доведено, що білки ZO дифундують або втрачаються майже при всіх типах запалень, під час канцерогенезу й метастазування.

Зниження концентрації ZO-1 може бути одним із маркерів метастазування у карциномах ЩЗ. Особливу цінність становить чітка відмінність цього показника у плазмі крові, що може бути використано з прогностичними цілями у доопераційному періоді.

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

Список літератури

1. Yang J, Antin P, Berx G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:341–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>.
2. Otani T, Furuse M. Tight Junction Structure and Function Revisited. *Trends Cell Biol.* 2020 Oct;30(10):805–817. doi: 10.1016/j.tcb.2020.08.004. Epub 2020 Sep 2. Erratum in: *Trends Cell Biol.* 2020 Dec;30(12):1014. doi: 10.1016/j.tcb.2020.10.001. PMID: 32891490.
3. González-Mariscal L, Miranda J, Gallego-Gutiérrez H, et al. Relationship between Apical junction Proteins, Gene Expression and Cancer. *Biochim. Biophys. Acta (Bba) — Biomembranes* 2020;1862:183278. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183278>.
4. Neyrinck-Leglantier D, Lesage J, Blacher S, et al. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:749364. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.749364>.
5. Buckley A, Turner JR. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10:a029314. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029314>.
6. Citi S, Fromm M, Furuse M, González-Mariscal L, Nusrat A, Tsukita S, Turner JR. A short guide to the tight junction. *J Cell Sci.* 2024 May 1;137(9):jcs261776. doi: 10.1242/jcs.261776. Epub 2024 May 7. PMID: 38712627; PMCID: PMC11128289.
7. Tsukita K, Kitamata M, Kashihara H, Yano T, Fujiwara I, Day TF, Katsuno T, et al. Phase separation of an actin nucleator by junctional microtubules regulates epithelial function. *Sci Adv.* 2023 Feb 15;9(7):eadf6358. doi: 10.1126/sciadv.adf6358. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36791197; PMCID: PMC9931218.
8. Saito AC, Endo C, Fukazawa Y, Higashi T, Chiba H. Effects of TAMP family on the tight junction strand network and barrier function in epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 Nov;1517(1):234–250. doi: 10.1111/nyas.14889. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36069127.
9. Cording J, Berg J, Käding N, Bellmann C, Tschek C, Westphal JK, Milatz S, et al. In tight junctions, claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization. *J Cell Sci.* 2013 Jan 15;126(Pt 2):554–64. doi: 10.1242/jcs.114306. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23203797.
10. Rouaud F, Sluysmans S, Flinois A, Shah J, Vasileva E, Citi S. Scaffolding proteins of vertebrate apical junctions: structure, functions and biophysics. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020 Oct

- 1;1862(10):183399. doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183399. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553946.
11. Wibbe N, Ebnet K. Cell Adhesion at the Tight Junctions: New Aspects and New Functions. *Cells*. 2023 Nov 24;12(23):2701. doi: 10.3390/cells12232701. PMID: 38067129; PMCID: PMC10706136.
12. Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival. *Ann N Y Acad Sci*. 2022 Aug;1514(1):21-33. doi: 10.1111/nyas.14798. Epub 2022 May 17. PMID: 35580994; PMCID: PMC9427709.
13. Yu S, He J, Xie K. Zonula Occludens Proteins Signaling in Inflammation and Tumorigenesis. *Int J Biol Sci*. 2023 Jul 24;19(12):3804-3815. doi: 10.7150/ijbs.85765. PMID: 37564207; PMCID: PMC10411466.
14. Ibrahim S, Zhu X, Luo X, Feng Y, Wang J. PIK3R3 regulates ZO-1 expression through the NF- κ B pathway in inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol*. 2020 Aug;85:106610. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106610. Epub 2020 May 27. PMID: 32473571.
15. Zhang S, Xu W, Wang H, Cao M, Li M, Zhao J, Hu Y, et al. Inhibition of CREB-mediated ZO-1 and activation of NF- κ B-induced IL-6 by colonic epithelial MCT4 destroys intestinal barrier function. *Cell Prolif*. 2019 Nov;52(6):e12673. doi: 10.1111/cpr.12673. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31418947; PMCID: PMC6869122.
16. Hu J, Gao N, Zhang Y, Chen X, Li J, Bian F, Chi W, et al. IL-33/ST2/IL-9/IL-9R signaling disrupts ocular surface barrier in allergic inflammation. *Mucosal Immunol*. 2020 Nov;13(6):919-930. doi: 10.1038/s41385-020-0288-4. Epub 2020 May 1. PMID: 32358573; PMCID: PMC7572432.
17. Hervé JC, Derangeon M, Sarrouilhe D, Bourmeyster N. Influence of the scaffolding protein Zonula Occludens (ZOs) on membrane channels. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Feb;1838(2):595-604. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.07.006. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23867773.
18. Vasileva E, Spadaro D, Rouaud F, King JM, Flinois A, Shah J, Sluysmans S, et al. Cingulin binds to the ZU5 domain of scaffolding protein ZO-1 to promote its extended conformation, stabilization, and tight junction accumulation. *J Biol Chem*. 2022 Apr;298(4):101797. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101797.
19. Rouaud F, Huang W, Flinois A, Jain K, Vasileva E, Di Mattia T, Mauperin M, et al. Cingulin and paracingulin tether myosins-2 to junctions to mechanoregulate the plasma membrane. *J Cell Biol*. 2023 Jul 3;222(7):e202208065. doi: 10.1083/jcb.202208065. Epub 2023 May 19. PMID: 37204781; PMCID: PMC10202830.
20. Beutel O, Maraspin R, Pombo-García K, Martin-Lemaitre C, Honigsmann A. Phase Separation of Zonula Occludens Proteins Drives Formation of Tight Junctions. *Cell*. 2019 Oct 31;179(4):923-936.e11. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.011. PMID: 31675499.
21. Kuo WT, Zuo L, Odenwald MA, Madha S, Singh G, Gurniak CB, Abraham C, Turner JR. The Tight Junction Protein ZO-1 Is Dispensable for Barrier Function but Critical for Effective Mucosal Repair. *Gastroenterology*. 2021 Dec;161(6):1924-1939. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.047. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34478742; PMCID: PMC8605999.
22. Schwayer C, Shamipour S, Pranjic-Ferscha K, Schauer A, Balda M, Tada M, Matter K, Heisenberg CP. Mechanosensation of Tight Junctions Depends on ZO-1 Phase Separation and Flow. *Cell*. 2019 Oct 31;179(4):937-952.e18. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.006. PMID: 31675500.
23. Citi S. Cell Biology: Tight Junctions as Biomolecular Condensates. *Curr Biol*. 2020 Jan 20;30(2):R83-R86. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.060. PMID: 31962084.
24. Sun D, LuValle-Burke I, Pombo-García K, Honigsmann A. Biomolecular condensates in epithelial junctions. *Curr Opin Cell Biol*. 2022 Aug;77:102089. doi: 10.1016/j.cub.2022.102089. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35696872.
25. Balda MS, Matter K. Tight junctions. *Curr Biol*. 2023 Nov 6;33(21):R1135-R1140. doi: 10.1016/j.cub.2023.09.027. PMID: 37935122.
26. Gallego-Gutiérrez H, González-González L, Ramírez-Martínez L, López-Bayghen E, González-Mariscal L. Tight junction protein ZO-2 modulates the nuclear accumulation of transcription factor TEAD. *Mol Biol Cell*. 2021 Jul 15;32(15):1347-1358. doi: 10.1091/mbc.E20-07-0470. Epub 2021 May 19. PMID: 34010016; PMCID: PMC8694039.
27. Nguyen TP, Otani T, Tsutsumi M, Kinoshita N, Fujiwara S, Nemoto T, Fujimori T, Furuse M. Tight junction membrane proteins regulate the mechanical resistance of the apical junctional complex. *J Cell Biol*. 2024 May 6;223(5):e202307104. doi: 10.1083/jcb.202307104. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38517380; PMCID: PMC10959758.
28. Hernandez-Monge J, Garay E, Raya-Sandino A, Vargas-Sierra O, Diaz-Chavez J, Popoca-Cuaya M, Lambert PF, et al. Papillomavirus E6 oncoprotein up-regulates occludin and ZO-2 expression in ovariectomized mice epidermis. *Exp. Cell Res*. 2013;319:2588-2603.
29. Chang ZY, Liu HM, Leu YL, Hsu CH, Lee TY. Modulation of Gut Microbiota Combined with Upregulation of Intestinal Tight Junction Explains Anti-Inflammatory Effect of Corylin on Colitis-Associated Cancer in Mice. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2667. doi: 10.3390/ijms23052667. PMID: 35269806; PMCID: PMC8910903.
30. Yan S, Chang J, Hao X, Liu J, Tan X, Geng Z, Wang Z. Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora. *Phytomedicine*. 2022 Jul 20;102:154217. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154217. Epub 2022 May 27. PMID: 35660350.
31. Deng J, Zhao L, Yuan X, Li Y, Shi J, Zhang H, Zhao Y, et al. Pre-Administration of Berberine Exerts Chemopreventive Effects in AOM/DSS-Induced Colitis-Associated Carcinogenesis Mice via Modulating Inflammation and Intestinal Microbiota. *Nutrients*. 2022 Feb 9;14(4):726. doi: 10.3390/nu14040726. PMID: 35215376; PMCID: PMC8879943.
32. Kim HS, Lee SI, Choi YR, Kim J, Eun JW, Song KS, Jeong JY. GNAQ-Regulated ZO-1 and ZO-2 Act as Tumor Suppressors by Modulating EMT Potential and Tumor-Repressive Microenvironment in Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 15;24(10):8801. doi: 10.3390/ijms24108801. PMID: 37240145; PMCID: PMC10218451.
33. Ram AK, Vairappan B. Role of zonula occludens in gastrointestinal and liver cancers. *World J Clin Cases*. 2022 Apr 26;10(12):3647-3661. doi: 10.12998/wjcc.v10.i12.3647. PMID: 35647143; PMCID: PMC9100728.
34. Ram AK, Pottakat B, Vairappan B. Increased systemic zonula occludens 1 associated with inflammation and independent biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 May 18;18(1):572. doi: 10.1186/s12885-018-4484-5. PMID: 29776350; PMCID: PMC5960107.
35. Lesage J, Suarez-Carmona M, Neyrinck-Leglantier D, Grelet S, Blacher S, Hunziker W, Birembaut P, et al. Zonula occludens-1/NF- κ B/CXCL8: a new regulatory axis for tumor angiogenesis. *FASEB J*. 2017 Apr;31(4):1678-1688. doi: 10.1096/fj.201600890R. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28057697.
36. El Bakkouri Y, Chidiac R, Delisle C, Corriveau J, Cagnone G, Gaonac'h-Lovejoy V, Chin A, et al. ZO-1 interacts with YB-1 in endothelial cells to regulate stress granule formation during angiogenesis.

Nat Commun. 2024 May 23;15(1):4405. doi: 10.1038/s41467-024-48852-7. PMID: 38782923; PMCID: PMC11116412.

37. Rebuffat SA, Kammoun-Krichen M, Charfeddine I, Ayadi H, Bougacha-Elleuch N, Peraldi-Roux S. IL-1 β and TSH disturb thyroid epithelium integrity in autoimmune thyroid diseases. *Immunobiology.* 2013 Mar;218(3):285-91. doi: 10.1016/j.imbio.2012.05.016. Epub 2012 Jun 23. PMID: 22878044.

38. Zake T, Skuja S, Kalere I, Konrade I, Groma V. Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(25):e11211. doi: 10.1097/MD.00000000000011211. PMID: 29924048; PMCID: PMC6024462.

39. Guda B, Pushkarev V, Kovzun O, Pushkarev V, Tronko M. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(4):339-343. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822>.

40. Guda BB, Kovalenko AE, Bolgov MY, Taraschenko YM, Mykhailenko NI. Main prognostic factors for well differentiated thyroid cancer: analysis of combined patients treatment results during 20 Years after surgery. *Journal of Thyroid Disorders and Therapy.* 2018;7:1. doi: 10.4172/2167-7948.1000228.

41. Zynych P, Pushkarev V, Levchuk N, Tronko M. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(7):517-528. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451>.

42. Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, et al. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia.* 2020;25(3):227-242. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-3.227>.

Отримано/Received 04.06.2025

Рецензовано/Revised 23.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2025 ■

Information about authors

Petro P. Zynych, PhD in Medicine, Researcher, Department of Endocrine Glands Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: zynychpiter@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8890-4343>

Volodymyr M. Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +380 (66) 345-36-99; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Nataliia I. Levchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: levnaty@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0482-5176>

Mykhailo Yu. Bolhov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Glands Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: mikebolgov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9011-9982>

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.

P.P. Zynych, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, M.Yu. Bolhov

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Tight junction protein ZO-1 as a possible marker of metastasis in thyroid carcinomas: a review of the literature and our own data

Abstract. The plasticity of epithelial cells, exemplified by the epithelial-mesenchymal transition, has a crucial impact on tumorigenesis and metastasis. A key event in the epithelial-mesenchymal transition is the reorganization of intercellular junctions, especially tight junctions (TJ). TJ are areas of contact between epithelial and endothelial cells that create selective paracellular barriers that support body compartments. The TJ membrane is based on scaffolding, adaptor and signaling proteins. These include, in particular, the zonula occludens (ZO)-1–3 proteins, which create a scaffolding of TJ membrane proteins and influence the formation and dynamics of TJ strands, regulation and repair by connecting TJ to the cytoskeleton. ZO proteins are regulated by the nuclear factor kappa B signaling and cytokines. ZO proteins play important roles in embryonic development, tissue homeostasis, injury repair, inflammation, tumorigenesis, cancer progression, etc. The

structural function ensures the barrier function of TJ, and the signal regulation function affects cell proliferation and motility. ZO proteins influence cell proliferation by moving between the nucleus and the membrane and regulating cell cycle-related proteins, such as cyclin D1 and proliferating cell nuclear antigen, and are considered tumor suppressors. It has been repeatedly proven that ZO proteins diffuse or are lost in almost all types of inflammation, during tumorigenesis, and metastasis. According to our data, ZO-1 is reduced in papillary carcinoma tumor tissue and metastases. Also, plasma level of ZO-1 in patients with papillary carcinoma is significantly lower than in the blood of healthy people. Thus, a decrease in the concentration of ZO-1 may be one of the markers of metastasis in thyroid carcinomas.

Keywords: ZO-1 proteins; tight junctions; thyroid carcinoma metastasis

Величко В.І., Лагода Д.О., Тулянцева Є.О., Данильчук Г.О.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Оцінка глікемічного контролю у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння з різним когнітивним статусом за результатами навчання основ самоконтролю

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є однією із провідних неінфекційних патологій у світі, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних і мікросудинних ускладнень. Успішне ведення захворювання залежить від участі самого пацієнта, рівня його знань і навичок самоконтролю. Особливої уваги потребують пацієнти з когнітивними порушеннями (КП), які можуть ускладнювати перебіг ЦД. **Мета:** оцінити результати однорічного спостереження за ефективністю навчання основ самоконтролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі ожиріння з різним когнітивним статусом. У дослідженні взяли участь 140 пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі ожиріння віком від 25 до 60 років. Залежно від когнітивного статусу й участі у програмі навчання пацієнти були поділені на чотири підгрупи: стандартного лікування та з навчанням основ самоконтролю ЦД, з та без КП. Програма навчання включала 9 групових занять із подальшим спостереженням протягом 12 місяців. Через 12 місяців у підгрупах, що проходили навчання основ самоконтролю ЦД, відзначалося вірогідне зниження рівня глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину, індексу маси тіла (ІМТ) й окружності талії (ОТ), а також систолічного та частково діастолічного артеріального тиску ($p < 0,05-0,001$). Рівень знань за Мічиганською шкалою у групі з навчанням основ самоконтролю зріс на 20–29 % ($p < 0,001$), тоді як у підгрупах стандартного лікування практично не змінився. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та HbA1c ($p = 0,95$; $p < 0,000001$) та обернений зв'язок між рівнем знань про ЦД та HbA1c ($r = -0,79$; $p < 0,001$). Навчання основ самоконтролю вірогідно поліпшує клініко-метаболічні показники та рівень знань пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від наявності КП. Програми навчання у школах ЦД мають розглядатися як обов'язковий компонент ведення таких пацієнтів для кращого контролю захворювання та профілактики ускладнень. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; навчання; когнітивний статус; самоконтроль; зміна способу життя; школа діабету

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одним із провідних захворювань серед неінфекційних хвороб у всьому світі [1]. Поширеність і здатність спричиняти численні хронічні ускладнення зумовили значний інтерес до цієї проблеми на глобальному рівні [2].

ЦД істотно впливає на життєдіяльність людини, обмежує її та призводить до передчасної смерті, що є значним економічним навантаженням на системи охорони здоров'я по всьому світу [3, 4].

Поширеність ЦД у світі станом на 2024 рік — приблизно 588,7 млн дорослих. Припускають, що до 2050 року це число зросте до 852,5 млн, 90–95 % усіх випадків припадає саме на ЦД 2-го типу [1].

В Україні офіційні дані щодо поширеності ЦД є лише до 2017 року. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) повідомляло про майже 1,3 млн хворих на ЦД. З 2018 року МОЗ скасувало ведення обліку таких пацієнтів [5].

Нині за підрахунками 11-го видання IDF Diabetes Atlas (2025), станом на 2024 рік в Україні нараховується приблизно 2,3 млн пацієнтів із ЦД віком 20–79 років. Частка людей із недиагностованим ЦД, за даними офіційної статистики, становить 36,9 %, проте ці підрахунки ще потребують уточнення, що підкреслює необхідність оновлення національних реєстрів і проведення скринінгових програм [1].

ЦД є складним хронічним захворюванням, що потребує від пацієнта щоденного прийняття численних

непростих рішень щодо харчування, фізичної активності та медикаментозної терапії. Ефективний контроль захворювання також вимагає наявності у пацієнтів відповідних знань і навичок самоконтролю. З метою формування цих компетенцій розроблені спеціалізовані освітні програми навчання, які проводяться у межах шкіл ЦД [6, 7].

Наукові дані вказують на прямий кореляційний зв'язок між рівнем знань пацієнтів про контроль ЦД і рівнем глікемії, що позитивно впливає на зниження частоти мікросудинних ускладнень і зменшення ризику серцево-судинних подій [8].

Також важливо враховувати індивідуальні потреби пацієнтів для персоналізації терапевтичних цілей і стратегій лікування. Індивідуалізований підхід передбачає урахування таких чинників, як вік, когнітивні функції (КФ), особливості навчального чи робочого графіку, уявлення про здоров'я, наявність підтримки з боку рідних чи оточення, харчові звички, фізична активність, соціально-економічний стан, культурні особливості, рівень освіти, анамнез ЦД (тривалість захворювання, наявність ускладнень, лікування), супутніх захворювань, доступність медичної допомоги тощо [9].

Є дві моделі терапевтичного навчання — індивідуальне та групове. Кожна з них має свої переваги та недоліки залежно від клінічної ситуації та потреб пацієнтів.

Подеколи до участі в освітніх заходах залучаються не лише пацієнти, а й члени їх родин або люди, які здійснюють за ними догляд. Залучення родичів сприяє поліпшенню засвоєння навчального матеріалу, підвищенню прихильності до лікування, а також зміцненню міжособистісних стосунків у родині, що підтверджується результатами низки досліджень [10–13].

З огляду на численні виклики, пов'язані з менеджментом ЦД 2-го типу, Американська діабетична асоціація (АДА) рекомендує проходження навчання самоконтролю ЦД. Таке навчання повинні отримувати всі пацієнти: 1) при встановленні діагнозу ЦД 2-го типу; 2) щороку для підтримки належного контролю за захворюванням і профілактики ускладнень; 3) у разі виникнення нових ускладнень, які погіршують самоконтроль; 4) при змінах у лікуванні або умов надання медичної допомоги [14, 15].

Варто також зазначити, що серед пацієнтів із ЦД 2-го типу поширеність когнітивних порушень (КП), хвороби Альцгеймера та судинної деменції вища, ніж у загальній популяції, причому ризик їх виникнення збільшується з віком. Розвиток КП може призводити до погіршення перебігу ЦД 2-го типу внаслідок зниження мотивації та/або здатності до здійснення самоконтролю, зниження прихильності до лікування та труднощів у дотриманні рекомендацій щодо зміни способу життя [16].

АДА спільно з Європейським товариством ендокринологів сходяться на думці про необхідність скринінгу КФ у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу. Для цього пропонується використовувати коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), Монреальську шкалу оцінки КФ (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) та тест Mini-Cog. Проте варто враховувати, що ці тести мають обмежену чутливість до легких КП,

які можуть залишатися нерозпізнаними, ускладнюючи процес засвоєння нових знань і навичок. Тож у пацієнтів, які пройшли навчання, рекомендується частіше проводити повторну оцінку рівня обізнаності про ЦД [17].

Мета дослідження: оцінити результати спостереження за ефективністю навчання основ самоконтролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі ожиріння з різним когнітивним статусом.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 140 пацієнтів із діагнозом ЦД 2-го типу на тлі ожиріння, середній вік становив $53,99 \pm 4,14$ року, з них більше ніж половина (61,43 %) — жінки.

Дослідження проводилося на базі кафедри сімейної медицини, загальної практики та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету у рамках проекту «Школа діабету та надмірної маси тіла». Перед формуванням груп була проведена інформаційна кампанія з метою ознайомлення потенційних учасників із програмою та дизайном дослідження.

Дослідження проводилося за критеріями включення/виключення, при цьому критеріями включення були: інформована згода на проведення дослідження; попередньо верифікований ендокринологом діагноз ЦД 2-го типу без потреби в інсулінотерапії; рівень HbA1c до 9,5 %; вік 25–60 років; наявність глюкометра. Критерії виключення: відмова від участі у дослідженні; гостра або загострення будь-якої хронічної супутньої патології; ЦД 2-го типу з інсулінотерапією; ЦД 1-го типу та інші типи ЦД; психічні розлади, деменція; гормональні розлади, які сприяють збільшенню маси тіла (МТ); прийом будь-яких препаратів, що впливають на МТ; вагітність.

Залежно від наявності КП пацієнти були розподілені на дві групи. I група ($n = 81$) включала пацієнтів із легкими та помірними порушеннями КФ, II група ($n = 59$) — пацієнтів без КП. У межах кожної групи пацієнти були розподілені на підгрупи залежно від статусу навчання: підгрупа Ia ($n = 40$) включала пацієнтів із КП, які перебували на стандартному лікуванні без навчання основ самоконтролю ЦД; підгрупа Ib ($n = 41$) — пацієнтів із КП, які, крім стандартного лікування, проходили навчання основ самоконтролю ЦД; підгрупа IIa ($n = 29$) охоплювала пацієнтів без КП, які перебували на стандартному лікуванні без навчання основ самоконтролю ЦД; підгрупа IIb ($n = 30$) — пацієнтів без КП, які перебували на стандартному лікуванні та додатково проходили навчання основ самоконтролю ЦД.

У всіх учасників оцінювалися клініко-лабораторні показники, зокрема глюкоза крові натще, глікований гемоглобін (HbA1c), рівень загального холестерину, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), артеріальний тиск (АТ). Також здійснювалося анкетування для оцінки рівня знань пацієнтів щодо ЦД (з використанням Мічиганської шкали знань діабету).

Мічиганська шкала знань діабету (Michigan Diabetes Knowledge Test) була розроблена ще у 1998 році Fitzgerald і співавторами у Центрі досліджень і навчання з діабету Мічиганського університету [18]. Тест складається із двох розділів: розділу для оцінки загальних знань, який

містить 14 запитань, призначених переважно для дорослих пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу; та другого, що складається з 9 запитань для пацієнтів, які отримують інсулінотерапію [19]. Кожен із цих розділів можна використовувати незалежно один від одного. Проходження повного тесту із 23 пунктів займає близько 15 хв [20].

З огляду на критерії включення/виключення у дослідженні нами було використано лише перший розділ Мічиганської шкали, що стосується загальних знань про ЦД. Також ми переклали шкалу українською мовою й адаптували її з урахуванням мовних особливостей населення України.

Для кожного учасника було розраховано сумарний бал у відсотках, що відображав частку правильних відповідей від загальної кількості запитань.

Розроблене нами навчання проходило в умовах групових занять у форматі зустрічей із лікарем загальної практики — сімейної медицини. Програма включала 9 занять тривалістю 45–60 хв, які проходили один раз на тиждень. Кожне заняття було адаптоване до потреб групи дослідження.

У групі пацієнтів без КП заняття проходили у звичайному форматі по 60 хв, із використанням лекцій, групових дискусій і роздаткових матеріалів.

Для групи з порушенням КФ були внесені деякі модифікації: заняття тривало до 45 хв для кращого засвоєння матеріалу та запобігання перевтомі. Також до навчальних сесій долучалися родичі пацієнтів, які не лише підтримували, але й допомагали компенсувати дефіцит запам'ятовування. Особливий акцент робився на практичних навичках: користуванні глюкометром, заповненні щоденника самоконтролю, вимірюванні артеріального тиску тощо.

Оцінка ефективності запропонованої програми навчання проводилася через 3, 6 і 12 місяців після завершення навчання та включала огляд пацієнтів, забір лабораторного матеріалу та повторне анкетування.

До завершального етапу (12 місяців) дійшли 129 учасників (92,14 %). Найбільше вибулих спостерігалось у підгрупах стандартного спостереження (8 учасників). Основними причинами вибуття були: погіршення стану здоров'я, переїзд в інше місто/країну, недостатня мотивація, відсутність на контрольних візитах тощо.

Статистичний аналіз було проведено із використанням ліцензованого програмного забезпечення Microsoft Excel 2019, Statistica 23.0.0.0. Кількісні змінні описувалися за допомогою середнього значення та стандартного відхилення ($\pm$ SD). Динаміка показників (Δ) наведена як середнє значення та стандартна похибка середнього ($\pm$ SE). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтами Пірсона (r) та Спірмана (ρ).

Результати

Як було вказано раніше, у дослідженні взяли участь 140 пацієнтів, середній вік яких становив $53,99 \pm 4,14$ року. З них більше половини ($n = 86$) — жінки. Середній стаж ЦД становив $8,08 \pm 6,05$ року. Серед пацієнтів близько половини мали вищу освіту (45,7 %). Жоден з обстежених раніше не проходив навчання основ самоконтролю ЦД. Соціально-демографічна та клініко-метаболічна характеристика пацієнтів представлена у табл. 1 та 2.

Як видно з табл. 1, у дослідженні оцінювали відповідні характеристики пацієнтів у чотирьох підгрупах. У підгрупі Ia середній вік становив $54,65 \pm 3,27$ року, $55,10 \pm 3,40$ року у Ib підгрупі, $53,48 \pm 4,23$ року у IIa підгрупі та $52,07 \pm 5,28$ року у IIb підгрупі. Аналіз показав статистично значущу різницю за віком між підгрупами ($p < 0,05$).

Стаж ЦД 2-го типу в середньому становив $8,45 \pm 5,06$ року в Ia підгрупі, $8,80 \pm 5,14$ року в Ib підгрупі, $8,59 \pm 7,23$ року в IIa підгрупі та $6,10 \pm 6,97$ року в IIb підгрупі. Різниця між показниками не була статистично значуща ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Соціально-демографічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Показник	Підгрупа Ia	Підгрупа Ib	Підгрупа IIa	Підгрупа IIb	p-value
Стать, відсоток жінок	60	56,1	65,52	66,67	$p > 0,05$
Середній вік, роки	$54,65 \pm 3,27$	$55,10 \pm 3,40$	$53,48 \pm 4,23$	$52,07 \pm 5,28$	$p < 0,05$
Тривалість ЦД, роки	$8,45 \pm 5,06$	$8,80 \pm 5,14$	$8,59 \pm 7,23$	$6,10 \pm 6,97$	$p > 0,05$
Освіта, % (вища)	42,5	39,02	58,62	46,67	$p > 0,05$
Зайнятість, %	60	53,66	44,83	50	$p > 0,05$

Примітка: жирним шрифтом виділено статистично значимі показники.

Таблиця 2. Клініко-метаболічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Показник	Підгрупа Ia	Підгрупа Ib	Підгрупа IIa	Підгрупа IIb	p-value
Глюкоза натще, ммоль/л	$8,43 \pm 2,61$	$9,33 \pm 3,05$	$7,45 \pm 1,46$	$7,73 \pm 1,98$	$p < 0,05$
HbA1c, %	$7,55 \pm 1,22$	$7,92 \pm 0,93$	$7,26 \pm 1,11$	$7,59 \pm 0,86$	$p > 0,05$
Холестерин, ммоль/л	$6,21 \pm 1,53$	$6,12 \pm 1,52$	$5,87 \pm 1,15$	$5,83 \pm 1,25$	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	$32,79 \pm 4,87$	$33,28 \pm 5,51$	$32,58 \pm 5,29$	$32,63 \pm 4,85$	$p > 0,05$
ОТ, см	$101,35 \pm 12,72$	$103 \pm 13,57$	$102,86 \pm 14,99$	$102,5 \pm 15,32$	$p > 0,05$
Систолічний АТ	$142,63 \pm 15,47$	$146,17 \pm 14,57$	$138,86 \pm 17,57$	$140,33 \pm 18,52$	$p > 0,05$
Діастолічний АТ	$88 \pm 9,46$	$89,51 \pm 7,23$	$86,55 \pm 11,03$	$87,17 \pm 13,437$	$p > 0,05$

Примітка: жирним шрифтом виділено статистично значимі показники.

Розподіл за статтю (відсоток жінок) коливався від 56,1 до 66,7 %, за рівнем освіти (відсоток осіб із вищою освітою) — від 39,0 до 58,6 %, за рівнем зайнятості (частка працюючих) — від 44,8 до 60 %. Для цих показників статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Дані, наведені у табл. 1, вказують нам, що підгрупи пацієнтів порівнянні за віком, статтю та стадією ЦД 2-го типу.

У табл. 2 наведені вихідні антропометричні та клініко-лабораторні показники пацієнтів на початку дослідження. Вихідний рівень глюкози крові натще в Іа підгрупі становив $8,43 \pm 2,61$ ммоль/л, у пацієнтів Іб підгрупи цей показник був найвищим серед усіх підгруп — $9,33 \pm 3,05$ ммоль/л. Пацієнти Іа підгрупи мали найнижчий рівень глюкози натще — $7,45 \pm 1,46$ ммоль/л, а для Іб підгрупи цей показник — $7,73 \pm 1,98$ ммоль/л. Було встановлено вірогідні відмінності між підгрупами ($p < 0,05$).

Аналіз вихідних значень HbA1c продемонстрував відносну схожість показників між досліджуваними підгрупами, що ще раз вказує на однорідність підгруп. Так, у Іа підгрупі середній рівень HbA1c становив $7,55 \pm 1,22$ %, а у Іб підгрупі — $7,92 \pm 0,93$ %, у пацієнтів Іа підгрупи цей показник був найнижчим — $7,26 \pm 1,11$ %, тоді як у Іб підгрупі — $7,59 \pm 0,86$ %. Статистична оцінка не виявила вірогідних відмінностей між підгрупами за рівнем HbA1c ($p > 0,05$).

Рівень загального холестерину в сироватці крові на початку спостереження коливався від $5,83 \pm 1,25$ ммоль/л до $6,21 \pm 1,53$ ммоль/л. Так, у Іа підгрупі середній рівень загального холестерину становив $6,21 \pm 1,53$ ммоль/л. У Іб підгрупі цей показник був дещо нижчим — $6,12 \pm 1,52$ ммоль/л. У пацієнтів Іа підгрупи рівень загального холестерину — $5,87 \pm 1,15$ ммоль/л, а в Іб підгрупі — $5,83 \pm 1,25$ ммоль/л, що було найнижчим показником серед усіх підгруп. Водночас, за результатами дисперсійного аналізу, різниця рівнів загального

холестерину між підгрупами не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$).

Аналіз даних показав, що ІМТ у пацієнтів чотирьох підгруп коливався від $32,58 \pm 5,29$ кг/м² (Іа) до $33,28 \pm 5,51$ кг/м² (Іб), при цьому статистично значущих відмінностей між підгрупами не виявлено ($p > 0,05$). Середня ОТ у підгрупах коливалася від $101,35 \pm 12,72$ см (Іа) до $103 \pm 13,57$ см (Іб) ($p > 0,05$).

Середні значення систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ не відрізнялися між підгрупами на момент включення у дослідження ($p > 0,05$). Так, середній рівень САТ коливався від $138,86 \pm 17,57$ мм рт.ст. (Іа) до $146,17 \pm 14,57$ мм рт.ст. (Іб), а ДАТ — від $86,55 \pm 11,03$ мм рт.ст. (Іа) до $89,51 \pm 7,23$ мм рт.ст. (Іб).

Ключовим показником ефективності контролю за перебігом ЦД 2-го типу є компенсація вуглеводного обміну, зокрема зниження рівня HbA1c (табл. 3, рис. 1).

У табл. 3 наведено динаміку основних біохімічних показників у пацієнтів із ЦД 2-го типу протягом 12 місяців залежно від участі у навчанні основ самоконтролю ЦД. Аналіз рівня глюкози крові натще показав, що у підгрупах стандартного лікування Іа та Іа спостерігалося незначне підвищення цього показника: з $8,43 \pm 2,61$ до $9,00 \pm 2,92$ ммоль/л у Іа підгрупі ($+0,39 \pm 0,19$; $p = 0,046$) і з $7,45 \pm 1,46$ до $8,27 \pm 2,54$ ммоль/л у Іа підгрупі ($+0,82 \pm 0,50$; $p > 0,05$).

Натомість у підгрупах із навчанням основ самоконтролю ЦД рівень глікемії натще вірогідно знизився: у Іб підгрупі з $9,33 \pm 3,05$ до $7,12 \pm 1,78$ ммоль/л ($-2,40 \pm 0,46$; $p < 0,001$), а у Іб підгрупі з $7,73 \pm 1,98$ до $6,67 \pm 1,33$ ммоль/л ($-1,03 \pm 0,34$; $p < 0,05$).

Подібні тенденції спостерігалися і для показника HbA1c. У підгрупах Іа та Іа незначне збільшення показників: із $7,55 \pm 1,22$ до $7,93 \pm 1,70$ % ($+0,36 \pm 0,19$; $p > 0,05$) і з $7,26 \pm 1,11$ до $7,63 \pm 1,30$ % ($+0,28 \pm 0,31$; $p > 0,05$) відповідно.

Таблиця 3. Динаміка показників (Δ) глюкози крові натще (абс. число, ммоль/л), глікованого гемоглобіну (абс. число, %) та рівня загального холестерину в однорічній перспективі

Показник		Рівень глюкози крові натще	Рівень HbA1c	Рівень загального холестерину
Підгрупа Іа	До	$8,43 \pm 2,61$	$7,55 \pm 1,22$	$6,21 \pm 1,54$
	Через 12 міс.	$9,00 \pm 2,92$	$7,93 \pm 1,70$	$6,67 \pm 1,75$
	Δ	$+0,39 \pm 0,19$	$+0,36 \pm 0,19$	$+0,42 \pm 0,20$
	p	$p = 0,046$	$p > 0,05$	$p = 0,042$
Підгрупа Іб	До	$9,33 \pm 3,05$	$7,92 \pm 0,93$	$6,12 \pm 1,52$
	Через 12 міс.	$7,12 \pm 1,78$	$6,98 \pm 1,01$	$5,4 \pm 1,41$
	Δ	$-2,40 \pm 0,46$	$-0,99 \pm 0,18$	$-0,54 \pm 0,16$
	p	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Підгрупа Іаа	До	$7,45 \pm 1,46$	$7,26 \pm 1,11$	$5,87 \pm 1,15$
	Через 12 міс.	$8,27 \pm 2,54$	$7,63 \pm 1,30$	$6,12 \pm 1,48$
	Δ	$+0,82 \pm 0,50$	$+0,28 \pm 0,31$	$+0,26 \pm 0,21$
	p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Підгрупа Ііб	До	$7,73 \pm 1,98$	$7,59 \pm 0,86$	$5,83 \pm 1,25$
	Через 12 міс.	$6,67 \pm 1,33$	$6,82 \pm 0,83$	$5,01 \pm 1,07$
	Δ	$-1,03 \pm 0,34$	$-0,73 \pm 0,17$	$-0,84 \pm 0,20$
	p	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,05$

Примітка: жирним шрифтом виділено статистично значимі показники.

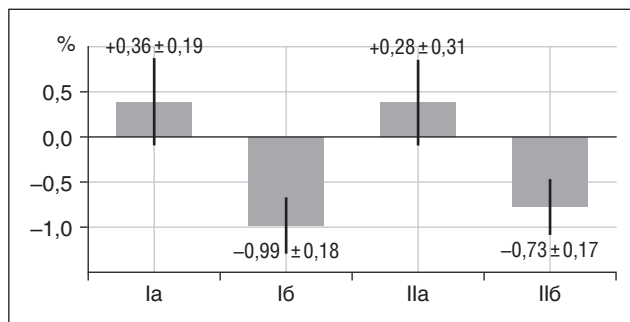


Рисунок 1. Зміна рівня глікованого гемоглобіну через 12 місяців у пацієнтів із ЦД 2-го типу ($\pm 95\%$ ДІ)

Водночас у підгрупах, які проходили програму навчання основ самоконтролю ЦД, відзначалося вірогідне зниження рівня HbA1c. Зокрема, у Іб підгрупі цей показник зменшився із $7,92 \pm 0,93$ до $6,98 \pm 1,01\%$ ($-0,99 \pm 0,18$; $p < 0,001$), а у ІІб — з $7,59 \pm 0,86$ до $6,82 \pm 0,83\%$ ($-0,73 \pm 0,17$; $p < 0,001$).

Щодо рівня загального холестерину, то у підгрупах стандартного лікування Іа та ІІа відзначалося незначне підвищення цього показника ($+0,42 \pm 0,20$ та $+0,26 \pm 0,21$ відповідно; $p = 0,042$ і $p > 0,05$). Тоді як у підгрупах із навчанням основ самоконтролю ЦД спостерігалось вірогідне зниження рівня загального холестерину: у Іб з $6,12 \pm 1,52$ до $5,4 \pm 1,41$ ммоль/л ($-0,54 \pm 0,16$; $p < 0,001$) та у ІІб з $5,83 \pm 1,25$ до $5,01 \pm 1,07$ ммоль/л ($-0,84 \pm 0,20$; $p < 0,05$).

Аналіз антропометричних показників (табл. 4) виявив, що ІМТ вірогідно знизився лише у підгрупах навчання основ самоконтролю ЦД: в Іб з $33,28 \pm 5,51$ до $29,97 \pm 4,55$ кг/м² ($-3,40 \pm 0,53$; $p < 0,001$) та в ІІб з $32,63 \pm 4,85$ до $29,75 \pm 5,14$ кг/м² ($-2,62 \pm 0,59$; $p < 0,001$). Натомість у підгрупах стандартного лікування ІМТ навіть дещо збільшився: в Іа підгрупі з $32,79 \pm 4,87$

до $33,80 \pm 6,45$ кг/м² ($+1,18 \pm 0,49$; $p < 0,05$) та в ІІа підгрупі з $32,58 \pm 5,29$ до $33,64 \pm 4,81$ кг/м² ($+1,10 \pm 0,64$; $p > 0,05$).

За рік спостереження у пацієнтів, які отримували тільки стандартне лікування, ОТ суттєво не змінилася. Так, у Іа підгрупі показник ОТ незначно зріс ($+1,49 \pm 1,23$; $p > 0,05$), а у ІІа підгрупі практично не змінився ($+0,02 \pm 1,55$; $p > 0,05$).

У підгрупах, що проходили навчання основ самоконтролю ЦД, спостерігалось вірогідне зниження ОТ. В Іб підгрупі воно становило $-9,11 \pm 1,55$ см ($p < 0,001$), а в ІІб підгрупі — $-7,44 \pm 1,51$ см ($p < 0,001$).

Те саме стосується і АТ. У пацієнтів, які перебували лише на стандартному лікуванні (Іа та ІІа підгрупи), як САТ, так і ДАТ суттєво не змінився: САТ коливався у межах $+2,02 \pm 1,34$ та $+2,62 \pm 2,82$ мм рт.ст., а ДАТ — $+1,66 \pm 1,25$ та $+3,81 \pm 2,26$ мм рт.ст. відповідно ($p > 0,05$).

У підгрупах, що проходили інтенсивне навчання основ самоконтролю ЦД (Іб та ІІб), відзначалося вірогідне зниження САТ ($-15,69 \pm 2,94$ та $-10,65 \pm 3,15$ мм рт.ст. відповідно; $p < 0,001$ і $p < 0,05$) і більш помірне зниження ДАТ, яке досягло статистичної значущості лише у пацієнтів із КП ($-6,01 \pm 1,92$ мм рт.ст., $p < 0,05$).

На початку дослідження рівень знань про ЦД за Мічиганською шкалою у всіх підгрупах був практично однаковим і коливався на рівні 52–53 % (табл. 5).

За рік спостереження у пацієнтів, які отримували лише стандартне лікування, ситуація майже не змінилася: в Іа підгрупі показник навіть трохи знизився ($-6,55 \pm 3,20\%$; $p > 0,05$), а в ІІа підгрупі залишився майже на тому самому рівні ($-2,29 \pm 3,27\%$; $p > 0,05$). Це добре ілюструє, що без додаткових освітніх заходів пацієнти рідко самостійно поліпшують власні знання про самоконтроль хвороби.

Таблиця 4. Динаміка показників (Δ) індексу маси тіла (кг/м²), окружності талії (см) та рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску (мм рт.ст.) за період однорічного спостереження

Показник		ІМТ	ОТ	Систолічний АТ	Діастолічний АТ
Підгрупа Іа	До	32,79 ± 4,87	101,35 ± 12,72	142,63 ± 15,47	88 ± 9,46
	Через 12 міс.	33,80 ± 6,45	102,24 ± 16,39	143,55 ± 18,05	89,3 ± 12,29
	Δ	+1,18 ± 0,49	+1,49 ± 1,23	+2,02 ± 1,34	+1,66 ± 1,25
	p	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Підгрупа Іб	До	33,28 ± 5,51	103 ± 13,57	146,17 ± 14,57	89,51 ± 7,23
	Через 12 міс.	29,97 ± 4,55	94,20 ± 11,49	130,79 ± 18,01	83,22 ± 13,59
	Δ	-3,40 ± 0,53	-9,11 ± 1,55	-15,69 ± 2,94	-6,01 ± 1,92
	p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05
Підгрупа ІІа	До	32,58 ± 5,29	102,86 ± 14,99	138,86 ± 17,57	86,55 ± 11,03
	Через 12 міс.	33,64 ± 4,81	102,5 ± 14,23	143,30 ± 17,94	91,21 ± 10,84
	Δ	+1,10 ± 0,64	+0,02 ± 1,55	+2,62 ± 2,82	+3,81 ± 2,26
	p	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Підгрупа ІІб	До	32,63 ± 4,85	102,5 ± 15,32	140,33 ± 18,52	87,17 ± 13,437
	Через 12 міс.	29,75 ± 5,14	94,15 ± 16,43	128,83 ± 12,37	85,32 ± 11,73
	Δ	-2,62 ± 0,59	-7,44 ± 1,51	-10,65 ± 3,15	-1,40 ± 1,35
	p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05	p > 0,05

Примітка: жирним шрифтом виділено статистично значимі показники.

Таблиця 5. Динаміка показників (Δ) за Мічиганською шкалою знань діабету у пацієнтів із ЦД 2-го типу протягом 12 місяців

Показник		Підгрупа Ia	Підгрупа Ib	Підгрупа IIa	Підгрупа IIб
Мічиганська шкала знань, %	До	52,86 $\pm$ 11,07	52,96 $\pm$ 10,95	53,45 $\pm$ 14,62	53,57 $\pm$ 16,22
	Через 12 міс.	46,23 $\pm$ 22,03	73,44 $\pm$ 19,52	50,86 $\pm$ 16,28	82,03 $\pm$ 12,25
	Δ	-6,55 $\pm$ 3,20	+20,88 $\pm$ 3,74	-2,29 $\pm$ 3,27	+29,06 $\pm$ 3,51
	p	p > 0,05	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001

Натомість у підгрупах, де проводилося навчання основ самоконтролю ЦД, результати були значно кращими: в Ib підгрупі знання зросли у середньому на +20,88 $\pm$ 3,74 % (p < 0,001), а в IIб підгрупі — ще більше, на +29,06 $\pm$ 3,51 % (p < 0,001).

Оскільки контроль МТ є одним із ключових факторів у менеджменті ЦД 2-го типу, ми проаналізували, наскільки тісно зміни ІМТ пов'язані зі станом вуглеводного обміну. Аналіз кореляції між показниками ІМТ та рівнем HbA1c (рис. 2) протягом 12 місяців спостереження продемонстрував прямий кореляційний зв'язок (p = 0,95; p < 0,000001). Спостерігалася чітка тенденція до зниження показників HbA1c зі зменшенням ІМТ, що свідчить про позитивний вплив зниження МТ на поліпшення глікемічного контролю.

Ми також оцінили, як пов'язані рівень глікемічного контролю й обізнаність пацієнтів щодо власної хвороби. Для цього провели кореляційний аналіз між середніми показниками HbA1c і результатами за Мічиганською шкалою знань діабету для всіх підгруп і часових точок (рис. 3). Аналіз показав сильний статистично значущий обернений зв'язок (r = -0,79; p < 0,001), що свідчить про те, що чим вищий рівень знань пацієнтів, тим кращий у них глікемічний контроль.

Таким чином, для поліпшення самоконтролю та показників глікемії важливо максимально використовувати всі можливості та потенціал освітніх програм у рамках діяльності шкіл ЦД. Навчання має розглядатися як невід'ємна складова частина мультидисциплінарного й інтегрованого підходу до ведення таких пацієнтів.

Оскільки профілактика ускладнень ЦД є значно ефективнішою з погляду як медичних, так і економічних результатів, проблема доступності навчання у школах ЦД стає особливо актуальною. Слід продовжувати дослідження нових методів освітнього втручання для забезпечення індивідуальних потреб пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Тож, з огляду на все вказане вище, навчання основ самоконтролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі ожиріння із різним когнітивним статусом доводить свою ефективність протягом однорічного спостереження та може бути імплементоване в індивідуалізовані програми ведення таких пацієнтів.

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують високу ефективність програм навчання основ самоконтролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від наявності КП, що узгоджується з даними інших авторів.

Зокрема, метааналізи Chowdhury та співавт. (2024) та Hildebrand і співавт. (2019) продемонстрували вірогідне

зниження рівня HbA1c на 0,24–0,64 % серед пацієнтів, які проходили навчальні програми, порівняно зі звичайним лікуванням [21, 22].

Подібні результати наведені в роботі Yuan і співавт. (2014), які відзначили не лише поліпшення глікемічного контролю (HbA1c -0,20 $\pm$ 0,56 % проти 0,08 $\pm$ 0,741 %; p < 0,05), а й зниження МТ (-1,19 $\pm$ 1,39 кг проти -0,61 $\pm$ 2,04 кг; p < 0,05) у пацієнтів після впровадження навчальних програм порівняно з контрольною групою [23].

Ще один метааналіз Shiferaw і співавт. (2021) продемонстрував статистично значуще зниження HbA1c на 0,83 % (95% ДІ: -1,17, -0,49; p < 0,001) у групах освітніх втручань порівняно зі стандартним лікуванням, застосування короткотривалих втручань ($\leq$ 3 місяці) забезпечувало ще кращий результат -1,03 % (95% ДІ: -1,90, -0,15; p < 0,00). Також було показано вірогідне поліпшення рівня знань пацієнтів із ЦД 2-го типу (1,16; 95% ДІ: 0,7, 1,60; p < 0,001) [24].

Отримані нами результати також узгоджуються із систематичним оглядом і метааналізом Alliston і співавт. (2024), у який було включено майже 6000 пацієнтів віком $\geq$ 65 років із ЦД 2-го типу. Авторами відзначено

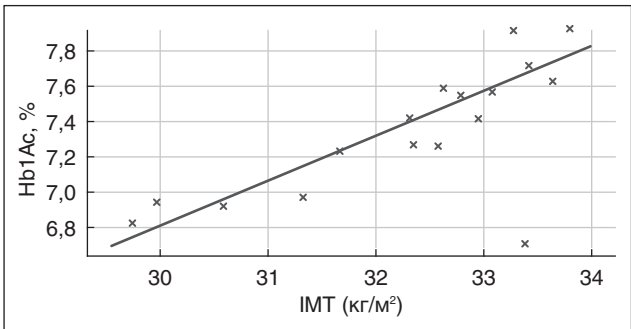


Рисунок 2. Кореляція динаміки показника глікованого гемоглобіну й індексу маси тіла

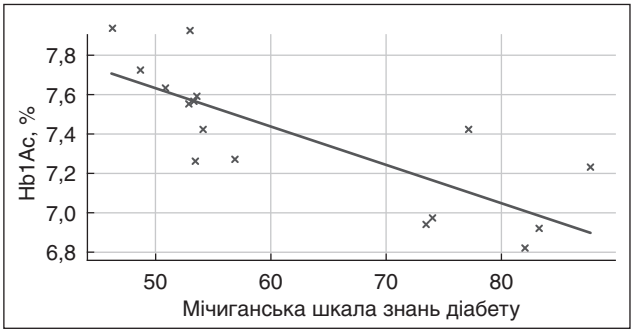


Рисунок 3. Кореляція динаміки показника глікованого гемоглобіну та рівня знань за даними Мічиганської шкали

вірогідне зниження HbA1c на 0,32 % (95% ДІ: -0,44, -0,19; $p < 0,00$), МТ — на 1,38 кг (95% ДІ: -1,96, -0,80; $p < 0,00$) та ІМТ — на 0,31 кг/м² (95% ДІ: -0,51, -0,06; $p < 0,01$). Також спостерігалось зниження рівня глюкози крові натще на 0,67 ммоль/л (95% ДІ: -0,96, -0,39; $p < 0,00$) і рівня загального холестерину — на 0,13 ммоль/л (95% ДІ: -0,20, -0,05; $p < 0,00$) [25].

Таким чином, за результатами 12-місячного спостереження у пацієнтів, які проходили програму навчання основ самоконтролю ЦД, відзначено вірогідне зниження рівнів глюкози натще, HbA1c та загального холестерину, ІМТ, ОТ та показників АТ порівняно з підгрупами, що отримували лише стандартне лікування ($p < 0,05$ – $0,001$).

Висновки

Нами було встановлено, що 57,86 % пацієнтів із ЦД 2-го типу мали КП легкого та помірного ступеня, а частка пацієнтів без КП становила 42,14 % ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав сильний обернений зв'язок між рівнем знань пацієнтів про ЦД та значенням HbA1c ($r = -0,79$; $p < 0,001$), а також прямий зв'язок між HbA1c та ІМТ ($p = 0,95$; $p < 0,000001$).

Мічиганська шкала знань діабету може використовуватися як один із критеріїв для оцінки обізнаності пацієнтів щодо свого захворювання та прогнозування їх прихильності до лікування, а також для визначення потреби у додаткових освітніх втручаннях.

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

Інформація про фінансування. Жодна організація не брала участі у фінансуванні статті чи прийнятті рішення стосовно її публікації.

Внесок авторів. Величко В.І. — аналіз літератури, редагування; Лагода Д.О. — концепція, написання тексту, редагування; Тулянцева Є.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Данильчук Г.О. — аналіз літератури, редагування.

Список літератури

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels: International Diabetes Federation, 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org>
2. Wei J, Fan L, He Z, Zhang S, Zhang Y, Zhu X, et al. The global, regional, and national burden of type 2 diabetes mellitus attributable to low physical activity from 1990 to 2021: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2025;22(1):8. doi: 10.1186/s12966-025-01709-8. PMID: 39819703; PMCID: PMC11740459.
3. Javan-Noughabi J, Tabatabaee SS, Vahedi S, Sharifi T. Socio-economic determinants of attendance at diabetes self-management education program: using Andersen's behavioral model. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1331. doi: 10.1186/s12913-022-08749-x. PMID: 36352439; PMCID: PMC9644561.
4. World Health Organization. *Diabetes* [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2024. [cited 2025 Jul 03]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

5. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
6. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess Fischl A, Maryniuk MD, et al. Diabetes Self-Management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1372-82. doi: 10.2337/dc15-0730. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26048904.
7. Kalyani RR, Allende-Vigo MZ, Antinori-Lent KJ, Close KL, Das SR, Deroze P, et al. Prioritizing Patient Experiences in the Management of Diabetes and Its Complications: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(5):1155-1178. doi: 10.1210/clinem/dgad745. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(5):e1419. doi: 10.1210/clinem/dgae144. PMID: 38381587.
8. Leong CM, Lee TI, Chien YM, Kuo LN, Kuo YF, Chen HY. Social Media-Delivered Patient Education to Enhance Self-management and Attitudes of Patients with Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022;24(3):e31449. doi: 10.2196/31449. PMID: 35319478; PMCID: PMC8987969.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48:128-145. doi: 10.2337/dc25-S006. PMID: 39651981; PMCID: PMC11635034.
10. Correia JC, Waqas A, Huat TS, Gariani K, Jornayvaz FR, Golay A, et al. Effectiveness of Therapeutic Patient Education Interventions in Obesity and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(18):3807. doi: 10.3390/nu14183807. PMID: 36145181; PMCID: PMC9503927.
11. Trief PM, Fisher L, Sandberg J, Hessler DM, Cibula DA, Weinstock RS. Two for one? Effects of a couples intervention on partners of persons with Type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2019;36(4):473-481. doi: 10.1111/dme.13871. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30485516; PMCID: PMC6408270.
12. Liao J, Wu X, Wang C, Xiao X, Cai Y, Wu M, Liu Y, et al. Couple-based collaborative management model of type 2 diabetes mellitus for community-dwelling older adults in China: protocol for a hybrid type 1 randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):123. doi: 10.1186/s12877-020-01528-5. PMID: 32228462; PMCID: PMC7106607.
13. Ojewale LY, Oluwatosin OA. Family-integrated diabetes education for individuals with diabetes in South-west Nigeria. *Ghana Med J*. 2022;56(4):276-284. doi: 10.4314/gmj.v56i4.6. PMID: 37575630; PMCID: PMC10416295.
14. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes Self-Management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1636-1649. doi: 10.2337/dci20-0023. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32513817.
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes*

Care. 2025;48:86–127. doi: 10.2337/dc25-S005. Erratum in: *Diabetes Care*. 2025;48(4):665. doi: 10.2337/dc25-er04a. PMID: 39651983; PMCID: PMC11635047.

16. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461–467. doi: 10.2337/dc16-1229. PMID: 28325796.

17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48:266–282. doi: 10.2337/dc25-S013. PMID: 39651977; PMCID: PMC11635042.

18. Fitzgerald JT, Funnell MM, Hess GE, Barr PA, Anderson RM, Hiss RG, et al. The reliability and validity of a brief diabetes knowledge test. *Diabetes Care*. 1998;21(5):706–10. doi: 10.2337/diabetes.21.5.706. PMID: 9589228.

19. Kudlová P, Kočarová I, Soukup P. Michigan diabetes knowledge test: validation of modified version among Czech students of nursing. *Kontakt*. 2022;24(2):114–122. doi: 10.32725/kont.2022.018.

20. Fitzgerald JT, Funnell MM, Anderson RM, Nwankwo R, Stansfield RB, Piatt GA. Validation of the Revised Brief Diabetes Knowledge Test (DKT2). *Diabetes Educ*. 2016;42(2):178–87. doi: 10.1177/0145721715624968. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26769757.

21. Chowdhury HA, Harrison CL, Siddiquea BN, Tissera S, Afroz A, Ali L, et al. The effectiveness of diabetes self-management education intervention on glycaemic control and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(2):e0297328. doi: 10.1371/journal.pone.0297328. PMID: 38306363; PMCID: PMC10836683.

22. Hildebrand JA, Billimek J, Lee JA, Sorkin DH, Olshansky EF, Clancy SL, et al. Effect of diabetes self-management education on glycemic control in Latino adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2020;103(2):266–275. doi: 10.1016/j.pec.2019.09.009. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31542186; PMCID: PMC8087170.

23. Yuan C, Lai CW, Chan LW, Chow M, Law HK, Ying M. The effect of diabetes self-management education on body weight, glycemic control, and other metabolic markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:789761. doi: 10.1155/2014/789761. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25136645; PMCID: PMC4127232.

24. Shiferaw WS, Akalu TY, Desta M, Kassie AM, Petrucaka PM, Aynalem YA. Effect of educational interventions on knowledge of the disease and glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(12):e049806. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049806. PMID: 34887271; PMCID: PMC8663073.

25. Alliston P, Jovkovic M, Khalid S, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Sherifali D. The effects of diabetes self-management programs on clinical and patient reported outcomes in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Clin Diabetes Healthe*. 2024;5:1348104. doi: 10.3389/fcdhc.2024.1348104. PMID: 38952998; PMCID: PMC11215190.

Отримано/Received 02.06.2025

Рецензовано/Revised 04.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2025 ■

Information about authors

Valentyna Velychko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, General Practice and Outpatient Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: velichko_2007@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>

Daria Lahoda, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, General Practice and Outpatient Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: dlagoda19@gmail.com; phone: +380 (96) 641-97-43; <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>

Yelyzaveta Tuliantseva, PhD-student, Department of Family Medicine, General Practice and Outpatient Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: dr.elizatuliantseva@gmail.com; phone: +380 (96) 896-24-93; <https://orcid.org/0000-0001-6235-0979>

Halyna Danylichuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, General Practice and Outpatient Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: galina.danylichuk72@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5247-7164>

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. No organization was involved in funding the article or in making the decision regarding its publication.

Authors' contribution. V.I. Velychko — literature analysis, editing; D.O. Lahoda — concept, text writing, editing; Ye.O. Tuliantseva — concept and design, copywriting, editing; H.O. Danylichuk — literature analysis, editing.

V.I. Velychko, D.O. Lahoda, Ye.O. Tuliantseva, H.O. Danylichuk
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Assessment of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with different cognitive statuses based on the results of self-management education

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the leading non-infectious diseases worldwide, increasing the risk of developing cardiovascular and microvascular complications. Successful management of the disease largely depends on patient involvement, their level of knowledge and self-management skills. People with cognitive impairment, which can negatively affect the course of diabetes, require special attention. The purpose of the study was to evaluate the results of a one-year follow-up of the effectiveness of diabetes self-management education in patients with T2DM and obesity with different cognitive statuses. The study included 140 people with T2DM and obesity aged 25 to 60 years. Depending on cognitive status and participation in the training program, they were divided into four subgroups: standard treatment with or without self-management education, with or without cognitive impairment. The education program included 9 group sessions followed by a 12-month observation period. After 12 months, patients who un-

derwent self-management education demonstrated a significant reduction in fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, body mass index, waist circumference, as well as systolic and partially diastolic blood pressure ($p < 0.05$ – 0.001). The Michigan Diabetes Knowledge Tool scores increased by 20–29 % ($p < 0.001$) in the subgroups with self-management education. A strong positive correlation was found between body mass index and HbA1c ($\rho = 0.95$; $p < 0.000001$), and a significant inverse correlation — between diabetes knowledge and HbA1c ($r = -0.79$; $p < 0.001$). Self-management education significantly improves clinical and metabolic parameters and increases knowledge in patients with T2DM, regardless of cognitive status. Diabetes school programs should be considered an essential component of care to achieve optimal disease control and prevent complications.

Keywords: type 2 diabetes; education; cognitive status; self-management; lifestyle change; diabetes school

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.5.2025.1598>

V.O. Sklyarova^{1,2}, T.P. Yavorska¹, R.A. Chaikivskyi¹,
O.M. Nepyivoda^{1,3}, O.V. Prykuppenko¹, V.R. Chaikivska¹
¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Hospital for War Veterans and Repressed named after Yu. Lypa, Lviv, Ukraine

³ Emergency Hospital of Lviv, Lviv, Ukraine

Ascariasis, acne and gynaecological disorders: the role of hormonal and coagulation imbalance

Abstract. Background. Ascariasis remains one of the most common helminth infections in the world, particularly in countries with temperate climates, including Ukraine. The problem remains understudied and clinically underestimated in the field of outpatient gynaecology and primary care. The aim was to determine the relationship between the presence of ascariasis, skin rashes on the face, gynaecological diseases, changes in hormonal status and blood clotting disorders in women of reproductive age. **Materials and methods.** A total of 234 women aged 18 to 47 years who consulted a gynaecologist for vaginal discharge and had characteristic rashes on the skin of the face were examined. The comprehensive examination included: gynaecological examination, microscopy of smears, ultrasound of the pelvic organs and abdominal cavity, laboratory analysis of faeces for helminth eggs, examination for demodicosis, hormonal profile (oestrogens, cortisol), coagulogram, and clinical blood and urine tests. The control group consisted of 20 women with no signs of parasitic infestation or gynaecological pathology. **Results.** *Ascaris lumbricoides* eggs were found in the stool of 196 women (83.8 %), and *Giardia* cysts were also detected in 13 patients. Thrombocytosis was recorded in 62 (26.5 %) of the examined women, thrombocytopenia in 27, and prolonged activated partial thromboplastin time in 20 %. In 86 % of cases, inflammatory gynaecological diseases (endocervicitis, salpingo-oophoritis, endometriosis, bacterial vaginosis) were diagnosed. In 78 % of patients with acne and ascariasis, elevated cortisol levels were detected, and in 63 % — hormonal imbalance (hypoestrogenism or relative hyperestrogenism). Specific rashes in the lower third of the face appeared before menstruation or after stress. **Conclusions.** Women with ascariasis have a characteristic clinical triad: skin rashes (acne), gynaecological inflammatory diseases and dysbiosis caused by parasitic invasion, changes in immune and hormonal status, as well as disorders of the coagulation system. It is advisable to include parasitological and coagulation tests in the diagnostic algorithm for patients with recurrent acne, bacterial vaginosis, and endometriosis.

Keywords: ascariasis; acne; hormonal imbalance; thrombocytosis; oestrogens; cortisol; bacterial vaginosis; gynaecological diseases; dysbiosis

Introduction

Ascariasis remains one of the most common helminth infections in the world, particularly in countries with temperate climates, including Ukraine. According to WHO estimates, more than 800 million people are infected annually, with women of reproductive age accounting for a significant proportion of this population (WHO, 2023) [1].

Despite its widespread prevalence, ascariasis often remains undiagnosed in patients with gynaecological complaints, making effective treatment of the underlying pathogenetic factor impossible. Parasitic infection in women can be accompanied by chronic intoxication, hormonal disorders, dysbiosis, and immune dysfunction, forming a complex clinical picture [1, 2].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Склярова Валентина Олександрівна, доктор медичних наук, професор, кафедра сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: valisklyarova@hotmail.com; тел.: +380 (67) 764-77-66, +380 (32) 237-08-89; лікар акушер-гінеколог, хірургічне відділення, Львівський обласний госпіталь ветеранів війни та репресованих імені Ю. Липи, м. Львів, Україна

For correspondence: Valentyna Sklyarova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: valisklyarova@hotmail.com; phone: +380 (67) 764-77-66, +380 (32) 237-08-89; Obstetrician-Gynecologist, Surgical Department, Lviv Regional Hospital for War Veterans and Repressed named after Yu. Lypa, Lviv, Ukraine

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

The clinical manifestations of ascariasis in women go beyond gastrointestinal symptoms. Recent studies show that chronic infection causes vaginal microbiome disruption [3], hormonal imbalance (hypercortisolemia, oestrogen-progesterone imbalance) [4], dermatological manifestations in the form of periodic rashes on the skin of the face [5], as well as immune-dependent changes in the blood coagulation system, in particular reactive thrombocytosis [6, 7].

Special attention in clinical practice should be paid to facial skin rashes in women, which may be a masked manifestation of parasitic intoxication accompanied by endocrine disorders and immune dysregulation. Such patients are under the supervision of cosmetologists, dermatologists or endocrinologists for a long time without receiving etiotropic therapy.

Skin manifestations, particularly acne, are one of the most common complaints among women with latent parasitic infections. Studies [8, 9] indicate that chronic skin diseases, especially in the lower third of the face, may be an external reflection of internal pathological processes — in particular, helminthic infestation, disorders of the intestinal microbiome and genital tract.

Hormonal changes in ascariasis, such as increased cortisol levels and impaired secretion of oestrogen and progesterone, contribute to the development of premenstrual acne, changes in the menstrual cycle, and increased sensitivity of the epithelium to infectious agents [10, 11].

In recent years, there has been increasing evidence that ascariasis can modulate a woman's immune response, reducing the effectiveness of antimicrobial protection of the mucous membranes, which contributes to the development of chronic bacterial vaginosis, recurrent candidiasis, inflammatory diseases of the pelvic organs, and endometriosis [12].

In addition, there is a growing number of publications describing the relationship between parasitic infections and immune system hyperreactivity, manifested as thrombocytosis, increased interleukin-6 levels, and other pro-inflammatory markers. Women with parasitic infestation are also increasingly found to have coagulation profile abnormalities: prolonged APTT, fibrinogenemia, and elevated D-dimer, which is important when planning invasive gynaecological procedures [13, 14].

The problem remains understudied and clinically underestimated in the field of outpatient gynaecology and primary care. That is why there is a need for a comprehensive study aimed at investigating the relationship between ascariasis, gynaecological pathology, hormonal imbalance, platelet response and dermatological changes.

The aim of the study is to establish a link between the clinical manifestations of ascariasis (skin rashes on the face), gynaecological pathology, hormonal changes and changes in coagulogram parameters in women of reproductive age.

Materials and methods

Between 2014 and 2024, 234 women aged 18 to 47 who sought gynaecological help with complaints of vaginal discharge, menstrual cycle disorders, periodic facial skin rashes (especially in the chin and lower third of the face), chronic fatigue, decreased performance, and dyspeptic phenomena.

All patients lived in urban or suburban areas of the western region of Ukraine and had no chronic somatic diseases that could explain the symptoms.

Control group: 20 women of the same age (17–45 years), without gynaecological, skin or parasitic pathology, with normal tests and no chronic complaints.

The diagnostic algorithm included:

- clinical examination: gynaecological examination with mirrors; bimanual examination; dermatological consultation in case of skin lesions; collection of medical history regarding allergies, intestinal disorders, menstrual cycle, household contacts, skin care;

- instrumental methods: ultrasound of the pelvic organs in all patients; if indicated — ultrasound of the liver, gallbladder, pancreas;

- laboratory diagnosis: clinical blood test; general urine test; stool analysis for helminth eggs (threefold examination); test for giardia and demodex (if skin symptoms are present); microscopy smears from the vagina, cervical canal and urethra; bacteriological examination; hormone profile analysis: oestradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, cortisol (on days 3–5 and 21 of the cycle); coagulogram: platelets, fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), D-dimer;

- immunological examination (in a subgroup): antibodies to *Ascaris lumbricoides* IgG by ELISA; circulating immune complexes (CIC), IL 6 level — in 32 patients;

- statistical processing: the analysis of the results was performed using the Student's t-test, χ^2 -test, calculation of relative risk (OR), mean value (M) and standard deviation ($\pm$ SD). Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

General parasitological and gynaecological results

In 196 out of 234 examined women (83.8 %), *Ascaris lumbricoides* eggs were found in the faeces. Cysts of *Giardia lamblia* were additionally detected in 28 patients (12.0 %). In 86 % of patients with ascariasis, gynaecological diseases of inflammatory or hormonal origin were simultaneously diagnosed (Table 1).

Table 1. Prevalence of gynaecological pathology in patients with ascariasis

Diseases	Number of cases	%
Bacterial vaginosis	76	32.5
Candidal vulvovaginitis	58	24.8
Endocervicitis	65	27.8
Chronic salpingo-oophoritis	41	17.5

Dermatological manifestations

188 patients (80.3 %) had rashes in the chin and lower third of the face, which were recurrent and worsened before menstruation or after stressors.

28 women tested positive for *Demodex folliculorum*; 6 confirmed secondary bacterial lesions (staphylococcus/streptococcus).

Hormonal profile

In women with ascariasis, characteristic changes in the hormonal profile ($n = 150$) were observed (Table 2).

Table 2. Changes in the hormonal profile in women with ascariasis

Hormones	Detected changes	Frequency, n (%)
Cortisol	$\uparrow > 650$ nmol/L	117 (78.0)
Estradiol	$\downarrow$ in the ovulation phase or $\uparrow$ in the menstruation phase	94 (62.7)
Progesterone	$\downarrow$ in the luteal phase	69 (46)
FSH/LH (imbalance)	Within the normal range, but with a disturbed ratio	42 (28)

Haematological and coagulation parameters

A clinical blood test in 234 women with ascariasis revealed thrombocytosis ($> 400 \times 10^9/l$) — in 62 patients (26.5 %); thrombocytopenia ($< 150 \times 10^9/l$) — in 27 (11.5 %); eosinophilia (> 5 %) — in 102 women (43.6 %); increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) — in 74 (31.6 %).

Coagulogram indicators

Coagulogram indicators are shown in Table 3.

Table 3. Coagulogram indicators in women with ascariasis

Parameter	Detected violations	Frequency, n (%)
ACHTC	Elongation > 38 s	47 (20.1)
Prothrombin time (IF time)	$\uparrow$ within subclinical hypocoagulation	19 (8.1)
D-dimer	Increased > 0.5 mg/l	22 (9.4)
Fibrinogen	> 4.0 g/l	38 (16.2)

The relationship between thrombocytosis, ascariasis and gynaecological complications

Among women with thrombocytosis, the following were diagnosed much more often: endometriosis ($p < 0.01$), salpingo-oophoritis ($p < 0.05$), pronounced bacterial vaginosis with coccal flora ($p < 0.01$).

A statistically significant association between thrombocytosis and elevated cortisol levels was found ($r = 0.63$, $p < 0.01$).

Discussion

The results obtained confirm the relationship between parasitic infestation (in particular ascariasis) and the development of a complex of reproductive disorders in women of reproductive age. Particular attention should be paid to the triad of hormonal imbalance, thrombocytosis and acne, which may serve as a clinical marker of deeper systemic changes.

Hormonal disorders as the basis of endocrine reproductive dysfunction. Chronic ascariasis contributes to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis), which manifests itself in hypercortisolemia, increased

prolactin levels, impaired FSH/LH secretion, and decreased progesterone. It is known that chronic stress caused by infectious intoxication suppresses gonadotropin secretion, disrupts the ovulatory cycle and causes anovulatory menstrual cycles [15, 16].

According to B.G. Gasperin et al., an imbalance between oestradiol and progesterone, accompanied by elevated sex hormone binding globulin (SHBG) levels, contributes to the formation of conditions for endometrial hyperplastic processes, endometriosis, and pregnancy loss [17]. In our patients, similar changes were observed in more than 60 % of cases, indicating a hormonally mediated effect of parasitosis on fertility.

Thrombocytosis: an indicator of inflammation and risk of microthrombosis. In 26.5 % of women with ascariasis, reactive thrombocytosis was diagnosed, accompanied by increased IL-6 levels, prolonged APTT, and decreased fibrinogen. Similar changes are described by Z.N. Aliyev et al. as an adaptive response to chronic parasitic inflammation, leading to stimulation of megakaryocytopoiesis [7]. D. Sharma et al. also note that IL-6-mediated platelet activation promotes tissue proliferation, angiogenesis, and immunomodulation, which is an undesirable factor in women with endometriosis and chronic cervicitis [6].

Pathophysiologically, thrombocytosis can cause microcirculation disorders in the uterus and ovaries, endometrial hypoxia, implantation failure, and be a risk factor for placental dysfunction in the event of pregnancy [18, 19]. This is especially relevant when combined with hormonal imbalance.

Acne as a clinical marker of endocrine-parasitic imbalance. Skin rashes, especially acne in the chin and lower third of the face, found in more than 80 % of women with ascariasis, are an important diagnostic marker. According to the observations of W. Xie et al., chronic parasitic infections can cause the activation of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α), which disrupt the skin's barrier function and cause inflammation of the sebaceous glands [5].

In our study, acne was clearly correlated with increased cortisol, oestradiol, and platelet levels, suggesting its polyetiological nature associated with HPA activation and parasitic sensitization. According to M. Alizadeh et al., this type of acne (localized on the chin, jaw area) is typical of endocrine acne that does not respond to standard treatment without correction of systemic factors [20].

Systemic interaction: hormones — platelets — immune response. Hormonal disorders and thrombocytosis in women with ascariasis form a pathogenetic cascade, including: chronic HPA-axis stimulation and hypercortisolemia, hyperoestrogenemia $\rightarrow \uparrow$ SHBG $\rightarrow \downarrow$ progesterone, activation of megakaryocytopoiesis and pro-inflammatory cytokines, depletion of the immune response and the formation of a chronic inflammatory environment.

All this has a complex effect on ovulation quality, secretory transformation of the endometrium, embryo implantation, inflammatory gynaecological diseases, miscarriage.

Ukrainian clinical sources also describe a decrease in reproductive potential in women with chronic helminthiasis, which is manifested by menstrual irregularities, infertility, recurrent pregnancy loss [21].

Conclusions

Ascariasis is a common but underestimated cause of chronic gynaecological, dermatological and systemic disorders in women of reproductive age, often being overlooked in standard diagnosis. In more than 80 % of patients with rashes on the face, *Ascaris lumbricoides* eggs were found, which allows acne in the chin and lower third of the face to be considered as a potential clinical marker of chronic parasitic invasion. Ascariasis is associated with vaginal dysbiosis, including bacterial vaginosis, candidiasis, and nonspecific cervicitis, which confirms the need to include parasitological analysis of faeces in the routine diagnosis of gynaecological patients. Parasites activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis), causing hypercortisolemia, a decrease in the secretion of oestrogen and progesterone, accompanied by immunosuppression, metabolic imbalance and worsening of the course of gynaecological pathology. In 26–27 % of patients with ascariasis, reactive thrombocytosis was detected, in some — prolongation of APTT, thrombocytopenia, decreased fibrinogen, which is of clinical importance in planning invasive interventions or treating women at risk of thrombophilia. A comprehensive examination of women with skin rashes, gynaecological complaints or metabolic syndrome should include: analysis of faeces for helminth eggs; hormonal profile (cortisol, oestradiol, progesterone, prolactin, insulin); coagulogram with platelets. Early detection of parasitic invasion avoids excessive drug load, long-term or ineffective treatment with antibiotics, hormones or immunomodulators, and helps to restore the hormonal, microbiome and immune balance of the body.

Practical recommendations. For women with chronic or recurrent rashes on the face, especially in the chin and lower third of the cheeks, it is advisable to prescribe: analysis of faeces for helminth eggs; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for IgG/IgM to *Ascaris lumbricoides* (in the chronic course); demodicosis tests. If bacterial vaginosis, recurrent candidiasis or cervicitis is detected, it is recommended: exclude concomitant ascariasis or other intestinal helminthiasis; conduct examinations for intestinal dysbiosis/dysfunction of the gastrointestinal tract; should not be limited to local antimicrobial therapy. In the structure of gynaecological complaints (dysmenorrhea, infertility, endometriosis), one should take into account the possible impact of parasitic intoxication on the hormonal profile of a woman: control the level of cortisol, oestradiol, progesterone; assess the state of the HPA-axis (hypothalamic-pituitary-adrenal) under chronic stress. An assessment of a coagulogram (APTT, fibrinogen, platelets) is indicated if parasitic intoxication is suspected in patients with menorrhagia, prolonged bleeding; history of thrombophilia; combined gynaecological and skin manifestations. The treatment is recommended: appointment of antiparasitic therapy (mebendazole, albendazole) under the control of the parasitological effect; correction of intestinal microflora (prebiotics, probiotics); symptomatic therapy of rashes only after sanitation from parasites; avoid immunosuppressive or antibiotic therapy without excluding helminthiasis. Prevention of ascariasis should include: hygienic education (washing vegetables, fruits, hands);

routine screening of faeces for helminths in women with frequent recurrences of vaginosis or skin rashes; annual examination of children and family members when a case of ascariasis is detected.

Prospects for further research

An in-depth study of the immune profile of women with chronic parasitic invasion, in particular the determination of IgE levels, interleukins (IL-4, IL-5, IL-10), TGF- β and markers of immune depletion, will better understand the pathogenetic mechanisms of the relationship between ascariasis and impaired local immunity of mucous membranes.

The study of the relationship between parasitic invasions and the vaginal and intestinal microbiota (using metagenomic sequencing) opens up new approaches to targeted probiotic therapy in patients with recurrent vaginosis, concomitant acne and functional disorders of the gastrointestinal tract.

Randomized controlled trials on the effectiveness of including antiparasitic therapy (mebendazole, albendazole, combined regimens) in the treatment protocols for gynaecological diseases in patients with confirmed ascariasis.

Assessing the long-term effects of helminthiasis on fertility, miscarriage, and endometrial disorders can significantly affect approaches to pregnancy planning and pregravidal preparation.

The study of the effect of parasitic invasions on the haemostasis system, in particular thrombocytopoiesis, thrombopoietin activity and the level of pro-inflammatory markers (CRP, IL-6), will provide an understanding of the role of chronic parasitic inflammation in the development of thrombophilia and coagulopathies.

The psycho-emotional aspects of parasitic lesions remain poorly understood. The study of the effect of chronic ascariasis on the level of anxiety, depression and sleep in women will reveal new intersystem relationships.

The development of a multidisciplinary algorithm for screening for parasitosis for dermatologists, gynaecologists and family doctors will allow timely detection of latent forms of parasitic lesions and prevent drug overload of patients with ineffective means.

References

1. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics 2023: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization; 2023. 119 p.
2. Deku JG, Okyere DO, Buabeng S, et al. The burden and trend of intestinal parasitosis among women at Berekum, Ghana: a 9-year retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):1287. doi: 10.1186/s12879-024-10188-4.
3. Shen Y, Fan N, Ma SX, Cheng X, Yang X, Wang G. Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Therapy. *MedComm* (2020). 2025;6(5):e70168. doi: 10.1002/mco2.70168.
4. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016;6(2):603-621. doi: 10.1002/cphy.c150015.
5. Vanhooren M, Stoevs A, van Den Broucke S, van Esbroeck M, Demuyser T, Kindt S. Intestinal helminthic infections: a narrative review to guide the hepatogastroenterologist. *Acta Gastroenterol Belg*. 2023;86(3):460-473. doi: 10.51821/86.3.11895.

6. Messelink B, Flink I, Dos Santos A, Adamse C. Chronic pelvic pain; more than just the bladder. *Curr Opin Urol.* 2024;34(2):69-76. doi: 10.1097/mou.0000000000001134.
7. Kaminsky R, Mäser P. Global impact of parasitic infections and the importance of parasite control. *Front Parasitol.* 2025;4:1546195. doi: 10.3389/fpara.2025.1546195.
8. Pankiv VI. Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis. *Child's Health.* 2024;19(7):429-433. doi: 10.22141/2224-0551.19.7.2024.1754.
9. Mias C, Mengeaud V, Bessou-Touya S, Duplan H. Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between *Cutibacterium acnes* and Th17 inflammatory pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(Suppl 2):3-11. doi: 10.1111/jdv.18794.
10. Romano MC, Jiménez P, Miranda-Brito C, Valdez RA. Parasites and steroid hormones: corticosteroid and sex steroid synthesis, their role in the parasite physiology and development. *Front Neurosci.* 2015;9:224. doi: 10.3389/fnins.2015.00224.
11. Nagornyuk VT. The influence of transmitted parasitic infections during pregnancy on fetal immunity system (literature review). *Ukr J Health Woman.* 2023;5(168):42-46. doi: 10.15574/hw.2023.168.42 (in Ukrainian).
12. Wang Y, Liu Z, Chen T. Vaginal microbiota: Potential targets for vulvovaginal candidiasis infection. *Heliyon.* 2024;10(5):e27239. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27239.
13. Diosdado A, Simón F, Serrat J, González-Miguel J. Interaction of helminth parasites with the haemostatic system of their vertebrate hosts: a scoping review. *Parasite.* 2022;29:35. doi: 10.1051/parasite/2022034.
14. Diosdado A, Simón F, Morchón R, González-Miguel J. Host-parasite relationships in porcine ascariasis: anticoagulant potential of the third larval stage of *Ascaris suum* as a possible survival mechanism. *Animals.* 2021;11(3):804. doi: 10.3390/ani11030804.
15. Li H, Shan C, Zhu Y, et al. Helminth-induced immune modulation in colorectal cancer: exploring therapeutic applications. *Front Immunol.* 2025;16:1484686. doi: 10.3389/fimmu.2025.1484686.
16. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374-381. doi: 10.1038/nrendo.2009.106.
17. Bataa M, Abdelmessih E, Hanna F. Exploring Progesterone Deficiency in First-Trimester Miscarriage and the Impact of Hormone Therapy on Foetal Development: A Scoping Review. *Children (Basel).* 2024;11(4):422. doi: 10.3390/children11040422.
18. Bortot B, Di Florio R, Merighi S, et al. Platelets as key cells in endometriosis patients: Insights from small extracellular vesicles in peritoneal fluid and endometriotic lesions analysis. *FASEB J.* 2024;38(24):e70267. doi: 10.1096/fj.202402499r.
19. Prylutska AB, Avramenko S, Kisilenko OL, Govsieiev DO. Modern approaches to diagnosing the course of the wound process in parturient women with obstetric surgical wound infection. *Ukr J Health Woman.* 2024;6(175):37-42. doi: 10.15574/hw.2024.6(175).3742 (in Ukrainian).
20. Saric-Bosanac S, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders. *Dermatol Online J.* 2020;26(2):13030/qt8949296f.
21. Sklyarova VO. Vaginal microbiocinosis in women with infertility and parasite invasion. *Int STD Res Rev.* 2015;3(3):123-130. doi: 10.9734/isrr/2015/20425.

Received 02.06.2025

Revised 07.08.2025

Accepted 11.08.2025 ■

Information about authors

Valentyna Sklyarova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: valisklyarova@hotmail.com; phone: +380 (67) 764-77-66, +380 (32) 237-08-89; Obstetrician-Gynecologist, Surgical Department, Lviv Regional Hospital for War Veterans and Repressed named after Yu. Lypa, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2863-545X>

Tetiana Yavorska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Radiation Diagnostics, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_raddiagnostics_fpg@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (97) 242-27-31; <https://orcid.org/0000-0001-7654-5195>

Rostyslav Chaikivskyi, Assistant, Department of Health Care Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: rostykchajk@gmail.com; phone: +380 (67) 477-50-60, +380 (32) 258-74-10; <https://orcid.org/0000-0003-4688-1619>

Oksana Nemyivoda, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_obstetrics@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (67) 444-43-79; Gynecologist, Emergency Hospital of Lviv, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2858-9238>

Olena Prykopenko, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_obstetrics@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (67) 393-29-71; <https://orcid.org/0009-0008-2584-0010>

Viktorii Chaikivska, Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_obstetrics@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (68) 629-99-92; <https://orcid.org/0009-0007-5070-9965>

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 work was carried out within the framework of a comprehensive research project of the Department of Family Medicine and Dermatology-Venereology. Topic: "Development of prognostic and diagnostic criteria, creation of experimental models, improvement of treatment of metabolic disorders in some diseases of internal organs and skin" (dates of implementation: 2021–2025).

СклярOVA В.О.^{1,2}, Яворська Т.П.¹, Чайківський Р.А.¹, Непийвода О.М.^{1,3}, Прикупенко О.В.¹, Чайківська В.Р.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівський обласний госпіталь ветеранів війни та репресованих імені Ю. Липи, м. Львів, Україна

³ Львівська лікарня швидкої допомоги, м. Львів, Україна

Аскаридоз, акне та гінекологічні розлади: роль гормонального та коагуляційного дисбалансу

Резюме. Актуальність. Аскаридоз залишається однією з найпоширеніших глистяних інфекцій у світі, особливо в країнах із помірним кліматом, включаючи Україну. Проблема залишається недостатньо вивченою та клінічно недооціненою в галузі амбулаторної гінекології та первинної медичної

допомоги. **Мета:** вивчити взаємозв'язок між аскаридозом, гінекологічними захворюваннями, гормональними порушеннями, тромбоцитозом та дерматологічними проявами у жінок репродуктивного віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 234 жінки віком 18–47 років зі скаргами на патологічні

вагінальні виділення, висипання на шкірі обличчя, порушення менструального циклу й розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Усім пацієнткам проведено паразитологічні, гінекологічні, гормональні, дерматологічні та гематологічні обстеження, включаючи визначення рівня тромбоцитів і коагулограму. **Результати.** У 83,8 % жінок виявлено яйця *Ascaris lumbricoides*, у 12 % — цисти лямблій. Характерні висипання на шкірі обличчя, що поєднувались із бактеріальним вагінозом, кандидозом, псевдоерозіями шийки матки, хронічним сальпінгоофоритом, мали 80,3 % пацієнток. Гормональне обстеження засвідчило підвищення кортизолу в 78 % випадків та дисбаланс естроген-прогестеронового профілю — у 62,7 %. У 26,5 % пацієнток діагностовано тромбоцитоз, що корелював із хронічними запальними процесами статевих органів. Тромбоцитоз зафіксовано у 62 (26,5 %) обстежених жінок, тромбоцитопенію — у 27, а подовжений активований

тромбопластиновий час — у 20 %. У 86 % випадків діагностовано запальні гінекологічні захворювання (ендоцервіцит, сальпінгоофорит, ендометріоз, бактеріальний вагіноз). У 78 % пацієнток з акне й аскаридозом виявлено підвищений рівень кортизолу, а у 63 % — гормональний дисбаланс (гіпоестрогенія або відносна гіперестрогенія). Специфічні висипання в нижній третині обличчя з'являлися перед менструацією або після стресу. **Висновки.** Аскаридоз є мультисистемною патологією, яка асоціюється з гінекологічними порушеннями, гормональним дисбалансом, тромбоцитарною реакцією та шкірними проявами. Комплексна діагностика в гінекологічних хворих має включати обстеження на гельмінтози, вивчення коагулограми та гормонального профілю.

Ключові слова: аскаридоз; акне; гормональний дисбаланс; тромбоцитоз; естрогени; кортизол; бактеріальний вагіноз; гінекологічні захворювання; дисбіоз

P.I. Mykhailiuk¹, V.V. Boiko², I.A. Dmytrenko², A.Ye. Kryzhanivska¹
¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Precarpathian Clinical Oncology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Impact of systemic comorbidities and diabetes mellitus on survival in head and neck cancer: a cohort study

Abstract. Background. The prognosis for patients with locally advanced head and neck cancer is often complicated by systemic comorbidities. The specific impact of metabolic disorders, particularly diabetes mellitus, on treatment outcomes remains a critical interdisciplinary issue. Particularly, metabolic disorders such as diabetes mellitus are increasingly recognized as significant modifiers of cancer progression and treatment tolerance. Hyperglycemia can impair immune function and promote tumor growth, while also increasing the risk of postoperative complications. Therefore, understanding the interplay between endocrinological comorbidities and oncological outcomes is crucial for developing integrated patient management strategies. Aim of the study was to analyze the impact of the comorbidity burden, quantified by the Charlson Comorbidity Index (CCI), on treatment tolerance, complication rates, and overall survival in patients with stage III–IVa locally advanced hypopharyngeal cancer. **Materials and methods.** A retrospective analysis of medical data from 123 patients treated between 2013 and 2024 was performed. They were stratified into risk groups based on the CCI. Primary endpoints were overall survival and the incidence of pharyngocutaneous fistula. For the primary analysis, the cohort was stratified into three clinically relevant risk groups based on the calculated CCI scores: low-risk (CCI 0–1; $n = 54$), moderate-risk (CCI 2–3; $n = 41$), and high-risk (CCI ≥ 4 ; $n = 28$). **Results.** A higher CCI score strongly correlated with worse outcomes ($p < 0.001$). Notably, the presence of pre-existing diabetes mellitus was associated with a higher incidence of severe postoperative complications. In multivariate analysis, a high CCI score (≥ 4) was the strongest independent predictor of mortality (hazard ratio 3.15; $p < 0.001$), surpassing TNM stage. **Conclusions.** The overall comorbidity burden is a key prognostic factor in locally advanced head and neck cancer. These findings underscore the importance of meticulous metabolic control and a multidisciplinary approach involving endocrinologists in the management of head and neck cancer patients to improve surgical outcomes and overall survival.

Keywords: hypopharyngeal cancer; diabetes mellitus; comorbidity; Charlson Comorbidity Index; treatment outcome; survival; pharyngocutaneous fistula

Introduction

Squamous cell carcinoma of the hypopharynx remains one of the most aggressive head and neck malignancies, presenting a significant therapeutic challenge [1]. Despite advancements in chemoradiation protocols and surgical techniques [2], 5-year survival rates for locally advanced stages rarely exceed 40 % [3]. A critical, often underestimated, factor that complicates management and impacts prognosis is the high prevalence of comorbidities in this patient population, which typically consists of older males with a history of smoking and alcohol use [4].

Our previous work provided a retrospective overview of treatment modalities and general oncologic outcomes for this 123-patient cohort [5]. While comorbidities were noted as a population characteristic, their direct impact was not the focus of the analysis. This article represents a dedicated, in-depth investigation to fill that gap. We hypothesize that the cumulative burden of pre-existing diseases [6], rather than tumor stage alone, is a key determinant of poor prognosis by limiting therapeutic tolerance and increasing the risk of fatal complications [7].

Aim of the study was to analyze the impact of the comorbidity burden, quantified by the Charlson Comorbidity Index (CCI) [8], on treatment tolerance, complication rates, and overall survival in patients with stage III–IVa locally advanced hypopharyngeal cancer.

Materials and methods

A retrospective cohort study was conducted on 123 patients with histologically confirmed squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated at a regional oncology center between 2013 and 2024. Inclusion criteria were stage III–IVa disease (TNM classification).

A comprehensive review of medical records was performed to extract data on patient demographics, clinicopathological characteristics, documented comorbidities, treatment modalities, complications, and survival outcomes. To ensure a standardized and objective assessment of the baseline health status, the Charlson Comorbidity Index (CCI) was retrospectively calculated for each patient based on the pre-existing conditions documented at the time of diagnosis. A methodological decision was made to use an age-unadjusted version of the CCI to prevent the confounding effect of collinearity in the subsequent multivariate analysis, where age was included as a distinct independent variable. For the primary analysis, the cohort was stratified into three clinically relevant risk groups based on the calculated CCI scores: low-risk (CCI 0–1; n = 54), moderate-risk (CCI 2–3; n = 41), and high-risk (CCI ≥ 4; n = 28).

Statistical analysis. While a spectrum of treatment-related complications was recorded (including anemia, postoperative bleeding, and infectious complications), overall mortality and the incidence of pharyngocutaneous fistula were selected as the primary endpoints for this analysis due to their definitive nature and high clinical significance. Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics. The Chi-squared (χ^2) test or Fisher’s exact test was used to compare categorical variables between the CCI groups. A multivariate Cox proportional-hazards regression model was developed to identify independent predictors of survival, with results presented as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline characteristics of the 123-patient cohort are detailed in Table 1. The cohort was stratified into CCI risk

Table 1. Clinicopathological characteristics of the patient cohort

Characteristic		n (%)
Age (years), mean (range)		59.8 (39–81)
Gender	Male	118 (95.9)
	Female	5 (4.1)
TNM stage	III	55 (44.7)
	IVa	68 (55.3)
Nodal status	N0	11 (8.9)
	N1	56 (45.5)
	N2	56 (45.5)

groups: low-risk (CCI 0–1; n = 54), moderate-risk (CCI 2–3; n = 41), and high-risk (CCI ≥ 4; n = 28).

In addition to pharyngocutaneous fistula, other significant treatment-related complications were observed in the cohort. These included severe anemia, postoperative bleeding, infectious complications such as neck phlegmon, and signs of severe intoxication or cachexia. The incidence of these events also tended to be higher in patients with a greater comorbidity burden.

A clear dose-dependent relationship was observed between the CCI score and clinical outcomes (Table 2). The mortality rate increased significantly with each increment in the CCI risk group (p < 0.001). Similarly, the incidence of pharyngocutaneous fistula, a major postoperative complication, rose significantly across the groups (p = 0.041).

To determine if the CCI was an independent predictor of mortality, a multivariate Cox regression analysis was performed, including age, T stage, and N stage. As shown in Table 3, a high CCI score (≥ 4) was the strongest independent predictor of mortality (HR 3.15; p < 0.001), even after adjusting for other factors. Advanced nodal status (N2) also remained a significant predictor.

Discussion

This study confirms that the cumulative burden of comorbidities, objectively measured by the CCI, is a powerful and independent predictor of poor outcomes in patients with locally advanced head and neck cancer (LAHC). The multivariate analysis, a key addition to this work, elevates this conclusion by demonstrating that a high comorbidity burden (CCI ≥ 4) is a stronger predictor of mortality than even advanced tumor stage. This underscores the critical

Table 2. Primary outcomes according to Charlson Comorbidity Index, n (%)

Outcome	Low risk	Moderate risk	High risk	χ^2 (p-value)
Mortality	17 (31.5)	22 (53.7)	23 (82.1)	22.1 (p < 0.001)
Pharyngocutaneous fistula	2 (3.7)	6 (14.6)	6 (21.4)	6.4 (p = 0.041)

Table 3. Multivariate Cox regression analysis for overall survival predictors

Variable		HR	95% CI	p-value
CCI score (ref: 0–1)	2–3	1.89	0.98–3.65	0.058
	≥ 4	3.15	1.62–6.13	< 0.001
Age (per 10-year increase)		1.21	0.95–1.54	0.121
T stage (T4 vs T3)		1.45	0.81–2.59	0.205
N2		1.95	1.08–3.51	0.027

need to look beyond the TNM classification and incorporate patient-centric factors into prognostic models [9].

The significant increase in pharyngocutaneous fistula rates with rising CCI scores is a novel and clinically important finding. Impaired microvascular circulation secondary to diabetes and atherosclerosis, common components of a high CCI score, is a known risk factor for poor wound healing [10]. This complication is not trivial; it delays adjuvant therapy [11] increases hospital stays, and severely impacts quality of life, potentially contributing to the worse survival seen in these groups [12]. Although our primary analysis focused on fistula formation, it is plausible that the higher rates of anemia and infectious complications observed in high-CCI patients also contributed to their poor overall outcomes, representing an important area for future investigation. Interestingly, factors such as tumor growth type (exophytic vs. endophytic) did not show a statistically significant association with outcomes in our cohort, suggesting that in this frail population, the systemic impact of patient comorbidities may outweigh local tumor biological characteristics [13].

The observed negative impact of diabetes mellitus on postoperative complications in our cohort aligns with established pathophysiological mechanisms. Chronic hyperglycemia is known to impair neutrophil function, delay collagen synthesis, and promote a pro-inflammatory state, all of which contribute to poor wound healing and an increased risk of infections and fistula formation. This highlights a critical therapeutic window where meticulous glycemic control, managed in collaboration with an endocrinologist, could potentially improve surgical outcomes in this high-risk population.

Clinical implications. Our findings have direct clinical implications. They advocate for the mandatory integration of a formal comorbidity assessment, like the CCI, into the routine workup of all LAHC patients [14]. For patients identified as high-risk (CCI ≥ 4), a standard treatment approach may be suboptimal or even harmful. Management for these patients should be discussed in a multidisciplinary team setting that includes not only oncologists but also cardiologists, internists, endocrinologists, and nutritionists [15]. Pre-treatment optimization (“prehabilitation”) of comorbid conditions [16] and consideration of de-escalated therapeutic regimens may be warranted to mitigate risk and improve outcomes [17, 18].

Limitations. The primary limitation of our study is its retrospective design. Furthermore, while the CCI is a robust tool, it does not capture all aspects of patient fitness, such as nutritional status or frailty [19], which could be addressed in future prospective studies [20].

Conclusions

The Charlson Comorbidity Index is a powerful, independent predictor of overall survival in patients with locally advanced hypopharyngeal cancer, with its prognostic value exceeding that of tumor stage.

A higher comorbidity burden is significantly associated with an increased risk of severe postoperative complications, such as pharyngocutaneous fistula.

Routine assessment of comorbidities using a validated tool like the CCI should be a cornerstone of treatment planning to guide decisions on therapeutic intensity and the need for multidisciplinary supportive care.

References

1. Kwon DI, Miles BA; Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). Hypopharyngeal carcinoma: Do you know your guidelines? *Head Neck*. 2019;41(3):569-576. doi: 10.1002/hed.24752.
2. Ferrari M, Mularoni F, Smussi D, et al.; Consensus Group for Laryngeal Preservation. International consensus on laryngeal preservation strategies in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Lancet Oncol*. 2025;26(5):e264-e281. doi: 10.1016/s1470-2045(25)00020-8.
3. Katano A, Yamashita H, Saito Y, Kobayashi K. The role of upfront neck dissection in definitive radiotherapy for locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A single-center retrospective analysis. *Head Neck*. 2024;46(11):2815-2823. doi: 10.1002/hed.27839.
4. Stordeur S, Schillemans V, Savoye I, et al. Comorbidity in head and neck cancer: Is it associated with therapeutic delay, post-treatment mortality and survival in a population-based study? *Oral Oncol*. 2020;102:104561. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104561.
5. Mykhailiuk PI, Hirna HA, Kostyshyn ID, et al. Retrospective analysis of radical treatment of patients with stage III–IVa hypopharyngeal cancer. *Clinical Oncology*. 2025;15(2):1-5. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466x.34351 (in Ukrainian).
6. Wang J, Zhang W, Sun K, et al. Developing a framework for estimating comorbidity burden of inpatient cancer patients based on a case study in China. *Glob Health Res Policy*. 2025;10(1):13. doi: 10.1186/s41256-025-00411-3.
7. Guller M, Cooper DJ, Alkhatib H, et al. Impact of comorbidities on outcomes in patients with advanced head and neck cancer undergoing immunotherapy. *Head Neck*. 2023;45(11):2789-2797. doi: 10.1002/hed.27502.
8. Price JM, Mell LK. Managing patients with head and neck cancer and advanced age or comorbidities. *Semin Radiat Oncol*. 2025;35(2):197-206. doi: 10.1016/j.semradonc.2025.02.001.
9. Datema FR, Ferrier MB, Vergouwe Y, et al. Update and external validation of a head and neck cancer prognostic model. *Head Neck*. 2013;35(9):1232-1237. doi: 10.1002/hed.23117.
10. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Predictive value of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2023;133(4):742-754. doi: 10.1002/lary.30278.
11. Sticker AL, Cannon ST, Russell GB, Waltonen JD. Factors associated with adjuvant treatment delays in patients treated surgically for head and neck cancer. *Clin Otolaryngol*. 2024;49(4):445-452. doi: 10.1111/coa.14164.
12. Alabdullah M, Shaker K, Alomar K, Sardini Z, Hamdan A, Yousef O. Management of pharyngocutaneous fistula following laryngectomy with autologous fat graft: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2024;120:109781. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109781.
13. Marschner SN, Maihöfer C, Späth R, et al. Adjuvant (chemo) radiotherapy for patients with head and neck cancer: Can comorbidity risk scores predict outcome? *Strahlenther Onkol*. 2024;200(12):1025-1037. doi: 10.1007/s00066-024-02282-y.
14. Kang HW, Kim SM, Kim WT, et al.; KORCC (Korean Renal Cell Carcinoma) Group. The age-adjusted Charlson comorbidity index as a predictor of overall survival of surgically treated non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(1):187-196. doi: 10.1007/s00432-019-03042-7.
15. Hendrickx JJ, Mennega T, Uppelschoten JM, Leemans CR. Changes in multidisciplinary team decisions in a high volume head and neck oncological center following those made in its preferred partner. *Front Oncol*. 2023;13:1205224. doi: 10.3389/fonc.2023.1205224.

16. Kunz V, Gänze M, Dietz A, Wichmann G. Frailty, nutritional status and prehabilitation in head and neck oncology. *Laryngorhinootologie*. 2025;104(6):384-397. doi: 10.1055/a-2473-3880 (in German).

17. Haehl E, Rühle A, Spohn S, et al. Patterns-of-care analysis for radiotherapy of elderly head-and-neck cancer patients: A tri-national survey in Germany, Austria and Switzerland. *Front Oncol*. 2022;11:723716. doi: 10.3389/fonc.2021.723716.

18. Noor A, Gibb C, Boase S, Hodge JC, Krishnan S, Foreman A. Frailty in geriatric head and neck cancer: A contemporary review. *Laryngoscope*. 2018;128(12):E416-E424. doi: 10.1002/lary.27339.

19. Membreno PV, Luttrell JB, Mamidala MP, et al. Outcomes of primary radiotherapy with or without chemotherapy for advanced oral cavity squamous cell carcinoma: Systematic review. *Head Neck*. 2021;43(10):3165-3176. doi: 10.1002/hed.26779.

20. Orlandi E, Bossi P. Toward personalized cancer care for elderly head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(4):965-966. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.001.

Received 02.06.2025

Revised 23.07.2025

Accepted 04.08.2025 ■

Information about authors

Petro Mykhailiuk, PhD-student, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: dr.mykhailiuk@gmail.com; phone: +380 (73) 966-09-06; <https://orcid.org/0009-0006-4150-8339>

Vasyl Boiko, Oncologist Surgeon, Head of the Surgical Department 2 (Head and Neck Pathology), Precarpathian Clinical Oncology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: boyko.v2165@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1315-3603>

Ihor Dmytrenko, PhD in Medicine, General Director of the Precarpathian Clinical Oncology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: altmed.igor@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2033-3844>

Anna Kryzhanivska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7720-7374>

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

Information about funding. The study did not receive external funding.

Data availability. The de-identified dataset analyzed during the current study is available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethical norms and informed consent. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration. In line with the institutional policies of the Communal Non-Profit Enterprise "Precarpathian Clinical Oncology Center of IF RC" for retrospective research, this study was granted an exemption from formal review by the local ethics committee. This exemption was based on the study's retrospective nature and the use of a fully de-identified dataset. Consequently, the requirement for individual patient informed consent was also waived.

Approval for publication. All authors have finally approved the version for submission.

Authors' contribution. P.I. Mykhailiuk — concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article; A.Ye. Kryzhanivska — concept and design, analysis and interpretation of data, critical revising for important intellectual content; V.V. Boiko, I.A. Dmytrenko — acquisition of data, critical revising for important intellectual content.

Михайлюк П.І.¹, Бойко В.В.², Дмитренко І.А.², Крижанівська А.Є.¹

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ, Україна

Вплив системних супутніх захворювань та цукрового діабету на виживання при раку голови та ший: когортне дослідження

Резюме. Актуальність. Прогноз у пацієнтів із місцево-поширеним раком голови та ший часто ускладнюється системними супутніми захворюваннями. Специфічний вплив метаболічних розладів, зокрема цукрового діабету, на результати лікування залишається критичним міждисциплінарним питанням. Метаболічні розлади, як-от цукровий діабет, все частіше визнаються вагомими модифікаторами прогресування раку й толерантності до лікування. Гіперглікемія може погіршувати імунну функцію та призводити до росту пухлини, а також збільшувати ризик післяопераційних ускладнень. Тому розуміння взаємодії між супутніми ендокринними захворюваннями й онкологічними наслідками має фундаментальне значення для розробки інтегрованих стратегій ведення пацієнтів. **Мета:** аналіз впливу навантаження супутніх захворювань, кількісно визначеного за допомогою індексу коморбідності Чарльсона (ІКЧ), на толерантність до лікування, рівень ускладнень та загальну виживаність пацієнтів із місцево-поширеним гіпофарингеальним раком III–IVa стадії. **Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективний аналіз медичних даних 123 пацієнтів, які лікувалися між 2013 і 2024 роками. Вони були стратифіковані

в групи ризику на основі ІКЧ. Первинні кінцеві точки — загальна виживаність та частота фарингошкірних нориць. Для первинного аналізу когорту розділено на три клінічно значущі групи ризику на основі розрахованого ІКЧ: низький ризик (ІКЧ 0–1; n = 54), помірний (ІКЧ 2–3; n = 41) та високий (ІКЧ ≥ 4; n = 28). **Результати.** Вищий ІКЧ корелював із гіршими результатами лікування (p < 0,001). Примітно, що наявність існуючого цукрового діабету була пов'язана з вищою частотою тяжких післяопераційних ускладнень. У багатовимірному аналізі високий ІКЧ (≥ 4) був найсильнішим незалежним предиктором смертності (коефіцієнт ризику 3,15; p < 0,001), перевищуючи стадію TNM. **Висновки.** Загальний вплив супутніх захворювань є ключовим прогностичним фактором при раку голови та ший. Ці результати підкреслюють важливість ретельного метаболічного контролю та міждисциплінарного підходу за участю ендокринологів у веденні пацієнтів із раком голови та ший для поліпшення хірургічних результатів та загальної виживаності.

Ключові слова: гіпофарингеальний рак; цукровий діабет; супутні захворювання; індекс коморбідності Чарльсона; результат лікування; виживання; фарингошкірна нориця

Yu.V. Ivanova, S.V. Viun, S.Yu. Bytiak, K.V. Miasoiedov, T.I. Viun, Ye.B. Radzishevskaya
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

A multidisciplinary approach to the treatment of long-term-to-heal wounds: targeting the disruption of biofilms

Abstract. Background. The persistent problem of long-term non-healing wounds, particularly in patients with diabetic foot syndrome, is increasingly associated with the formation of polymicrobial biofilms, which significantly reduce the effectiveness of standard antimicrobial therapy. The present study purposed to investigate the molecular mechanisms of antibiotic resistance among key pathogens involved in wound infection and to assess the efficacy of photodynamic therapy (PDT) compared to conventional antimicrobial agents against biofilms *in vitro*. **Materials and methods.** A total of 66 clinical isolates were obtained from 41 patients with diabetic foot syndrome undergoing treatment at the V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the NAMS of Ukraine. The cohort (mean age 61.0 ± 6.3 years) consisted of 58.5 % men and 41.5 % women. The microbial spectrum included *Staphylococcus aureus* (30 isolates) and various Gram-negative pathogens (36 isolates). Genetic markers of resistance were identified by multiplex polymerase chain reaction, and susceptibility phenotypes were determined using standard disk diffusion and minimum inhibitory concentration (MIC) assays. Biofilms were modelled on 96-well plates and 35-mm dishes. The efficacy of PDT (6% 5-aminolevulinic acid + red light 635 nm) was assessed in comparison with standard antibiotics. **Results.** Results demonstrated a high prevalence of resistance genes: CTX-M-2 (26.6 % in *S.aureus*, 16.7 % in Gram-negatives), VIM (5.6 %), NDM (2.8 %), VanA and VanB (6.7 % in *S.aureus*), Erm (16.6 % in *S.aureus*), Tet (23.3 % in *S.aureus*), QnrB (13.3 % in *S.aureus*). Phenotypic resistance was highest for metronidazole (52.3 %) and cephalosporins (22.7 %), with strong correlations between genetic markers and phenotypic results. MIC testing revealed that conventional antibiotics, while effective against planktonic cells, failed to eradicate mature biofilms. PDT exhibited significant antibiofilm activity against both planktonic and biofilm forms of *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, and *C.albicans*. Combined biofilms (*C.albicans* + *S.aureus*; *S.aureus* + *K.pneumoniae*) showed limited response to combined antibiotic/antifungal therapy, whereas PDT induced notable structural disruption. Microscopy confirmed biofilm damage and planktonic dispersion post-PDT, likely mediated by singlet oxygen generation. These findings underscore the need for integrating PDT into the multidisciplinary management of chronic wound infections, especially where antibiotic resistance and biofilms are prominent. **Conclusions.** PDT represents a promising adjunctive modality for enhancing wound healing outcomes by effectively targeting biofilms. Future clinical studies are needed to validate these *in vitro* results and to optimize treatment protocols.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; long-term non-healing wounds; biofilms; photodynamic therapy; antimicrobial resistance

Introduction

According to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), more than 70 % of human infectious diseases are accompanied or mediated by the formation of biofilms [1]. Despite the fact that infectious diseases remain the leading cause of death worldwide, it is obvious that the use of antibiotics is the basis of etiotropic therapy for most

diseases. Microorganisms living as biofilms exhibit characteristic features such as collective cooperation, source capture, and increased survival after antimicrobial treatment.

The appearance of antibiotics in the arsenal of medical therapy has allowed for a sharp reduction in mortality and a significant increase in people's life expectancy over the past 70 years. However, the growth of antibiotic resistance

in recent years has drawn the attention of researchers to the phenomenon of biofilms as one of its leading causes [2, 3]. Five main types of resistance to antibiotics have been described for individual (planktonic) microbial cells: antibiotic inactivation, target modification, active removal of the antibiotic from the microbial cell (efflux), violation of the permeability of the outer membrane of the microbial cell, and the formation of a metabolic shunt [1]. Scientific information accumulated at this time allows us to see that almost all types of known planktonic resistance are present from microbes in biofilms. The effectiveness of penetration of antibiotics is largely related to their ability to overcome the surface membrane and intercellular matrix of biofilms. The composition of the latter contains a significant number of different lipids, qualitatively like membrane lipids [2]. However, in biofilms there are also special forms of resistance inherent only to them, which can be associated with at least three or even more types of mechanisms [3, 4].

Many human diseases and colonization of medical devices implanted in patients are associated with microorganisms growing in biofilms, and these microorganisms are highly resistant to antimicrobial treatments. Biofilm formation initiates the disease process through various mechanisms, such as detachment of individual bacterial cells or clusters of cell aggregates, production of endotoxins, increased evasion of host immune system surveillance, and establishment of a protective barrier, etc. Biofilms can be good, bad, or neutral: biofilms that are part of the natural environment are neutral, while biofilms that grow on open wounds after infection are harmful. Enhanced survival and evasion of the host immune system makes biofilms responsible for persistent chronic infections [5]. The complexity of biofilm activity and behavior requires interdisciplinary research to develop an effective solution against the destruction that can be caused by this structure [6, 7]. A biofilm is an ideal niche for the exchange of genetic information between bacteria. Antibiotic-resistant bacteria are able not only to secrete protective enzymes or proteins that can protect neighboring antibiotic-sensitive bacteria in the biofilm [8], but also to transfer genes responsible for antibiotic resistance to other, even unrelated, bacteria [9].

Understanding the fact that microorganisms in the composition of biofilms acquire new properties, which imply a significant decrease in sensitivity to standard methods of etiotropic therapy, which includes antibiotics, forces to investigate new methods of exposure. A multiple increase in the dosage of antibacterial agents is ineffective, because achieving effective concentrations in *in vivo* conditions is unattainable for obvious reasons. Therefore, a few approaches affecting the components of biofilms are considered to reduce their resistance/integrity level using a combination of antibacterial drugs [10] and antiseptics, organic acids and metal salts [11], microbial metabolites and bacteriophages [12], enzymes of various origin [13], mucolytics [14]. Methods that affect the matrix components, signal molecules, adhesion factors, micro- and nanotechnologies [11] are recognized as promising, and the variety of signal molecules as possible objects of influence justifies the use of combinations of hydrolytic enzymes with proteo-, lipo- and amylolytic activity and the possibility impact on nucleic acid-containing components of biofilms.

Despite the large arsenal of means for local application, the problem of treating long-term non-healing wounds is far from being resolved. In recent years, physical and chemical methods of wound treatment, used both separately and in combination, began to be used to solve this problem. A promising direction in the treatment of purulent and long-term non-healing wounds is the use of phototherapy (PT) and photodynamic therapy (PDT).

Currently, a new technology — PDT — is being intensively developed all over the world. This technique can be used in many different areas of medicine, including purulent surgery. PDT has undeniable advantages over traditional antibacterial therapy (ABT). The effectiveness of PDT does not depend on the spectrum of sensitivity of pathogenic microorganisms to antibiotics [3, 14]. Pathogenic microorganisms, in contrast to the effect of antibiotics on them, do not develop resistance to PDT. Photodynamic damage is local in nature, and the bactericidal effect is limited by the laser irradiation zone of photosensitized tissue, which makes it possible to avoid the side effect observed with the use of antibiotics and antiseptics for the treatment of surgical infection with local PDT. When using the PDT method, different effectiveness of the treatment was revealed depending on the bacterial flora sown from the wound contents. The need to study the effect of PDT on the course of the wound process caused by various groups of bacterial flora is obvious to all researchers in this field.

The aim of the study was to clarify the mechanisms of the formation of antibiotic resistance in the main causative agents of wound infection, as well as to compare the effectiveness of photodynamic therapy and antibiotics in relation to biofilms *in vitro*.

Materials and methods

Clinical isolates of pathogens were obtained from the wounds of 41 patients with ischemic and mixed forms of diabetic foot syndrome (DFS), who were treated in the department of acute vascular diseases Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the NAMS of Ukraine in 2022–2025. All of them suffered from type 2 diabetes and had chronic ischemia of the lower limb with localization of ulcerative-necrotic lesions of soft tissues in the foot. The average age of patients in the study was 61.0 ± 6.3 years. Gender data: 24 (58.5 %) — men, 17 (41.5 %) — women. The duration of the disease is ≥ 5 and ≤ 15 years, the duration of the wounds is from 3 months to 1 year. All patients received signed informed consent, and the Ethics Committee approved the study. The material for the study was wound contents.

To take the material, a standard sterile paper endodontic pin was used, which was placed at the edge of the wound for 30 seconds to absorb the liquid part, and then transferred to an Eppendorf-type test tube with 0.5 ml of Amies or Stewart semi-liquid transport medium. Transportation was carried out in special thermal containers at a temperature of no higher than -4°C for 12 hours (as a rule, 3–4 hours).

The total number of strains isolated from wounds in patients with diabetes with chronic limb wounds and subjected to molecular biological research was 66, 30 strains were *S.aureus* and the other 36 were Gram-negative pathogens.

Reference strains *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 — 4, *Candida albicans* NCTC 885-653 and *Candida krusei* ATCC 24408, *E.coli* ATCC2592, *K.pneumoniae* ATCC70060, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Acinetobacter baumannii* ATCC19606 were used in control experiments.

For quantitative 4-sector sowing, the Melnikov-Tsarev method was used on 5% blood hemin agar (5 µg/ml hemin, 0.1 µg/ml menadione). Subsequent counting of colonies after standard cultivation (for 7 days at 37 °C) was performed with a binocular research stereomicroscope (Nikon, Japan). Microbial number (results of quantitative research) was expressed through colony-forming units (CFU/ml), or their decimal logarithm. A complex of morphological, cultural, biochemical, and chemotaxonomic features was used to identify selected cultures. Determination of the species affiliation of pure cultures of Gram-negative bacteria based on the assessment of biochemical properties was also carried out using diagnostic kits from ARI (France) and Roche (Germany).

To control the phenotype of sensitivity to antibacterial drugs, the traditional Kirby-Bauer disk diffusion method was used, and to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of the studied drugs the cassette micromethod was used.

To determine the sensitive phenotype the standard protocol of the disco-diffusion method was carried out. Sowing of the culture under study was carried out with “lawn” at a suspension concentration according to the McFarland turbidity standard of 108 CFU/ml. Standard agar was used to determine the sensitivity of HiMedia Labs (India). The results were recorded after incubation in a thermostat at 37 °C for 24 hours. An automatic colony counter Scan 500 (Interscience) with computer support for data registration was used for quick recording of results and documentation of the obtained data.

When using disk-diffusion and cassette micromethods, a research stereomicroscope (Nikon) was also used to record data.

Along with the antimicrobial drugs most often used in the treatment of wounds, the effect on biofilms was assessed by PDT using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) as a photosensitizer (PS): 6% 5-ALA phosphate gel was applied to plastic cups with biofilms, and then 2-time dark reaction was treated with pulsed LED lamps with a wavelength (λ) of 635 nm (which corresponded to red light) TreviLux and SmartComfort lamps (Germany). All LED devices had a peak radiation intensity of 80 mW/cm², which was measured using a USB 2000 spectrometer (Ocean Optics, Florida, USA). The study period is zero day.

Biofilms were modeled as follows. The bacterial culture was sown on agar slants and incubated in a thermostat for 24 hours at a temperature of 37 °C. Washing from the agar culture was carried out by adding 1 ml of saline solution and adjusted to the McFarland density standard. The formation of biofilms on the bottom of plastic plates with 96 wells was carried out as follows: 150 µl of nutrient medium (nutrient broth for *S.aureus* and Gram-negative pathogens, Sabouraud medium for *C.albicans*) and 10 µl of culture were added to each well except for the last hole, which constituted benchmarks. Tablets were incubated in a thermostat at 37 °C for 24 hours. The next day, the contents of the wells were collected and washed three times with saline solution. 150 µl of distilled water and 15 µl of 1% alcohol solution of gentian violet were added to the wells and incubated at room temperature for

45 minutes. The dye was removed, and the wells were washed three times with distilled water. Next, 250 µl of ethanol was added to the wells and incubated at room temperature for 45 minutes. After that, the optical density of biofilms was measured at a wavelength of 545 nm on a SF-46 photometer.

Also, the formation of biofilms was carried out in plastic cups with a diameter of 35 mm, on the bottom of which a sterile cover glass was placed. 18th-hour culture of strains diluted 1 : 100 was introduced in 4 ml so that the suspension was evenly distributed on the bottom of the cup.

To determine control parameters, a sterile nutrient was placed into several cups. The cups were placed in a thermostat at 37 °C for 24 hours. The next day, the contents of the cups were carefully selected so as not to destroy the formed biofilm, 4 ml of distilled water and 400 µl of 1% alcohol solution of gentian violet were added and left at room temperature for 45 minutes. After that, the solution was carefully removed, and the cups were washed three times with distilled water. The cups were dried, the former biofilms were studied under a microscope and photographed.

Genetic markers of bacteria and fungi were determined using multiplex polymerase chain reaction (PCR). Accelerated sample preparation was used for DNA isolation. Gel electrophoresis in 1.6% agarose gel with ethidium bromide staining was used to detect cloned DNA samples. An ultraviolet transilluminator TSR-25 M (Vilber Lourmat, France) with a wavelength of 312 nm was used to view and photograph the gels. In the positive control sample, 5 luminous bands of pink color were determined, measuring 1000, 745, 512, 360, 197 bp, in the negative control sample these bands were absent. In the studied samples, with a positive result of PCR, from one to five luminous bands were determined, located according to the size of the genome at the same level as the bands in the positive control.

DNA detection was performed by electrophoresis. Separation of amplification products was carried out by horizontal electrophoresis (in 2% agarose gel). A TSR-25 M transilluminator (Vilber Lourmat, France) with a radiation wavelength of 312 nm was used for viewing and photographing gels. In the studied samples, the genes of the chromosomal regions responsible for the formation of resistance to antibacterial drugs were identified: Mes (to cephalosporins), VanA (to glycopeptides), VanB (to vancomycin), OXA-48, NDM and VIM (to carbapenems), plasmid genes were identified Qnr A and B. To document the obtained results, the gels were photographed in transmitted ultraviolet light with a digital video camera connected to a computer (Gel Imager software that allows video image analysis).

Optical density was evaluated on a Dynex DynaRead microplate reader. The amount of the formed biofilm (expressed in the form of optical density (OD) at 570 nm.

Light microscopy was carried out on a research stereomicroscope (for studying colonies of microorganisms grown on nutrient media) and an Invitrogen EVOS digital color fluorescence microscope using an immersion lens. This microscopic technique made it possible to take photographs of preparations of the research material (smears of pure cultures, colonies, and biofilms) on a digital camera included in the microscope kit.

Research was carried out in the biotechnological laboratory of the Ukrainian Association of Biobanks (Austria, Graz).

All received digital data were processed using the Epi Info computer program (version 8.0) using the variational statistics method, as well as the Excel program from the Microsoft Office 2007 and 2010 service package. Numerical data were presented as arithmetic mean and standard error ($M \pm m$). The null hypothesis for comparison groups was tested using non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney (U) and Kolmogorov-Smirnov tests. Differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

We managed to identify genetic markers of resistance to beta-lactam antibiotics (CTX-M and *MecA* to cephalosporins), including carbapenems (VIM and NDM, but not OXA-48), as well as to glycopeptides (VanA and VanB), macrolides (Erm), tetracyclines (Tet) and plasmids Qnr (A, B) — to fluoroquinolones (Table 1).

The gene CTX-M-2, responsible for resistance to cephalosporins-1, was detected most often in representatives of causative agents of wound infections. It was detected in 8 out of 30 strains of *S.aureus* (26.6 %) and in 6 out of 36 strains of Gram-negative pathogens (16.7 %). The differences were statistically significant ($p = 0.026$).

The second gene controlling resistance to cephalosporins, *Mec-1*, was detected less often: in 3 out of 30 strains of *S.aureus* (frequency 10 %), and in 2 out of 36 strains of Gram-negative bacteria (frequency 5.5 %). The differences were statistically significant ($p = 0.031$).

It is known that a higher level of pathogen resistance is associated with carbapenem resistance genes, which can be divided into several groups. The VIM gene was detected in 1 strain of *Pseudomonas aeruginosa* and 1 strain of *Acinetobacter baumannii* (frequency 5.6 %). The second gene encoding type 2 carbapenem resistance, NDM, was identified in 1 strain of *K.pneumoniae* and in no case in *Acinetobacter*

baumannii. The third gene of this group (OXA-48) was not identified in any case.

Resistance to glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin), coded by genes VanA and VanB, was revealed in two strains of *S.aureus* (6.7 %).

The Erm gene, encoding resistance to macrolides, was detected in 5 strains of *S.aureus* (16.6 %) and in 4 strains of Gram-negative pathogens (11.1 %). The differences are statistically significant ($p = 0.05$).

The Tet gene, encoding resistance to tetracyclines, was detected in 7 strains of Gram-positive pathogens out of 30 (23.3 %) and in 4 (11.1 %) of Gram-negative pathogens. The differences are statistically significant ($p = 0.025$).

Plasmid resistance to QnrB fluoroquinolones was revealed in 4 strains of *S.aureus* (13.3 %) and in 2 strains of *Klebsiella pneumoniae* (5.5 % of the total number of Gram-negative pathogens). Differences ($p = 0.025$).

Among the analyzed cultures were strains with multiple resistance to groups of antibacterial drugs: *Klebsiella pneumoniae* — 1 strain out of 5 (14.3 %), *S.aureus* — 4 out of 5 (13.3 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 2 (28.6 %) strain and *Acinetobacter baumannii* — 1 (11.1 %) strain — to three groups of drugs.

We compared the results of the phenotypic determination of resistance to antibacterial drugs by the disk-diffusion method and the detection of the corresponding resistance genes using PCR, which allowed us to trace the relationship between the frequency of occurrence of individual genetic markers of resistance and the results of the standard method of determining the sensitivity of microorganisms that form biofilms on wounds.

The following discs were used for this purpose: metronidazole, lincomycin, methicillin (ampicillin), amoxicillin + sodium clavulanate, spiramycin (erythromycin), vancomycin, tetracycline (doxycycline), imipenem, cipro- and moxifloxacin (Table 2).

Table 1. Frequency of specific genetic markers of resistance to antimicrobial drugs in causative agents of wound infection, n (%)

Type of pathogen	Genetic markers								
	CTX-M-2	MecA	VIM	NDM	VanA	VanB	Erm	Tet	Qnr (A, B)
<i>S.aureus</i>	8 (26.6)	3 (10)	—	—	2 (6.7)	2 (6.7)	5 (13.3)	7 (23.3)	4 (13.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (10)	—	1 (5)	—	—	—	1 (5)	2 (10)	—
<i>K.pneumoniae</i>	2 (28.6)	1 (14.3)	—	1 (14.3)	—	—	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	—	—	—	1 (11.1)	1 (11.1)	—

Table 2. The frequency of isolation of resistant and sensitive strains of wound infection pathogens (absolute number of strains, %)

Disks with drugs	Frequency of resistant strains R	Frequency of sensitive strains S	Ratio R/S
Metronidazole	23 (52.3)	6 (13.5)	3.9*
Ceftriaxone	10 (22.7)	12 (27.3)	0.8
Methicillin	5 (11.4)	27 (61.4)	0.2*
Amoxicillin + sodium clavulanate (amoxiclav)	6 (13.6)	40 (90.9)	0.03*
Vancomycin	10 (22.7)	28 (63.6)	0.4*
Doxycycline	2 (4.6)	37 (81.8)	0.06*
Imipenem	2 (2.3)	41 (95.5)	0.02*
Ciprofloxacin	6 (13.6)	28 (63.6)	0.2*
Moxifloxacin	2 (4.6)	30 (68.2)	0.07*
Spiramycin	6 (13.6)	24 (54.5)	0.3*

Note: * — differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

It is obvious that the most frequently used (over the past 20–30 years) in surgical practice (metronidazole and cephalosporins) showed the highest number of resistant strains — 52.3 and 22.7 %, respectively.

The number of methicillin-resistant strains was 11.4 %, which correlated with the detection of CTX-M-2 resistance genes in 16.7 % of strains ($r = 0.789$; $p = 0.032$). When using beta-lactamase-protected drugs (amoxiclav), the rate of resistant strains decreased to 2.3 %, which correlated with the detection of the Mec-1 resistance gene in 5.5 % of strains ($r = 0.648$; $p = 0.022$).

Resistance to carbapenems was revealed in only 2.3 % of strains, and the VIM gene in 2.8 %, that is, a high direct correlation dependence was shown ($r = 0.799$; $p = 0.01$).

Resistance to macrolides was detected in 13.6 % of strains, and the Erm gene in 11.1 % of strains, that is, a high direct correlation dependence was also shown ($r = 0.764$; $p = 0.01$).

Resistance to tetracyclines was detected in only 4.6 % of strains, and the Tet gene in 11.1 % of strains, that is, no statistically significant correlation dependence was detected ($r = 0.234$; $p = 0.052$).

Resistance to glycopeptides was detected in 13.6 % of strains, and VanA and VanB genes in 3.3 % of strains, that is, no correlation was also detected ($r = 0.242$; $p = 0.056$).

Resistance to fluoroquinolones of different generations (ciprofloxacin and moxifloxacin) was revealed in 13.6 and 4.6 % of strains, respectively, and QnrB plasmids in 5.5 % of strains, while a direct high correlation was established for moxifloxacin ($r = 0.785$; $p = 0.01$).

The next stage of the study was a comparison of the effect of antimicrobial agents on biofilms of isolates and reference strains of causative agents of wound infection by the IPC method.

To determine the MIC of biofilms of isolates and reference strains and pathogens, the following antimicrobial drugs were taken: broad-spectrum beta-lactam antibiotic

Table 3. Indicators of optical density of MIC of antimicrobial drugs on biofilms of isolates and reference strains, c.u.

Antimicrobial agents	Average optical density of isolates $\lambda = 570 \text{ nm/molecular mass } (\times 10^{-6})$	Average optical density of reference strains $\lambda = 570 \text{ nm/molecular mass } (\times 10^{-6})$
<i>S.aureus</i>		
Imipenem	0.1484 ± 0.0600/0.10	0.1437 ± 0.0500/0.10
Vancomycin	0.1348 ± 0.0300/0.10	0.1229 ± 0.1000/0.10
Ceftriaxone	0.1635 ± 0.0500/0.10	0.1587 ± 0.0700/0.10
Azithromycin (sumamed)	0.1556 ± 0.0900/0.10	0.1486 ± 0.1400/0.10
Levofloxacin	0.1617 ± 0.1400/0.10	0.1557 ± 0.0900/0.10
PDT	0.2006 ± 0.0800/0.01	0.2004 ± 0.1100/0.01
<i>E.coli</i>		
Imipenem	0.1486 ± 0.0800/0.10	0.1333 ± 0.0500/0.10
Vancomycin	—	—
Ceftriaxone	0.1615 ± 0.0500/0.10	0.1593 ± 0.0500/0.10
Azithromycin (sumamed)	—	—
Levofloxacin	0.1603 ± 0.1200/0.10	0.1548 ± 0.0700/0.10
PDT	0.1950 ± 0.0500/0.01	0.1941 ± 0.0600/0.01
<i>K.pneumoniae</i>		
Imipenem	0.1478 ± 0.0500/0.10	0.1425 ± 0.0700/0.10
Vancomycin	—	—
Ceftriaxone	0.1633 ± 0.0300/0.10	0.1513 ± 0.0100/0.10
Azithromycin (sumamed)	—	—
Levofloxacin	0.1603 ± 0.1400/0.10	0.1543 ± 0.0700/0.10
PDT	0.2003 ± 0.0400/0.05	0.2001 ± 0.0500/0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Imipenem	0.1496 ± 0.0800/0.10	0.1427 ± 0.0700/0.10
Vancomycin	—	—
Ceftriaxone	0.1695 ± 0.7000/0.10	0.1578 ± 0.0300/0.10
Azithromycin (sumamed)	—	—
Levofloxacin	0.1629 ± 0.1600/0.10	0.1533 ± 0.0300/0.10
PDT	0.1970 ± 0.0700/0.04	0.1965 ± 0.0400/0.05
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
Imipenem	0.1484 ± 0.0600/0.10	0.1437 ± 0.0500/0.10
Vancomycin	—	—
Ceftriaxone	—	—
Azithromycin (sumamed)	—	—
Levofloxacin	0.1517 ± 0.1400/0.10	0.15217 ± 0.09000/0.10
PDT	0.1950 ± 0.0300/0.03	0.1953 ± 0.0800/0.02

Table 4. Antimicrobial drugs used to determine the effect on planktonic cells and biofilms of causative agents of wound infection

Antimicrobial agents	Concentration (µg/ml)
Imipenem	5
Vancomycin	10
Ceftriaxone	16
Azithromycin (sumamed)	16
Levofloxacin	16

Table 5. Antimicrobial agents used to determine the effect on planktonic cells and biofilms of *C.albicans*

Antimicrobial agents	Concentration (µg/ml)
Terbinafine	64
Ketoconazole	32
Fluconazole	32
Amphotericin B	10

from the carbapenem group — imipenem, glycopeptide antibiotic — vancomycin, 3rd generation cephalosporins — ceftriaxone, semi-synthetic macrolide — azithromycin, fluoroquinolone 3rd generation levofloxacin.

Biofilms of isolates and reference strains of wound infection pathogens were grown in 96-well plastic tablets, MIC was determined by the method of serial dilutions. The optical density of biofilms and reference cultures treated with FS and irradiated with red light and treated with probiotics was also evaluated. It should be noted that after processing the tested samples with probiotics, the effect was obtained after 72 hours.

The results are given in Table 3.

Analyzing the results of the study, it was established that the effectiveness of antimicrobial drugs on biofilms of isolates and reference strains of *S.aureus* is absent. For vancomycin, the MIC was determined to be 10 µg/ml, when using ceftriaxone, the MPC was 16 µg/ml, for sumamed, the MIC was 10 µg/ml, for fluoroquinolones — 16 µg/ml. PDT was effective in relation to biofilms and reference strains of *S.aureus* (optical density 0.2006 ± 0.0800 and 0.2004 ± 0.1100 , respectively).

A similar trend was observed in relation to Gram-negative strains of causative agents of wound infection. Thus, the reference strains of *E.coli* in biofilms were resistant to the studied antimicrobial agents, while the MIC for cephalosporins was determined as 1.0 µg/ml, and for carbapenems — 0.1 µg/ml. High efficiency in relation to biofilms was shown by PDT (0.1950 ± 0.0500 and 0.1941 ± 0.0600 units of OSH for the studied and reference strains, respectively).

For *K.pneumoniae*, the MIC to carbapenems was 12 µg/ml, for cephalosporins and fluoroquinolones —

20 µg/ml. PDT showed a high efficiency in relation to biofilms (0.2003 ± 0.0400 and 0.2001 ± 0.0500 units of OSH for the studied and reference strains, respectively).

Regarding non-fermenting Gram-negative (GNB) pathogens of wound infection (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*), biofilms of the pathogens were resistant to the studied antimicrobial agents. FS treatment with subsequent irradiation (PDT) proved to be effective (Table 4).

The next stage of the study was the determination of the MIC of planktonic cells and biofilms of isolates and reference strains of *C.albicans*.

To determine the MIC of planktonic cells and biofilms of isolates and reference strains of *C.albicans*, the following antimicrobial drugs were taken: antifungal drugs terbinafine, ketoconazole, fluconazole, and amphotericin B (Table 5), and the effect of PDT was also studied.

As a result of the study, it was established that the effect of antimicrobial drugs on planktonic cells differed between isolates and reference strains of *C.albicans*.

When determining the effect of the drug terbinafine, the average optical density for *C.albicans* isolates was 0.0747 ± 0.0900 units of OSH, and 0.0702 ± 0.0700 for reference strains, which has a high efficiency in relation to *C.albicans*, the MIC was 8 µg/ml for isolates and 2 µg/ml for reference strains.

The average optical density when determining the action of ketoconazole was 0.0844 ± 0.0400 IU for isolates and 0.0812 ± 0.1100 IU for reference strains, such data indicate a high efficiency, but the drug is less effective in comparison with terbinafine, BMD was 4 and 1 µg/ml, respectively. The effect of fluconazole was less effective than that of terbinafine and ketoconazole.

Amphotericin B turned out to be a drug with high efficiency, so the average optical density for *C.albicans* isolates was 0.0714 ± 0.0400 c.u. for reference strains 0.0698 ± 0.1500 c.u., MIC for isolates was 1.2 µg/ml.

A moderately effective effect of PDT was found (the average optical density for the isolates was 0.1034 ± 0.0600 c.u. and 0.0934 ± 0.0300 c.u.).

The MIC of antimicrobial drugs on *C.albicans* biofilms was also determined (Table 6).

As a result of the research, it was established that the antimicrobial drugs, the effect of which was studied on *C.albicans* biofilms, were ineffective in comparison with planktonic cells in the same concentrations.

Moderate efficacy against biofilms formed by *C.albicans* was noted after treatment of biofilms with 5-ALA followed by red light irradiation, as well as after treatment with a combination of probiotics.

Considering that many wound infections are caused by associations of microorganisms, and the effect of chemothe-

Table 6. Indicators of optical density MIC of antimicrobial agents on biofilms of isolates and reference strains of *C.albicans*, c.u.

Antimicrobial agents	Average optical density of isolates $\lambda = 570$ nm/molecular mass ($\times 10^{-6}$)	Average optical density of isolates $\lambda = 570$ nm/molecular mass ($\times 10^{-6}$)
Terbinafine	$0.1475 \pm 0.0700/0.10$	$0.1456 \pm 0.0400/0.10$
Ketoconazole	$0.1440 \pm 0.1200/0.10$	$0.1390 \pm 0.0800/0.10$
Fluconazole	$0.1435 \pm 0.0400/0.10$	$0.1421 \pm 0.0100/0.10$
Amphotericin B	$0.1293 \pm 0.0900/0.10$	$0.1290 \pm 0.0500/0.10$
PDT	$0.0933 \pm 0.0130/0.06$	$0.0888 \pm 0.0600/0.05$

rapeutic drugs is ineffective against these microorganisms, the next stage of our research was to determine the combined effect of antimicrobial drugs on two-component consortia (*C.albicans* + *S.aureus* and *S.aureus* + *K.pneumoniae*) of biofilms of reference strains and investigated pathogens (Table 7).

According to the results of the research, we can conclude that the combination of antimycotics with antibacterial drugs was ineffective in relation to the two-component biofilm of *C.albicans* + *S.aureus*. Similar data were obtained regarding the effect of antimicrobial drugs on the combined biofilms of *S.aureus* + *K.pneumoniae*. Moderate bactericidal activity was determined after treatment of FS consortia followed by pulsed irradiation with red light.

Microscopic examination of combined microbial biofilms showed that after treatment with FS and irradiation with red light, the structure of the biofilm was significantly damaged, single planktonic bacteria were visible in the field of view. The bactericidal effect and destruction of the biofilm occurs probably due to the emission of singlet oxygen (Fig. 1).

Discussion

Traditional methods of treatment of chronic wounds may be ineffective in their healing, which requires the use of a multidisciplinary approach to eliminate a complex of factors that

contribute to non-healing of wounds. Comprehensive treatment of non-healing wounds requires the work of a multidisciplinary team consisting of wound care specialists, surgeons, nurses, nutritionists and other health professionals to address the complex factors that contribute to non-healing wounds. Effective debridement of the wound is the most important stage that promotes healing [6, 13]. Traditional methods, such as surgical debridement or enzymatic preparations, are still valuable, but new techniques have also appeared. These include biological therapy, in which sterile larvae are applied to the wound for selective removal of necrotic tissues, autolytic debridement with the use of dressings that promote natural enzymatic breakdown of devitalized body tissues.

Biological treatment is selective treatment using larvae as living medical devices. Advances in the development of dressings have revolutionized the treatment of wounds that do not heal for a long time. Modern dressings, such as hydrogels, foams, alginates and films, provide a moist environment in the wound, facilitate autolytic debridement and facilitate the healing process. In addition, the use of bioactive dressings containing growth factors, extracellular matrix components, or antimicrobial agents may further improve healing outcomes [14–16]. Negative pressure wound therapy (NPWT) has become a valuable tool in the treatment of

Table 7. Indicators of optical density of IPC of antimicrobial agents on combined biofilms of isolates and reference strains of pathogens of wound infection, c.u.

Antimicrobial agents	Average optical density of isolates $\lambda = 570 \text{ nm/molecular mass} (\times 10^{-6})$	Average optical density of reference strains $\lambda = 570 \text{ nm/molecular mass} (\times 10^{-6})$
<i>C.albicans</i> + <i>S.aureus</i>		
Imipenem + amphotericin B	0.1456 ± 0.0700/0.10	0.1362 ± 0.0700/0.10
Vancomycin + amphotericin B	0.1464 ± 0.0800/0.10	0.1401 ± 0.0300/0.10
Ceftriaxone + amphotericin B	0.1474 ± 0.0500/0.10	0.1406 ± 0.0500/0.10
Sumamed + amphotericin B	0.14326 ± 0.03000/0.10	0.1386 ± 0.0300/0.10
Levofloxacin + amphotericin B	0.1464 ± 0.0500/0.10	0.1408 ± 0.0100/0.10
PDT	0.1416 ± 0.0500/0.08	0.1418 ± 0.0700/0.07
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i>		
Imipenem	0.1906 ± 0.0100/0.96	0.1904 ± 0.0300/0.96
Vancomycin	0.1904 ± 0.0300/0.96	0.1902 ± 0.0500/0.96
Ceftriaxone	0.1908 ± 0.0500/0.96	0.1906 ± 0.0700/0.96
Azithromycin (sumamed)	0.1911 ± 0.0100/0.96	0.1908 ± 0.0100/0.96
Levofloxacin	0.1904 ± 0.0300/0.96	0.19602 ± 0.05000/0.96
PDT	0.1886 ± 0.0300/0.96	0.1882 ± 0.0700/0.96

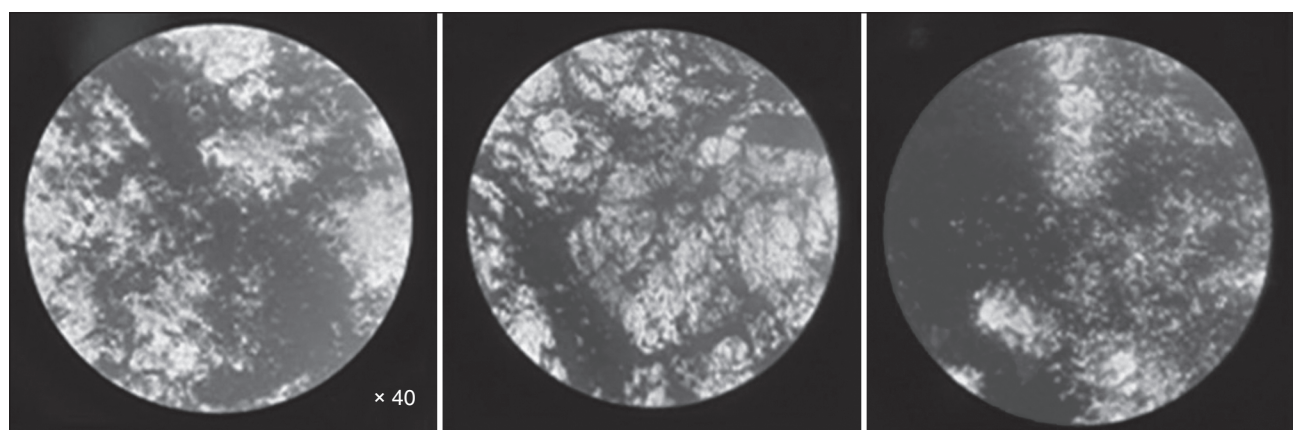


Figure 1. Combined biofilm of *A.baumannii* + *E.coli* under the influence of PDT

chronic non-healing wounds. This therapy consists in the application of controlled negative pressure to the wound, which promotes blood flow, reduces edema and stimulates the formation of granulation tissue [15]. To optimize the results of wound healing, NPWT can be combined with modern bandages, local cryotherapy, cell and tissue therapy [17–19]. However, these methods do not have a significant effect on the microbial flora, especially in the composition of biofilms, which requires the systemic appointment of antimicrobial therapy.

According to the results of the first stage of our research, it was established that for most prescribed antibacterial drugs (beta-lactams, carbapenems, macrolides, fluoroquinolones), a reliable relationship was established between the presence of genes encoding resistance and the results of the phenotypic method of determining sensitivity. Cases of its absence (tetracyclines, glycopeptides) can be explained by the presence of additional genetic resistance markers that were not considered in our study, since in addition to the Tet, VanA and VanB genes responsible for resistance to these antibiotics, it may be encoded by other chromosomal genes and plasmids.

The proposed justification will allow to optimize the existing schemes for the use of antibacterial drugs and the use of alternative methods in the complex treatment of wounds, which is currently carried out empirically and therefore does not always achieve the desired effect.

On the basis of the conducted second and third stages of the study, it can be concluded that the concentrations of antimicrobial drugs used in the experiment are effective against planktonic cells causing wound infection and ineffective against biofilms. Thus, in order to achieve an effective effect of drugs on biofilms, it is necessary to increase their concentration by several times, which is possible in vitro, but impossible in clinical practice. PDT showed high efficiency both in relation to planktonic forms and pathogens in biofilms.

The effect of antimicrobial drugs on planktonic cells of reference strains of *C.albicans* is higher than the effect on isolates, which is associated with the loss of their pathogenic properties. The most effective drugs were amphotericin B and terbinafine, less effective were ketoconazole and fluconazole, possibly due to the emergence of resistance to them. The indicators of the effect of PDT were lower compared to the effect of antifungal chemotherapeutic drugs, but had a sufficient effect, which may be related to their high antimicrobial activity. Antifungal drugs were ineffective against *C.albicans* biofilms at concentrations that were effective against planktonic cells. PDT demonstrated moderate efficiency.

Thus, the PDT technique showed sufficiently high activity in relation to the main causative agents of wound infection both in plankton and in the composition of biofilms and consortia.

Conclusions

Genetic resistance determinants such as CTX-M-2 (26.6 %), Tet (23.3 %), and Erm (16.6 %) were prevalent among chronic wound pathogens, especially in *S.aureus* and Gram-negative bacteria.

There was a statistically significant correlation between resistance genes and phenotypic resistance to β -lactams, macrolides, and carbapenems ($r > 0.75$; $p < 0.05$).

Conventional antibiotics were ineffective against biofilms at clinically safe concentrations. MIC values effective for planktonic cells did not significantly reduce biofilm biomass.

PDT significantly reduced biofilm mass in both mono- and multispecies cultures:

- for *S.aureus*: OD reduced to 0.2006 ± 0.0800 ;
- for *C.albicans*: OD reduced to 0.0933 ± 0.01300 ;
- for mixed *S.aureus* + *K.pneumoniae*: OD to 0.1886 ± 0.0300 .

PDT is a promising adjunctive treatment for chronic, non-healing, biofilm-associated wound infections and may enhance clinical outcomes in multidisciplinary care.

References

1. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: A renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219–232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
2. Yang L, Zhang D, Li W, Lin H, Ding C, et al. Biofilm micro-environment triggered self-enhancing photodynamic immunomodulatory microneedle for diabetic wound therapy. *Nat Commun*. 2023;14(1):7658. doi: 10.1038/s41467-023-43067-8.
3. Hou C, Zhang L, Wang L, Zhao S, Nie J, et al. A meta-analysis and systematic review of photodynamic therapy for diabetic foot ulcers. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024;48:104228. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104228.
4. Khan I, Kamal A, Akhtar S. Diabetes driven oncogenesis and anticancer potential of repurposed antidiabetic drug: A systematic review. *Cell Biochem Biophys*. 2024;82(3):1907–1929. doi: 10.1007/s12013-024-01387-6.
5. Hamed SM, Darwish MM, Monir R, Taweel AA, Ghanem AI, Hanna IN, Amer MA. *Providencia pseudovermicola* sp. nov.: Redefining *Providencia vermicola* and unveiling multidrug-resistant strains from diabetic foot ulcers in Egypt. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):238. doi: 10.1186/s12866-025-03927-3.
6. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic therapy: Past, present and future. *Chem Rec*. 2017;17(8):775–802. doi: 10.1002/tcr.201600121.
7. Sheng X, Hu L, Li T, Zou Y, Fu HY, et al. Clinical efficacy and mechanism of the combination of autologous platelet-rich gel and recombinant human acidic fibroblast growth factor in the management of refractory diabetic foot. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1374507. doi: 10.3389/fendo.2024.1374507.
8. Contreras A, Raxworthy MJ, Wood S, Schiffman JD, Tronci G. Photodynamically active electrospun fibers for antibiotic-free infection control. *ACS Appl Bio Mater*. 2019;2(10):4258–4270. doi: 10.1021/acsabm.9b00543.
9. Hanson KE, Banerjee R, Doernberg SB, Evans SR, Komarow L, et al. Priorities and progress in diagnostic research by the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Suppl 4):S314–S320. doi: 10.1093/cid/ciad541.
10. Lehmann P. Daylight photodynamic therapy: Back to the future? *Hautarzt*. 2018;69(2):180–183. doi: 10.1007/s00105-017-4068-3.
11. He Y, Liu K, Guo S, Chang R, Zhang C, Guan F, Yao M. Multifunctional hydrogel with reactive oxygen species scavenging and photothermal antibacterial activity accelerates infected diabetic wound healing. *Acta Biomater*. 2023;155:199–217. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.023.
12. Ivanova Y, Hramatiuk S, Kryvoruchko I, Prasol V, Myasoiedov K. Achievements in the treatment of combat limb trauma: Photodynamic therapy and methods of plastic wound closure. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2024;91:25–30. doi: 10.26779/2786-832X.2023.4.25.

13. Prasol VO, Ivanova YV, Zarudnyi OO, Myasoiedov KV, Chinilin AV. Photodynamic therapy in the treatment of diabetic foot syndrome. *Klinichna Khirurhiia*. 2022;89(5–6):59–60. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2022_89_5-6_50.

14. Ivanova Y, Kryvoruchko I, Hramatiuk S, Myasoiedov K, Puliiaeva I. Negative pressure therapy in combination with tissue therapy in the treatment of chronic wounds in patients with diabetes mellitus. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2024;91:27–32. doi: 10.26779/2786-832X.2024.6.27.

15. Ali A, Zahra A, Kamthan M, Husain FM, Albalawi T, et al. Microbial biofilms: Applications, clinical consequences, and alternative therapies. *Microorganisms*. 2023;11(8):1934. doi: 10.3390/microorganisms11081934.

16. Rao H, Choo S, Rajeswari Mahalingam SR, Adisuri DS, Madhavan P, Akim A, Chong PP. Approaches for mitigating microbial biofilm-related drug resistance: A focus on micro- and nanotechnologies. *Molecules*. 2021;26(7):1870. doi: 10.3390/molecules26071870.

17. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, Ansaloni L. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2022;17(1):3. doi: 10.1186/s13017-022-00406-2.

18. Nowak M, Mehrholz D, Barańska-Rybak W, Nowicki RJ. Wound debridement products and techniques: Clinical examples and literature review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(3):479–490. doi: 10.5114/ada.2022.117572.

19. Norman G, Goh EL, Dumville JC, Shi C, Liu Z, et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD009261. doi: 10.1002/14651858.CD009261.pub6. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4:CD009261. doi: 10.1002/14651858.CD009261.pub7.

Received 14.05.2025

Revised 25.07.2025

Accepted 11.08.2025

Information about authors

Yuliia Ivanova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dr.ivanova23@gmail.com; phone: +380 (67) 475-74-29; <https://orcid.org/0000-0003-4464-3035>

Serhii Viun, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: serhii.viun@gmail.com; phone: +380 (66) 095-55-54; <https://orcid.org/0000-0002-7318-0087>

Serhii Bytiak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergiobit164@gmail.com; phone: +380 (63) 683-49-91; <https://orcid.org/0000-0002-6012-2048>

Kyrylo Miasoiedov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vonmiasoiedov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3878-7713>
Tetiana Viun, PhD in Medicine, Assistant, Department of General Practice — Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ti.viun@knmu.edu.ua, viun.tatiana@gmail.com; phone: +380 (66) 915-90-81; <https://orcid.org/0000-0002-7862-349X>

Yevheniia Radzishavska, PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor, Department of Medical and Biological Physics and Medical Informatics, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: radzishavska@ukr.net; phone: +380 (67) 799-36-63; <https://orcid.org/0000-0001-9149-7689>

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.

Іванова Ю.В., В'юн С.В., Битяк С.Ю., М'ясоєдов К.В., В'юн Т.І., Радзішевська Є.Б.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Мультидисциплінарний підхід до лікування хронічних ран, що погано загоюються: приціл на руйнування біоплівки

Резюме. Актуальність. Проблема довготривалих незагоєних ран, особливо в пацієнтів із синдромом діабетичної стопи, все частіше пов'язана з утворенням полімікробних біоплівки, що суттєво знижує ефективність стандартної антимікробної терапії. **Мета:** вивчити молекулярні механізми антибіотикорезистентності основних збудників інфекцій ран, а також оцінити ефективність фотодинамічної терапії (ФДТ) порівняно зі стандартними антимікробними препаратами проти біоплівки *in vitro*. **Матеріали та методи.** Загалом було отримано 66 клінічних ізолятів від 41 пацієнта із синдромом діабетичної стопи, які проходили лікування в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України. У цій когорті (середній вік $61,0 \pm 6,3$ року) було 58,5 % чоловіків та 41,5 % жінок. У мікробному спектрі переважали *Staphylococcus aureus* (30 ізолятів) та різноманітні грамнегативні патогени (36 ізолятів). Генетичні маркери резистентності виявляли методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, а фенотипову чутливість — за допомогою стандартних методів дискової дифузії та визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Моделювання біоплівки здійснювали на планшетах на 96 лунок та чашках діаметром 35 мм. Ефективність ФДТ (6% 5-амінолевулінова кислота + червоне світло 635 нм) порівнювали із такою стандартних антибіотиків. **Результати.** Встановлено високу поширеність генів резистентності: CTX-M-2 (26,6 % для *S.aureus*, 16,7 % серед грамнегативних), VIM (5,6 %), NDM (2,8 %), VanA і VanB (6,7 % для *S.aureus*), Erm (16,6 % для *S.aureus*), Tet (23,3 % для

S.aureus), QnrB (13,3 % для *S.aureus*). Найвищий рівень фенотипової резистентності спостерігався до метронідазолу (52,3 %) та цефалоспоринов (22,7 %), із вираженим кореляційним зв'язком між генетичними маркерами та фенотиповими результатами. Випробування МІК продемонстрували, що традиційні антибіотики ефективні проти планктонних клітин, але не можуть повністю ліквідувати зрілі біоплівки. Натомість ФДТ мала виражену антибіоплівкову активність проти як планктонних, так і біоплівкових форм *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* та *C.albicans*. Комбіновані біоплівки (*C.albicans* + *S.aureus*; *S.aureus* + *K.pneumoniae*) показали обмежену відповідь на комбіновану антибіотико-протигрибкову терапію, тоді як ФДТ викликала помітне структурне руйнування біоплівки. Мікроскопія підтвердила пошкодження біоплівки та дисперсію планктонних клітин після ФДТ, ймовірно, за рахунок утворення синглетного кисню. Отримані результати підкреслюють необхідність інтеграції ФДТ у мультидисциплінарне лікування хронічних інфекцій ран, особливо в умовах поширення антибіотикорезистентності та біоплівки. **Висновки.** ФДТ є перспективним допоміжним методом для покращення загоєння ран за рахунок ефективного націлення на біоплівки. Необхідні подальші клінічні дослідження для підтвердження отриманих *in vitro* результатів і оптимізації лікувальних протоколів.

Ключові слова: цукровий діабет; синдром діабетичної стопи; хронічні рани, що погано загоюються; біоплівки; фотодинамічна терапія; антимікробна резистентність

УДК 616.37-008.64:616.379-008.64-06:616.891.6]-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.5.2025.1601>

Бабінець Л.С., Медвідь І.І.

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

Динаміка тривожності та нейротизму при поєднанні цукрового діабету 2-го типу із зовнішньосекреторною панкреатичною недостатністю під впливом комплексного лікування

Резюме. Актуальність. Своєчасне виявлення та корекція психоемоційного стану в умовах коморбідності може значно покращити прихильність до лікування, знизити ризик ускладнень, підвищити ефективність терапії і загалом поліпшити прогноз. У роботі була вивчена ефективність включення медикаментозних і немедикаментозних засобів корекції психоемоційного стану при поєднанні цукрового діабету 2-го типу із зовнішньосекреторною панкреатичною недостатністю. **Мета:** визначити вираженість тривожності, нейротизму та оцінити якість життя при поєднанні цукрового діабету 2-го типу із зовнішньосекреторною панкреатичною недостатністю, згідно з цими параметрами дослідити вплив додаткового включення фенібуту і методики акупресури у стандартизований комплекс лікування. **Матеріали та методи.** Було обстежено 45 осіб із поєднаним перебігом розглянутих патологій. Психоемоційний стан та якість життя пацієнтів визначалися за допомогою опитувальників Спілбергера — Ханіна, Айзенка, SF-36. **Результати.** В умовах коморбідності виявлено схильність до високої реактивної й особистісної тривожності, вкрай вираженого нейротизму. Фізичний та ментальний компоненти були знижені на 54,09 і 57,39 % відповідно. Стандартизована терапія викликала зменшення тривожності до помірної зі зростанням фізичного та ментального компонентів якості життя на 21,22 і 32,54 % відповідно. Однак у довгостроковій перспективі спостерігалось часткове відновлення психоемоційних розладів унаслідок невключення засобів їх корекції у лікування. При додатковому вживанні фенібуту через 1 місяць поліпшення показників психоемоційного стану (у середньому на 47,12 %) було більш виражене і вони зберегли свою позитивну динаміку у довгостроковій перспективі. При доповненні медикаментозного лікування рефлексотерапевтичною методикою акупресури у підгрупі встановлено нормалізацію показників тривожності, зниження емоційної лабільності до маловираженої. Фізичний та ментальний компоненти якості життя підвищились у 1,8 раза та 2,0 раза відповідно. При повторному опитуванні через 6 місяців від початку лікування вірогідної динаміки розглянутих показників не виявлено, що вказує на стійкість досягнутих результатів. **Висновки.** При поєднанні цукрового діабету 2-го типу та зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності встановлена схильність до вираженої тривожності, вкрай вираженого нейротизму і зниження якості життя. Включення у лікування фенібуту суттєвіше покращило параметри психоемоційного стану, а його поєднання із курсами акупресури швидше привело до нормалізації більшості із них.

Ключові слова: цукровий діабет; зовнішньосекреторна панкреатична недостатність; тривожність; нейротизм; фенібут; акупресура

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Медвідь Ігор Ігорович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: medvid_ii@meta.ua; тел.: +380 (97) 845-97-77

For correspondence: Ihor I. Medvid, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli sq., 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: medvid_ii@meta.ua; phone: +380 (97) 845-97-77

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

Вступ

Психоемоційний стан є важливою складовою частиною загального благополуччя пацієнта. Оцінити його можна за визначенням рівнів тривожності, емоційної лабільності та якості життя. Тривожність характеризується станом внутрішнього неспокою, що не піддається контролю та супроводжується відчуттям невизначеності, страхом перед майбутнім та очікуванням негативних подій. Наведене може мати як самостійні соматичні прояви у вигляді болю у животі, порушень травлення, нудоти, діареї, задишки, відчуття серцебиття, втоми, головного болю, так і погіршувати перебіг наявної патології [1].

Нейротизм поєднує збудженість, емоційну лабільність та схильність до розладів емоційної сфери [2, 3]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, якість життя є сприйняттям індивідумом свого життєвого становища в контексті культури і системи цінностей того середовища, в якому він проживає, у нерозривному зв'язку з його цілями, очікуваннями, стандартами та турботами [4]. Особливо доцільність визначення психоемоційного стану й корекції його розладів стосується умов коморбідності — поєднаного перебігу двох і більше захворювань, що здатний суттєво вплинути на їх симптоматику, тяжкість і сприйнятливості до лікування [5].

У даному дослідженні була проведена оцінка вираженості тривожності, емоційної лабільності та якості життя при коморбідному перебігу гіперглікемії в осіб із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) і зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності (ЗСПН). Обидва патологічних стани мають прогресуючий характер, що вимагає постійного медичного контролю, дотримання дієти, прийому медикаментів та зміни способу життя [6, 7]. Це призводить до психологічного виснаження, підвищеного рівня тривожності, погіршення соціальної активності та зниження мотивації до дотримання лікарських рекомендацій. Своєчасне виявлення та корекція психоемоційних розладів в умовах коморбідності може значно збільшити прихильність до лікування, знизити ризик ускладнень, підвищити ефективність терапії і загалом поліпшити прогноз [8, 9].

У роботі був розглянутий вплив фенібуту та акупресури на корекцію психоемоційного стану. Фенібут є ноотропним препаратом із властивостями транквілізатора. Він усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх, емоційну лабільність, дратівливість, покращує сон, проявляє помірну заспокійливу дію, але не спричиняє небажаних седативних ефектів — сонливості, запаморочення, зниження уваги та працездатності [10]. Акупресура (точковий масаж) становить механорефлексотерапію, основою якої є подразнення механорецепторів шляхом натиснення, прогладжування, розтирання, розминання, вібрації у біологічно активних точках [11].

Мета дослідження: визначити вираженість тривожності, нейротизму та оцінити якість життя при поєднанні ЦД2 із ЗСПН, відповідно до цих параметрів дослідити вплив додаткового включення фенібуту і методики акупресури у стандартизований комплекс лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 45 осіб із поєднаним перебігом ЦД2 та ЗСПН, що проходили лікування на базі Центру первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя або поліклініки КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Проведено когортне проспективне дослідження. Пацієнтів поділено на три підгрупи по 15 осіб:

- використання стандартизованої терапії (СТ) згідно з актуальними протоколами: дотримання дієтичних рекомендацій, прийом цукрознижувального засобу метформіну по 850–1000 мг двічі на добу, ферментних препаратів у формі мінімікросфер по 25–40 тис. одиниць в основні прийоми їжі із додаванням за потреби інгібітора протонної помпи (пантопрозол), селективного спазмолітика (мебеверин), селективного прокінетика (ітоприд);

- посилення СТ вживанням фенібуту по 250 мг двічі на добу (вранці та в обід) протягом 10 днів з подальшим переходом на половину дози впродовж наступних чотирьох днів (підгрупа СТФ);

- посилення медикаментозного лікування курсом акупресури (підгрупа СТФА) з 14 сеансів за гальмівним методом, масаж проводився у точках на біляхребтових лініях та в ділянках, що мали відношення до підшлункової залози, акупресура виконувалась до моменту виникнення вазомоторної реакції у вигляді помітної гіперемії опрацьованої зони, що у середньому займало 1–2 хв.

Через 6 місяців курси фенібуту та акупресури повторювали з реабілітаційною метою. Результати порівнювались із контрольною групою, до якої увійшло 10 здорових осіб.

Психоемоційний стан та якість життя пацієнтів визначалися за допомогою опитування. Опитувальник Спілбергера — Ханіна був обраний для вивчення рівнів особистісної тривожності (ОТ) та реактивної тривожності (РТ). Перша зумовлена тривало діючими факторами та менше залежить від ситуаційних емоційних коливань. Для її оцінки призначені запитання № 21–40 шкали «Як Ви себе відчуваєте звичайно?». За частотою кожне із цих запитань має чотири варіанти відповіді: «майже ніколи», «іноді», «часто», «майже завжди». РТ є більш мінливим різновидом тривожності, що суттєво залежить від наявних життєвих обставин. Для її визначення призначені запитання № 1–20 шкали «Як Ви себе відчуваєте в даний момент?». За інтенсивністю на кожне із цих запитань можливі чотири варіанти відповіді: «зовсім ні», «мабуть, так», «вірно», «цілком вірно». Тривожність вважається високою при перевищуванні результатів опитування 45 балів, помірною при рівні від 31 до 45 балів та низькою при їх значенні нижче 30 балів [15]. Для вивчення нейротизму був використаний опитувальник Айзенка. Наведений показник може мати такі ступені вираженості: мало виражений (3–7 балів), помірний (8–11 балів), виражений (12–15 балів), досить виражений (16–18 балів), вкрай виражений (понад 18 балів). Якість життя пацієнтів досліджувалась за результатами опитувальника SF-36 із визначенням забезпеченості фізичного компонента (ФК) та ментального компонента (МК) здоров'я [15].

Обробку статистичних даних виконували на персональному комп'ютері з процесором Intel Core i3-8100 із використанням одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу, застосовуючи ліцензійні програмні продукти Microsoft Office 2016 і IBM SPSS Statistics 26. Середні значення кількісних показників подано у форматі $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, а m — стандартна похибка середнього. Для перевірки статистичних гіпотез використовували методи як параметричної, так і непараметричної статистики. При нормальному розподілі даних застосовували t -критерій Стюдента. У випадках, коли розподіл не відповідав нормальному, використовували непараметричні тести: для аналізу двох незалежних вибірок — U -критерій Манна — Уїтні, для оцінювання внутрішньогрупових змін — W -критерій Вілкоксона. Аналіз зв'язку двох ознак оцінювали за результатами кореляційного аналізу за Пірсоном (r). Статистично значущими вважали результати з рівнем імовірності не нижче за 95,0 % (0,95), що відповідало рівню похибки менше за 5,0 % ($p < 0,05$).

Результати

За результатами опитування, при поєднанні ЦД2 і ЗСПН було виявлено високі рівні РТ та ОТ, що були удвічі вищими порівняно з контролем (рис. 1). Це свідчить як про стійкий вплив досліджуваних патологій на посилення фонові занепокоєності, так і

про підвищену вразливість психоемоційного стану розглянутої категорії пацієнтів до ситуативних негативних подій чи загроз їх виникнення. Відобразилося наведене також у вкрай вираженому рівні емоційної лабільності, яка була у 2,6 раза вищою за контрольний показник. Фізичний та ментальний компоненти були знижені на 54,09 і 57,39 % відповідно. Під час оцінки кореляції встановлено, що РТ мала схильність підвищуватись зі зменшенням оцінки ментального компонента здоров'я за SF-36 ($r = -0,850$; $p < 0,05$). Отже, міра впливу психоемоційних розладів на якість життя є не менш значущою, ніж дія наявної коморбідності патологічних станів, що підтверджує доцільність підбору засобів їх корекції для доповнення загальноприйнятого лікування.

При повторному проведенні опитування через 1 місяць у підгрупі СТ встановлено, що показники тривожності знизились до помірної (РТ зменшилась на 28,36 %, ОТ — на 24,51 %) (табл. 1). Нейротизм знизився від вкрай вираженого до вираженого (на 22,64 %). Відмічено вірогідне зростання фізичного та ментального компонентів якості життя на 21,22 та 32,54 % відповідно. Однак позитивний ефект СТ не призвів до досягнення цільових значень розглянутих показників, що все ще суттєво відрізнялися від групи контролю. Через 6 місяців встановлено зростання РТ (на 16,04 %), ОТ (на 22,87 %) і нейротизму (на 18,03 %), що відобрази-

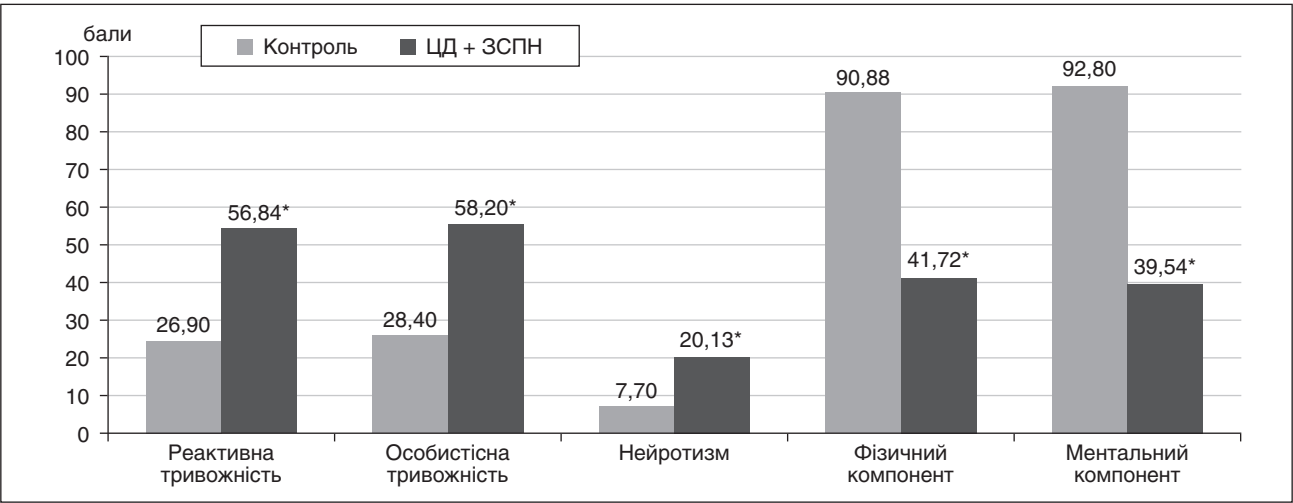


Рисунок 1. Тривожність, нейротизм та якість життя досліджуваної групи порівняно з контролем
Примітка: * — вірогідна відмінність від контролю.

Таблиця 1. Динаміка психоемоційного стану та якості життя пацієнтів із поєднанням ЦД2 та ЗСПН у підгрупі СТ

Група дослідження	Показник психоемоційного стану, бали				
	РТ	ОТ	Нейротизм	ФК	МК
Контроль (n = 10)	26,90 ± 1,79	28,40 ± 1,80	7,70 ± 0,47	90,88 ± 1,64	92,80 ± 1,66
СТ до лікування (n = 15)	59,47 ± 2,28*	58,20 ± 1,84*	19,73 ± 0,73*	40,83 ± 5,94*	38,03 ± 5,60*
СТ, 1-й місяць (n = 15)	42,60 ± 2,75* †	43,93 ± 2,22* †	15,27 ± 0,69* †	49,50 ± 3,87* †	50,41 ± 3,57* †
СТ, 6-й місяць (n = 15)	49,43 ± 2,90* ††	53,98 ± 2,71* ††	18,02 ± 0,72* ††	49,70 ± 3,66* †	46,96 ± 3,69* ††

Примітки: * — вірогідна відмінність стосовно контролю ($p < 0,05$); † — вірогідна відмінність стосовно значення до лікування ($p < 0,05$); †† — вірогідна відмінність стосовно значення після першого етапу лікування ($p < 0,05$).

лося у погіршенні ментального складника якості життя (на 6,84 %) за відсутності вірогідних змін з фізичного боку. Тобто спостерігалось часткове відновлення психоемоційних розладів унаслідок відсутності включення засобів їх корекції у лікування.

При підсиленні СТ вживанням фенібуту рівні тривожності також знизались через 1 місяць до помірної (РТ зменшилась на 38,52 %, ОТ — на 44,81 %), однак їх значення були вірогідно нижчими за відповідні результати підгрупи СТ (табл. 2). Нейротизм став помірним, знизившись на 46,93 %. Фізичний компонент якості життя зріс у 1,4 раза, ментальний — 1,6 раза. У середньому показники покращились на 47,12 %. У довгостроковій перспективі наведені зміни зберегли свою позитивну динаміку, проте стали менш вираженими: спостерігалось зростання фізичного та ментального складників здоров'я на 22,76 і 22,90 % відповідно. Рівні тривожності та нейротизму перестали статистично відрізнятися від контролю, що вказує на їх нормалізацію. Досягнуте говорить про ефективність включення нотропного засобу для корекції несприятливих психоемоційних відчуттів при поєднанні ЦД2 і ЗСПН.

При доповненні медикаментозного лікування рефлексотерапевтичною методикою акупресури у підгрупі СТФА встановлено нормалізацію показників РТ, ОТ і зниження емоційної лабільності до мало вираженої у короткостроковій перспективі. Фізичний та ментальний компоненти якості життя підвищились у 1,8 та 2,0 раза відповідно, проте все ще статистично відрізнялись від групи контролю (табл. 3). При повторному опитуванні через 6 місяців від початку лікування вірогідної динаміки розглянутих показників не виявлено, що вка-

зує на стійкість досягнутих результатів попереднього терапевтичного етапу. Виняток становив тільки ментальний компонент здоров'я, який нормалізувався. Також пацієнтами відмічено зменшення загальної слабкості та втомлюваності, поліпшення сну і концентрації уваги.

Обговорення

Поширеність тривожного та депресивного розладів при ЦД2 була встановлена у дослідженні М.А. Bayani et al. [16]. При опитуванні 400 пацієнтів 32,5 % мали ознаки депресії, яка у 28,8 % була легкою, а у 3,8 % — помірною. Найбільш істотно на це впливав фактор наявності ускладнень гіперглікемії. Присутність у досліджуваній групі психоемоційних розладів суттєво впливала на якість життя: усереднене значення фізичного компонента за SF-36 становило 40,76 бала, ментального компонента — 31,02 бала [16]. Це підтверджують результати нашого дослідження.

При ураженнях підшлункової залози із зовнішньосекреторною недостатністю та за відсутності ЦД показники РТ і ОТ досягали верхньої межі помірного рівня тривожності — 44,33 та 43,19 бала відповідно [6]. Інше дослідження показало наявність при хронічному панкреатиті вираженого нейротизму (14,7 бала) і зниження якості життя за фізичним (45,7 бала) та ментальним компонентом (53,9 бала) [12]. Наведені рівні є нижчими порівняно з продемонстрованими у нашій роботі результатами і свідчать про суттєвий вплив ЦД на психоемоційний стан пацієнтів в умовах коморбідності. При обстеженні 100 осіб із ЗСПН також виявлено обернену кореляцію між тривожністю та вмістом фекальної α -еластази: помірної сили для РТ й значної для ОТ [12].

Таблиця 2. Динаміка психоемоційного стану та якості життя пацієнтів із поєднанням ЦД2 та ЗСПН у підгрупі СТФ

Група дослідження	Показник психоемоційного стану, бали				
	РТ	ОТ	Нейротизм	ФК	МК
Контроль (n = 10)	26,90 ± 1,79	28,40 ± 1,80	7,70 ± 0,47	90,88 ± 1,64	92,80 ± 1,66
СТФ до лікування (n = 15)	56,60 ± 3,27*	58,47 ± 1,61*	20,60 ± 0,58*	42,92 ± 6,09*	38,42 ± 5,51*
СТФ, 1-й місяць (n = 15)	34,80 ± 1,21* [†] [‡]	32,27 ± 1,46* [†] [‡]	10,93 ± 0,60* [†] [‡]	61,83 ± 3,39* [†] [‡]	61,97 ± 3,07* [†] [‡]
СТФ, 6-й місяць (n = 15)	30,46 ± 1,59 ^{††} [‡]	29,29 ± 1,24 ^{††} [‡]	9,15 ± 0,68 ^{††} [‡]	75,91 ± 3,67* ^{††} [‡]	76,16 ± 2,97* ^{††} [‡]

Примітки: * — вірогідна відмінність стосовно контролю ($p < 0,05$); [†] — вірогідна відмінність стосовно значення до лікування ($p < 0,05$); ^{††} — вірогідна відмінність стосовно значення після першого етапу лікування ($p < 0,05$); [‡] — вірогідна відмінність стосовно групи СТ ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка психоемоційного стану та якості життя пацієнтів із поєднанням ЦД2 та ЗСПН у підгрупі СТФА

Група дослідження	Показник психоемоційного стану				
	РТ	ОТ	Нейротизм	ФК	МК
Контроль (n = 10)	26,90 ± 1,79	28,40 ± 1,80	7,70 ± 0,47	90,88 ± 1,64	92,80 ± 1,66
СТФА до лікування (n = 15)	54,47 ± 2,70*	57,93 ± 1,98*	20,07 ± 0,74*	41,42 ± 4,89*	42,15 ± 6,05*
СТФА, 1-й місяць (n = 15)	29,53 ± 1,76 [†] [‡] ^{‡‡}	27,87 ± 1,17 [†] [‡] ^{‡‡}	7,73 ± 0,83 [†] [‡] ^{‡‡}	75,25 ± 2,96* [†] [‡] ^{‡‡}	82,93 ± 2,34* [†] [‡] ^{‡‡}
СТФА, 6-й місяць (n = 15)	30,50 ± 2,16 [†] [‡]	29,15 ± 1,49 [†] [‡]	8,06 ± 0,93 [†] [‡]	78,76 ± 3,40* [†] [‡]	86,90 ± 2,06 [†] [‡] ^{‡‡}

Примітки: * — вірогідна відмінність стосовно контролю ($p < 0,05$); [†] — вірогідна відмінність стосовно значення до лікування ($p < 0,05$); ^{††} — вірогідна відмінність стосовно значення після першого етапу лікування ($p < 0,05$); [‡] — вірогідна відмінність стосовно групи СТ ($p < 0,05$); ^{‡‡} — вірогідна відмінність стосовно групи СТФ ($p < 0,05$).

А. Trikkalidou et al. продемонстрували, що ускладнення, пов'язані з ЦД, особливо ішемічна хвороба серця, ниркова недостатність, сліпота та сексуальна дисфункція, погіршують якість життя пацієнтів [17]. Депресія може порушувати емоції, когнітивні функції та поведінку пацієнтів з ЦД [18, 19]. Якщо у пацієнта з ЦД діагностовано депресію, обидва захворювання слід лікувати одночасно, оскільки відповідь на терапію зазвичай спостерігається протягом 2–4 тижнів для антидепресантів, а поліпшення глікемічного контролю та рівня HbA1c у сироватці крові потребує декількох місяців. Крім того, кращий настрій може призвести до набагато кращого дотримання пацієнтом протоколу лікування ЦД [20].

Наведене підкреслює актуальність оптимізації загальноприйнятого лікування екскреторної недостатності засобами корекції психоемоційних параметрів.

Висновки

При поєднанні ЦД 2-го типу та ЗСПН встановлена схильність до вираженої тривожності, вкрай вираженого нейротизму і зниження якості життя. Стандартизоване лікування проявило ефективний вплив на параметри психоемоційного стану виключно у короткостроковій перспективі (1 місяць). Додаткове вживання препарату фенібуту призвело до нормалізації більшості показників через 6 місяців. Поєднання загальноприйнятого лікування із вживанням фенібуту та проходженням курсів акупресури швидше привело до нормалізації більшості психоемоційних параметрів.

Перспективами подальших досліджень є збільшення об'єму вибірки для отримання більш повної статистичної картини та усунення ймовірних погрешностей обрахунку; повторення дослідження в умовах мирного часу для подальшого порівняння й оцінки міри впливу військового стану на психоемоційні параметри розглянутої категорії пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Залучені власні кошти авторів.

Внесок авторів. Бабінець Л.С. — розробка дизайну дослідження, формування концепції дослідження, обговорення результатів; Медвідь І.І. — розробка ідей, проведення огляду літератури та написання тексту, виконання аналізу, оформлення ілюстрацій та обговорення результатів.

Список літератури

1. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Type 2 Diabetes Mellitus, Cerebral Small Vessel Disease and Depressive Disorders. *International Neurological Journal*. 2025;21(3):226–37. doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.
2. Liu Y, Chang J, Zhao Y, Tang Y. Neuroticism personality, social contact, and dementia risk: A prospective cohort study. *J Affect Disord*. 2024 Aug 1;358:391–398. doi: 10.1016/j.jad.2024.05.055. Epub 2024 May 10. PMID: 38735577.

3. Yang J, Mao Y, Niu Y, Wei D, Wang X, Qiu J. Individual differences in neuroticism personality trait in emotion regulation. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:468–474. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.086. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32090774.
4. Daundasekara SS, Arlinghaus KR, Johnston CA. Quality of Life: The Primary Goal of Lifestyle Intervention. *Am J Lifestyle Med*. 2020 Feb 26;14(3):267–270. doi: 10.1177/1559827620907309. PMID: 32477025; PMCID: PMC7232900.
5. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2025;32(2):203–209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.
6. Babinets L, Sabat Z. Clinical and pathogenetic aspects of chronic pancreatitis in conjunction with autonomic dysfunction. *Gastroenterology*. 2019;53(1):21–25. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163453>.
7. Кімура О.Є., Потяженко М.М., Невойт Г.В. та ін. Оцінка якості життя та психоемоційного статусу у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017;2:57–58. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7705>.
8. Tenreiro K, Hatipoglu B. Mind Matters: Mental Health and Diabetes Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Feb 25;110(Suppl 2):S131–S136. doi: 10.1210/clinem/dgae607. PMID: 39998923.
9. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
10. Kupats E, Vrublevska J, Zvejniece B, et al. Safety and Tolerability of the Anxiolytic and Nootropic Drug Phenibut: A Systematic Review of Clinical Trials and Case Reports. *Pharmacopsychiatry*. 2020 Sep;53(5):201–208. doi: 10.1055/a-1151-5017. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32340063.
11. Lin JG, Kotha P, Chen YH. Understandings of acupuncture application and mechanisms. *Am J Transl Res*. 2022 Mar 15;14(3):1469–1481. PMID: 35422904; PMCID: PMC8991130.
12. Babinets LS, Redkva OV. Analysis of the relationship between the parameters of the autonomic nervous system and the clinical course of type 2 diabetes mellitus in combination with chronic pancreatitis. *Shidnoevropejskij Zurnal Vnutrisnoi ta Simejnoi Medicini*. 2025(1):91–95. doi: 10.15407/internalmed2025.01.091.
13. Al-Ibrahimi AS, Rabea IS. Evaluation of general health status in diabetic patients using Short Form Health Survey (SF-36). *Current Diabetes Reviews*. 2023;19(9):135–140. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200814133535>.
14. Halabitska I, Babinets L, Oksenyuk V, Kamysnyi O. Diabetes and Osteoarthritis: Exploring the Interactions and Therapeutic Implications of Insulin, Metformin, and GLP-1-Based Interventions. *Biomedicine*. 2024 Jul 23;12(8):1630. doi: 10.3390/biomedicine12081630. PMID: 39200096; PMCID: PMC11351146.
15. Abbasi-Ghahramanloo A, Soltani-Kermanshahi M, Mansori K, et al. Comparison of SF-36 and WHOQoL-BREF in measuring quality of life in patients with type 2 diabetes. *International journal of general medicine*. 2020;13:497–506. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S258953>.
16. Bayani MA, Shakiba N, Bijani A, Moudi S. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2022;13(2):335–342. <https://doi.org/10.22088/cjim.13.2.3>.

17. Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes*. 2017;8:120-9. doi: 10.4239/wjd.v8.i4.120.

18. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes*. 2023 Feb 15;14(2):92-109. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.92. PMID: 36926658; PMCID: PMC10011899.

19. Dao L, Choi S, Freeby M. Type 2 diabetes mellitus and cognitive function: understanding the connections. *Curr Opin En-*

docrinol Diabetes Obes. 2023 Feb 1;30(1):7-13. doi: 10.1097/MED.0000000000000783. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36385094.

20. Kreider KE. Diabetes distress or major depressive disorder? A practical approach to diagnosing and treating psychological comorbidities of diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8:1-7. doi: 10.1007/s13300-017-0231-1.

Отримано/Received 14.05.2025

Рецензовано/Revised 22.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2025 ■

Information about authors

Liliia S. Babinets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com; phone: +380 (67) 352-07-43; <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Ihor I. Medvid, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: medvid_ii@meta.ua; phone: +380 (97) 845-97-77; <https://orcid.org/0000-0003-4703-4438>

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. Authors' own funds raised.

Authors' contribution. I.I. Medvid — development of the idea, conducting a literature review and writing the text, performing analysis and discussing the results; L.S. Babinets — development of the research design, forming the research concept, discussing the results.

L.S. Babinets, I.I. Medvid

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Dynamics of anxiety and neuroticism in combination with type 2 diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency under the influence of comprehensive treatment

Abstract. Background. Timely detection and correction of psycho-emotional state in conditions of comorbidity can significantly improve adherence to treatment, reduce the risk of complications, increase the effectiveness of therapy and generally improve prognosis. The work studied the effectiveness of including drug and non-drug means for correction of psychoemotional state in type 2 diabetes mellitus combined with exocrine pancreatic insufficiency. The aim was to determine the severity of anxiety, neuroticism and assess the quality of life in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency, and, according to these parameters, to investigate the effect of additional inclusion of phenibut and acupressure techniques in a standardized treatment scheme. **Materials and methods.** Forty-five people with a combined course of the pathologies under consideration were examined. The psycho-emotional state and quality of life of the patients were determined using the Spielberger-Khanin, Eysenck, and SF-36 questionnaires. **Results.** In conditions of comorbidity, a tendency to high reactive and personal anxiety, extremely pronounced neuroticism was revealed. The physical and mental components were reduced by 54.09 and 57.39 %, respectively. Standardized therapy caused a decrease in anxiety to a moderate level, with an increase in the physical and mental components of

quality of life by 21.22 and 32.54 %. However, in the long term, partial recurrence of psycho-emotional disorders was observed due to the lack of inclusion of means for their correction in the treatment. With additional use of phenibut after 1 month, the improvement in psycho-emotional state indicators (on average by 47.12 %) was more pronounced and their positive dynamics remained in the long term. When supplementing drug treatment with the reflexotherapy method of acupressure in the subgroup, the anxiety indicators normalized, and emotional lability decreased to a low level. The physical and mental components of quality of life increased by 1.8 and 2.0 times. When re-surveying 6 months after the start of treatment, no significant dynamics of the considered indicators was found, which indicates the stability of the achieved results. **Conclusions.** In the combination of type 2 diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency, a tendency to pronounced anxiety, extremely pronounced neuroticism, and decreased quality of life was detected. The inclusion of phenibut in the treatment significantly improved the parameters of the psycho-emotional state, and its combination with acupressure courses quickly led to the normalization of most of them.

Keywords: diabetes mellitus; exocrine pancreatic insufficiency; anxiety; neuroticism; phenibut; acupressure

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.5.2025.1602>Орел Г.Ю.¹, Бубняк М.Р.², Орел Ю.Г.¹, Слабий М.О.¹, Кіхтяк Т.А.¹, Москва Х.А.¹¹ ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна² Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Ендоваскулярне лікування пацієнтів з аневризмою селезінкової артерії на тлі цукрового діабету

Резюме. Актуальність. Аневризми селезінкової артерії (АСА) становлять 60–70 % усіх вісцеральних аневризм і характеризуються високим ризиком розриву та високою летальністю. АСА іноді асоціюється з цукровим діабетом (ЦД), ймовірно, через характерні для цього захворювання судинні ускладнення, зокрема гіпертонію та атеросклероз. Традиційно методом вибору в лікуванні АСА вважалося відкрите хірургічне втручання, спрямоване на виключення аневризми з кровотоку. Стрімкий розвиток ендоваскулярної хірургії відкриває нові перспективи для малоінвазивного лікування АСА. **Мета:** поліпшення лікування пацієнтів з АСА шляхом аналізу власного клінічного досвіду ендоваскулярного лікування та порівняння його результатів з даними сучасної літератури. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати ендоваскулярного лікування 12 пацієнтів з АСА (серед яких було 3 пацієнти з ЦД) за період 2014–2023 рр. У 6 випадках діагностовано справжні аневризми, у 6 — псевдоаневризми із середнім діаметром 37 мм (11–95 мм). **Результати.** Застосовані методики селективної/неселективної емболізації (10 випадків) та ендопротезування (2 випадки) з 100% успішністю. При селективній емболізації та ендопротезуванні АСА в жодному випадку не виникло значних інфарктів селезінки чи потреби в спленектомії, що свідчить про безпечність методики та збереження функції органа. Віддалені результати прослідковано у 8 пацієнтів у заплановані терміни. Найдовший час спостереження становив 10 років. За даними контрольних обстежень, рецидиву АСА чи повторних втручань не було. Динамічне спостереження пацієнтів триває і надалі. Перевагами ендоваскулярного лікування АСА є малоінвазивність, швидка реабілітація та низький ризик ускладнень у пацієнтів із супутніми захворюваннями. **Висновки.** Ендоваскулярне лікування АСА демонструє високу технічну та клінічну ефективність при низькому рівні періопераційних ускладнень навіть у пацієнтів із ЦД. При правильному відборі пацієнтів та якісному технічному виконанні ця методика дозволяє отримати хороші результати, що підтверджує її вагомість у лікуванні цієї патології.

Ключові слова: цукровий діабет; емболізація; ендопротезування; аневризма селезінкової артерії

Вступ

Аневризми селезінкової артерії (АСА) є рідкісною патологією, яка перебуває в межах 0,01–0,2 % у загальній популяції та становить від 60 до 70 % усіх аневризм вісцеральних артерій [1, 2].

Переважає більшість АСА асимптомні і можуть маніфестувати у вигляді життєзагрозливих станів, як-от розрив аневризми, шлунково-кишкова кровотеча, компресія суміжних структур тощо [3].

АСА іноді пов'язані з цукровим діабетом (ЦД), ймовірно, через загальні метаболічні порушення вуглеводного обміну, що також асоційовані з артеріальною гіпертензією та атеросклерозом [2]. Незважаючи на рідкість виникнення, АСА асоціюються з високим ризиком розриву, який корелює з розміром аневризми [4]. Летальність при розриві АСА сягає 90 % і є ще вищою у вагітних [5]. Тож своєчасна діагностика та адекватне лікування АСА є запорукою запобігання фатальним ускладненням.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Орел Гліб Юрійович, аспірант, асистент, кафедра хірургії № 2, лікар — судинний хірург, відділення судинної хірургії та трансплантації, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: orel.glib@gmail.com; тел.: +380 (96) 858-87-55

For correspondence: Hlib Yu. Orel, PhD-student, Assistant, Department of Surgery 2, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery and Transplantation, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: orel.glib@gmail.com; phone: +380 (96) 858-87-55

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

Традиційно методом вибору в лікуванні АСА вважалося відкрите хірургічне втручання, спрямоване на виключення аневризми з кровотоку [6]. Однак стрімкий розвиток ендоваскулярної хірургії в останні десятиліття відкрив нові перспективи для малоінвазивного лікування цієї патології [7].

Метою цього дослідження є поліпшення лікування пацієнтів з АСА шляхом аналізу власного клінічного досвіду ендоваскулярного лікування та порівняння його результатів з даними сучасної літератури.

Матеріали та методи

У період з 2014 по 2023 рік у відділенні судинної хірургії та трансплантації Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» було проліковано з використанням ендоваскулярних методик 12 пацієнтів з АСА (серед яких 3 хворі зі встановленим діагнозом ЦД). Когорта пацієнтів містила 7 жінок (58,3 %) та 5 чоловіків (41,6 %) віком від 28 до 76 років (середній вік $52,0 \pm 12,0$ року).

Серед них у 6 хворих (50 %) були діагностовані справжні аневризми, у 6 (50 %) — псевдоаневризми. Розміри аневризми становили від 11 до 95 мм ($53,0 \pm 21,0$ мм). У 4 пацієнтів (33,3 %) аневризми локалізувалися у воротах селезінки, ще у 4 (33,3 %) — на межі середньої третини селезінкової артерії, у її проксимальній частині — у решти (33,3 %).

Клінічні симптоми АСА у вигляді болю в лівому підребер'ї спостерігались у 2 хворих (16,6 %), в 1 випадку (8,3 %) спостерігався розрив АСА з профузною шлунково-кишковою кровотечею. У 9 пацієнтів (75 %) АСА були випадковою знахідкою під час обстежень з приводу інших патологій.

Усім пацієнтам проводилося ультразвукове дуплексне сканування з подальшим виконанням мультиспіральної КТ-ангіографії або селективної черезшкірної ангіографії.

У 10 випадках (88,3 %) було виконано емболізацію АСА із застосуванням емболізаційних спіралей. У 2 пацієнтів (11,7 %) із проксимальною локалізацією АСА було застосовано ендопротезування селезінкової артерії, що привело до виключення аневризми з кровотоку та збереження кровопостачання селезінки.

Технічний успіх втручання оцінювався за даними селективної ангіографії. Клінічна ефективність визначалася на основі динаміки симптомів, наявності ускладнень та результатів інструментальних обстежень у віддаленому періоді (УЗД, КТ). Середній період спостереження становив 6,5 року (від 3 місяців до 10 років).

Результати

Технічний успіх ендоваскулярного втручання з повним виключенням АСА з кровотоку був досягнутий в усіх випадках (100 %), що підтверджено результатами селективної ангіографії.

Летальних випадків, пов'язаних з втручанням, не було. У ранньому післяопераційному періоді у 5 пацієнтів (41,6 %), серед яких 2 хворіли на ЦД, зафіксували

постемболізаційний синдром, що проявлявся болем у лівому підребер'ї, субфебрилітетом і транзиторним підвищенням рівня амілази крові та додатково гіперглікемією у компенсованих пацієнтів з ЦД. Такі явища повністю регресували протягом 5 днів і не потребували повторних втручань. Один випадок ускладнився тромбозом ендографта в післяопераційному періоді, який проявлявся у вигляді постемболізаційного синдрому та не потребував реінтервенції.

Важливо відзначити, що при селективній емболізації та ендопротезуванні АСА в жодному випадку не виникло значних інфарктів селезінки чи потреби в спленектомії, що свідчить про безпечність методики та збереження функції органа.

Віддалені результати прослідковано у 8 пацієнтів у заплановані терміни. Найдовший час спостереження становив 10 років. За даними контрольних КТ-обстежень, рецидиву АСА чи повторних втручань не було. Динамічне спостереження пацієнтів триває і надалі.

Обговорення

Історично методом вибору в лікуванні АСА вважалося відкрите хірургічне втручання — резекція чи перев'язка аневризми зі спленектомією або без неї [8]. Однак відкриті операції асоціюються зі підвищеною травматичністю та більшим ризиком ускладнень, особливо у пацієнтів з тяжкою супутньою патологією. Стрімкий розвиток ендоваскулярних технологій в останні роки дозволив розглядати їх як альтернативу традиційній хірургії АСА [9, 10].

Ендоваскулярні втручання при АСА можуть бути реалізовані шляхом емболізації аневризми різними агентами (спіралі, оклюдери, емболізуючі речовини, клейові композиції) або шляхом ендопротезування аневризми стент-графтами [11]. Емболізація є методом вибору при дистальній локалізації АСА та при неможливості збереження кровотоку по селезінковій артерії. Ендопротезування можна розглядати при більш проксимальному розташуванні аневризми.

Наші результати узгоджуються з даними сучасної літератури і демонструють високу клінічну та технічну ефективність ендоваскулярних методик у лікуванні АСА. Bauer et al. повідомили про успішну емболізацію 13 АСА з технічним успіхом 100 % та відсутністю значних ускладнень [12]. У метааналізі Hogendoorn et al., що включав 1321 пацієнта з АСА, ендоваскулярне лікування продемонструвало кращі показники виживання та нижчу частоту ускладнень порівняно з відкритою хірургією [13]. Zhang et al. навели досвід успішного ендопротезування 18 АСА різної локалізації з хорошими віддаленими результатами [14].

Разом з тим АСА залишаються складною патологією з огляду на анатомічні особливості селезінкової артерії, потенційний ризик розриву, необхідність збереження функції селезінки. Згідно з рекомендаціями Товариства судинних хірургів (SVS), хірургічному лікуванню підлягають усі АСА діаметром > 3 см, усі псевдоаневризми та аневризми у жінок репродуктивного віку незалежно від розміру [6]. Вибір методу втручання має ґрунтуватися на характеристиках аневризми

(локалізація, розмір), наявності патологічної звивистості артерії, ризику потенційних ускладнень та досвіду оператора.

Серед ускладнень ендоваскулярного лікування АСА в літературі найчастіше згадуються постемболізаційний синдром, міграція емболізаційних спіралей, тромбоз ендोगрафта, формування абсцесу селезінки [15]. У нашій когорті пацієнтів подібні ускладнення траплялися у 5 випадках і не потребували повторних інтервенцій. Ретельне планування втручання та урахування анатомічних особливостей дозволяють мінімізувати ризики ускладнень.

Перевагами ендоваскулярного лікування АСА є малоінвазивність, швидка реабілітація та низький ризик ускладнень у пацієнтів із супутніми захворюваннями, навіть такими, як ЦД [3, 16, 17].

Отримані результати нашого дослідження корелюють з даними літератури і демонструють безпечність та ефективність ендоваскулярного підходу в різних клінічних ситуаціях. Необхідні подальші проспективні дослідження та аналіз віддалених результатів ендоваскулярних методик для оптимізації та вибору оптимального маршруту лікування пацієнтів з АСА.

Висновки

Ендоваскулярні методики є ефективними та безпечними в лікуванні АСА, що дозволяє досягти задовільних клінічних результатів. При адекватному відборі пацієнтів і дотриманні технічних аспектів ендоваскулярне лікування АСА демонструє високі показники успішності втручання, низьку частоту ускладнень та хороші віддалені результати.

При виборі тактики ведення пацієнтів з АСА слід зважати на анатомічні особливості та супутні захворювання пацієнта. Мультидисциплінарний підхід дозволяє визначити оптимальний метод лікування та мінімізувати ризик ускладнень.

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

Список літератури

1. Akbulut S, Otan E. Management of Giant Splenic Artery Aneurysm: Comprehensive Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(27):e1016. doi: 10.1097/MD.0000000000001016. PMID: 26166071; PMCID: PMC4504560.
2. Liu Z, Wang Y, Li J, Atogebania JW, Wei L, Bai F. Splenic artery aneurysm masked as a gastroenterology complication: A case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Sep 11;82:104608. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104608. PMID: 36268343; PMCID: PMC9577508.
3. Kim Y, Johna S. Laparoscopic excision of splenic artery aneurysm. *JSLs*. 2013 Jan-Mar;17(1):132-4. doi: 10.4293/108680812X13517013317392. PMID: 23743385; PMCID: PMC3662731.
4. Groussolles M Jr, Merveille M, Alacoque X, Vayssiere C, Reme JM, Parant O. Rupture of a splenic artery aneurysm in the first trimester of pregnancy. *J Emerg Med*. 2011 Jul;41(1):e13-6. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.04.023. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20542654.

5. Uyar İS, Okur FF, Akpınar B, Abacılar AF, Yurtman V, Şahin V. A giant splenic artery aneurysm: a case report. *Turk J Surg*. 2013;29(4):208-210. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.6286.
6. Chaer RA, Abularrage CJ, Coleman DM, Eslami MH, Kashiya VS, Rockman C, Murad MH. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *J Vasc Surg*. 2020 Jul;72(1S):3S-39S. doi: 10.1016/j.jvs.2020.01.039. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32201007.
7. Yamamoto S, Hirota S, Maeda H, Achiwa S, Arai K, Kobayashi K, Nakao N. Transcatheter coil embolization of splenic artery aneurysm. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 May-Jun;31(3):527-34. doi: 10.1007/s00270-007-9237-9. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18040739.
8. Pulli R, Innocenti AA, Barbanti E, Dorigo W, Turini F, Gatti M, et al. Early and long-term results of surgical treatment of splenic artery aneurysms. *Am J Surg*. 2001 Nov;182(5):520-3. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00744-9. PMID: 11754862.
9. Sachdev U, Baril DT, Ellozy SH, Lookstein RA, Silverberg D, Jacobs TS, et al. Management of aneurysms involving branches of the celiac and superior mesenteric arteries: a comparison of surgical and endovascular therapy. *J Vasc Surg*. 2006 Oct;44(4):718-24. doi: 10.1016/j.jvs.2006.06.027. PMID: 17011997.
10. Fankhauser GT, Stone WM, Naidu SG, Oderich GS, Ricotta JJ, Bjarnason H, et al.; Mayo Vascular Research Center Consortium. The minimally invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg*. 2011 Apr;53(4):966-70. doi: 10.1016/j.jvs.2010.10.071. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21216559.
11. Patel A, Weintraub JL, Nowakowski FS, Kim E, Fischman AM, Ellozy SH, et al. Single-center experience with elective transcatheter coil embolization of splenic artery aneurysms: technique and midterm follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Jul;23(7):893-9. doi: 10.1016/j.jvir.2012.03.009. Epub 2012 May 12. PMID: 22579853.
12. Bauer JR, Ray CE. Transcatheter arterial embolization in the trauma patient: a review. *Semin Intervent Radiol*. 2004 Mar;21(1):11-22. doi: 10.1055/s-2004-831401. PMID: 21331105; PMCID: PMC3036209.
13. Hogendoorn W, Lavida A, Hunink MG, Moll FL, Geroulakos G, Muhs BE, et al. Open repair, endovascular repair, and conservative management of true splenic artery aneurysms. *J Vasc Surg*. 2014 Dec;60(6):1667-76.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.067. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25264364.
14. Zhu C, Zhao J, Yuan D, Huang B, Yang Y, Ma Y, et al. Endovascular and Surgical Management of Intact Splenic Artery Aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2019 May;57:75-82. doi: 10.1016/j.avsg.2018.08.088. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30496903.
15. Lakin RO, Bena JF, Sarac TP, Shah S, Krajewski LP, Srivastava SD, et al. The contemporary management of splenic artery aneurysms. *J Vasc Surg*. 2011 Apr;53(4):958-64; discussion 965. doi: 10.1016/j.jvs.2010.10.055. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21215563.
16. Tiberio GA, Bonardelli S, Gheza F, Arru L, Cervi E, Giuliani SM. Prospective randomized comparison of open versus laparoscopic management of splenic artery aneurysms: a 10-year study. *Surg Endosc*. 2012 Jun 30. doi: 10.1007/s00464-012-2413-2. Epub ahead of print. PMID: 22752279.
17. Reed NR, Oderich GS, Manunga J, Duncan A, Misra S, de Souza LR, et al. Feasibility of endovascular repair of splenic artery aneurysms using stent grafts. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1504-10. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.073. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26365664.

Отримано/Received 20.05.2025

Рецензовано/Revised 30.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2025 ■

Information about authors

Hlib Yu. Orel, PhD-student, Assistant, Department of Surgery 2, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery and Transplantation, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: orel.glib@gmail.com; phone: +380 (96) 858-87-55; <https://orcid.org/0000-0001-7094-5542>

Myroslav R. Bubniak, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: vascularsurgery@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1650-6586>

Yurii H. Orel, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_surgery_2@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2283-7843>

Maksym O. Slabyi, Postgraduate Student, Department of Vascular Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: office@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0003-2844-7904>

Taras A. Kikhtiak, PhD-student, Department of Surgery 2, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery and Transplantation, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kikhtiak_official@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0001-9619-684X>

Khrystyna A. Moskva, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: moskva_khrystyna@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-3366-1975>

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.

H.Yu. Orel¹, M.R. Bubniak², Yu.H. Orel¹, M.O. Slabyi¹, T.A. Kikhtiak¹, Kh.A. Moskva¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Endovascular treatment of patients with splenic artery aneurysms and diabetes mellitus

Abstract. Background. Splenic artery aneurysms (SAA) account for 60–70 % of all visceral artery aneurysms and are characterized by a high risk of rupture and mortality. SAA are sometimes associated with diabetes mellitus, likely due to diabetes-related vascular complications, including hypertension and atherosclerosis. Traditionally, the treatment of choice for SAA has been open surgery aimed at removing the aneurysm from the bloodstream. The rapid development of endovascular surgery opens new prospects for minimally invasive treatment of SAA. Aim of the study: to improve management of patients with SAA through analysis of own clinical experience of endovascular treatment and compare its results with current literature data. **Materials and methods.** The results of endovascular treatment of 12 patients with SAA (including 3 people with diabetes) in 2014–2023 were analyzed. True aneurysms were diagnosed in 6 cases, and pseudoaneurysms with an average diameter of 37 mm (11–95 mm) were detected in 6 cases. **Results.** The methods of selective/non-selective embolization (10 cases) and endoprosthesis (2 cases) were applied with 100 % success. In

selective embolization and endoprosthesis of SAA, no significant splenic infarctions or the need for splenectomy occurred in any case, which indicates the safety of the method and the preservation of organ function. Long-term results were followed up in 8 patients within the planned time frames. The longest observation was 10 years. According to the data of control examinations, there was no aneurysm recurrence or reintervention. Dynamic observation of patients continues. The advantages of endovascular treatment for SAA are minimal invasiveness, rapid rehabilitation and low risk of complications in patients with concomitant diseases. **Conclusions.** Endovascular treatment of SAA demonstrates high technical and clinical effectiveness with a low level of perioperative complications even in patients with diabetes. With the correct selection of patients and high-quality technical performance, this technique allows us to obtain good results, which confirms its importance in the treatment of this pathology.

Keywords: diabetes mellitus; embolization; endoprosthesis; splenic artery aneurysm

Інтеграція дапагліфлозину в багатокomпонентну терапевтичну стратегію вторинної профілактики у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу після перенесеного інфаркту міокарда

Резюме. Актуальність. Постінфарктний кардіосклероз (ПІКС) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) супроводжується пришвидшеним ремоделюванням міокарда, дисбалансом металопротеїназ та системи фібринолізу, що підвищує ризик повторних серцево-судинних подій. Оптимізація медикаментозної корекції цих змін є ключовим завданням для підвищення ефективності вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС). **Мета:** оцінити вплив додавання дапагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів з ПІКС та супутнім ЦД2 на ліпідний профіль, біомаркери судинного ремоделювання (ММР-2, ММР-9) та запалення (ІЛ-1 β , ФНП- α , ПАІ-1, ТАП). **Матеріали та методи.** Проспективне дослідження включило вибірку з 50 хворих на ЦД2 з інфарктом міокарда в анамнезі. Пацієнти були розподілені на дві групи: перша група (n = 24) отримувала стандартну терапію ІХС, друга група (n = 26) — стандартну терапію з додаванням інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2). Усім хворим проведено клініко-інструментальне та лабораторне обстеження: 24-годинне холтерівське моніторування ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ), ліпідний профіль, визначення матриксних металопротеїназ (ММР-2 та ММР-9), плазміноген-активаторного інгібітора 1 (ПАІ-1), тканинного активатора плазміногену (ТАП), інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). **Результати.** Після трьох місяців терапії в обох групах статистично значуще зниження рівня ліпідів у сироватці крові спостерігалось лише у внутрішньогруповому аналізі. Біомаркери ММР-2, ММР-9, ІЛ-1 β , ФНП- α та ПАІ-1, ТАП змінились більш виражено та статистично значуще у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, порівняно з групою стандартного лікування. **Висновки.** Дисбаланс ферментів позаклітинного матриксу у пацієнтів із ПІКС та ЦД 2-го типу визначає патогенетичні механізми прогресуючого ремоделювання міокарда та формування несприятливого прогнозу. Доповнення стандартної терапії інгібітором НЗКТГ-2 асоціюється з нормалізацією профілю біомаркерів ремоделювання та потенційним підвищенням ефективності заходів вторинної профілактики у цієї категорії хворих.

Ключові слова: постінфарктний кардіосклероз; генералізований атеросклероз; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет 2-го типу; матриксні металопротеїнази; інтерлейкін 1 β ; плазміноген-активаторний інгібітор 1; тканинний активатор плазміногену; фактор некрозу пухлини α ; комбінована терапія; інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (дапагліфлозин); вторинна профілактика

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною передчасної смертності та інвалідизації у світі, незважаючи на суттєвий прогрес у діагностиці та лікуванні. За даними Global Burden of Disease (2023), понад 9,4 млн випадків смерті щороку пов'язані саме з ІХС, а її поширеність перевищує 128 млн, що становить близько 1,75 % світового населення [1]. Морфологічною основою

захворювання є атеросклероз із формуванням нестабільних атероматозних бляшок, розрив яких асоціюється з розвитком тромбозу та гострих коронарних подій [2].

Наявність цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) суттєво впливає на перебіг ІХС, прискорюючи атерогенез, посилюючи хронічне запалення та оксидативний стрес, що зумовлює формування більш вразливих і нестабільних бляшок [3]. Пацієнти з ЦД2 характеризуються вищим

ризиком повторних інфарктів міокарда (ІМ), серцевої недостатності (СН) та загальної смертності, а також меншою ефективністю стандартних схем лікування, що робить цю категорію хворих особливо уразливою [4].

Ремодельовання міокарда після ІМ є складним багатofакторним процесом, що поєднує запальні, нейрогуморальні та фіб्रोуотворюючі механізми. Первинне ушкодження кардіоміоцитів супроводжується активацією прозапальних цитокінів, підвищенням оксидативного стресу та активацією ферментів, які регулюють стан позаклітинного матриксу (ПМ) [5]. Після ІМ внаслідок дисбалансу ПМ активуються протеолітичні механізми, у яких провідну роль відіграють матриксні металопротеїнази (ММП-2 та ММП-9) [6]. Їхня надмірна експресія порушує колагенову мережу та структуру базальної мембрани, що зумовлює втрату еластичності, дилатацію та прогресуюче ремодельовання лівого шлуночка. Перехід від адаптивних змін до СН визначається саме розладом рівноваги між ММП і їх тканинними інгібіторами [7]. Підвищені концентрації ММП-2 та ММП-9 розглядаються не лише як маркери вираженості ремодельовання, але й як незалежні предиктори несприятливих подій, надаючи перспективу їхнього використання у превентивному контролі та вторинній профілактиці [8].

Наявність ЦД2 значно посилює запальні механізми, які лежать в основі прогресування ІХС та постінфарктного ремодельовання міокарда. Хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність (ІР) стимулюють активацію прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1 β) та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), що призводить до підвищеної експресії ММП, посилення апоптозу кардіоміоцитів і деструкції позаклітинного матриксу [9]. У судинній стінці ІЛ-6 сприяє ендотеліальній дисфункції, рекрутингу моноцитів та формуванню нестабільних атеросклеротичних бляшок. За даними систематичного огляду, підвищені рівні ІЛ-6 і ІЛ-1 β тісно пов'язані з ризиком серцево-судинної смертності та несприятливим прогнозом після ІМ [10].

Не менш важливим маркером є ПАІ-1, який блокує дію ТАП, зумовлюючи гіпофібриноліз. У сучасних оглядах ПАІ-1 розглядають не лише як інгібітор фібринолізу, але й як медіатор клітинного старіння та фіброзу [11]. У віковій кардіоваскулярній патології високий рівень ПАІ-1 асоціюється з жорсткістю судин та несприятливим прогнозом [12]. Клінічні дослідження показали, що у пацієнтів з ІМ підвищені комплекси ТАП та ПАІ-1 корелюють із тяжчим перебігом та ризиком повторних подій [13]. У хворих на ЦД2 хронічна гіперглікемія стимулює надмірну експресію ПАІ-1 та зниження активності ТАП, що посилює фіброуотворення і прискорює ремодельовання міокарда [14].

У чинних настановах (ESC/AHA 2023) [15, 16] ідеться про індивідуалізацію вторинної профілактики, однак класичні схеми не усувають основні патогенетичні ланки ремодельовання, зокрема запалення, дисбаланс ТАП/ПАІ-1 та активацію ММП. Це визначає потребу в удосконаленні терапії за рахунок підходів, спрямованих на глибинні механізми хвороби.

Оптимальним напрямком вважається поєднання стандартної терапії із засобами, що мають метаболічну та

протизапальну дію, спрямованими на модифікацію цитокінового каскаду, поліпшення ендотеліальної функції та відновлення фібринолітичної рівноваги (ТАП/ПАІ-1). У цьому аспекті інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) розглядаються як перспективне доповнення до базових стратегій, оскільки вони довели свою ефективність при СН та у пацієнтів із ЦД2, а також виявляють позаглікемічні ефекти, важливі для контролю ремодельовання (протизапальні, судинні, антифібротичні), що підтверджено як експериментальними, так і клінічними дослідженнями [17].

Сучасні дані свідчать про те, що інгібітори НЗКТГ-2 здатні знижувати експресію прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-1 β), молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), а також рівень ПАІ-1, тим самим сприяючи відновленню фібринолітичного балансу. У низці клінічних досліджень було продемонстровано зменшення концентрації ПАІ-1 у хворих на СН та ЦД2 під впливом терапії дапагліфлозином [18]. Дослідження DAPA-MI [19] засвідчило відсутність різниці у жорсткій серцево-судинній комбінованій кінцевій точці, але показало статистично значущі метаболічні переваги, а саме зниження частоти нових випадків ЦД2 та зменшення маси тіла. Це підтверджує концепцію метаболічного компонента у вторинній профілактиці після ІМ та вказує на можливість комплексної користі інгібіторів НЗКТГ-2 у даній популяції.

Мета роботи: оцінити вплив додавання дапагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів з ПІКС та супутнім ЦД2 на ліпідний профіль, біомаркери судинного ремодельовання (ММП-2, ММП-9) та запалення (ІЛ-1 β , ФНП- α , ПАІ-1, ТАП).

Матеріали та методи

Дослідження проведене у відкритому порівняльному форматі у паралельних групах клінічного спостереження впродовж трьох місяців на базі КНП «КМКЛ № 12» у період з листопада 2023 до листопада 2024 р. Було обстежено 50 пацієнтів із ПІКС у поєднанні з ЦД2. Діагноз ПІКС встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, електрокардіографічних та ехокардіографічних критеріїв відповідно до рекомендацій МОЗ України та Європейського товариства кардіологів. Наявність ЦД2 верифікували згідно з критеріями Американської діабетичної асоціації та Міжнародної діабетичної федерації на основі глікемічного профілю, рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). Усі пацієнти мали ознаки ремодельовання міокарда та отримували базову терапію відповідно до чинного уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України для лікування ІХС [20]. Залежно від схеми терапії пацієнтів було розподілено на дві клінічні групи:

— група І (контрольна) — 24 пацієнти, які отримували стандартне лікування;

— група ІІ (основна) — 26 пацієнтів, яким до стандартної терапії було додано дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу.

Критерії включення: вік > 60 років, діагноз ІХС: постінфарктний кардіосклероз за умови відсутності гострих коронарних подій або черезшкірних коронарних втручань (ЧШКВ) протягом останніх 12 місяців, перенесений ІМ в анамнезі не раніше ніж за 12 місяців

до моменту включення, що дозволяє оцінювати ефективність вторинної профілактики у фазі стабілізації, СН не вище II функціонального класу за NYHA (що забезпечує можливість участі у функціональних тестах та обстеженнях), стабільний загальний соматичний стан, що не потребує невідкладної терапії або корекції супутніх захворювань, письмова інформована згода на участь у дослідженні, надана після отримання повної інформації про його мету, обсяг та етапи.

Критерії виключення: вік < 60 років, наявність хронічної СН III–IV стадії за NYHA, гострий коронарний синдром протягом останніх 12 місяців, вроджені вади серця, наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, АВ-блокади II–III ст. чи імплантованого кардіостимулятора, стійке тріпотіння або фібриляція передсердь, злоякісні та доброякісні новоутворення, ураження печінки (перевищення АСТ і/або АЛТ у 3 і більше рази відносно верхньої межі норми) і/або нирок (рівень креатиніну в сироватці крові > 180 мкмоль/л), автоімунна патологія, ураження ендокринної системи (крім ЦД2), гострі порушення мозкового кровообігу та відмова від участі у дослідженні.

Усім пацієнтам проводили комплексне лабораторно-інструментальне обстеження одразу після госпіталізації та повторно через 3 місяці, що включало:

— лабораторні дослідження: визначення рівнів ліпідного профілю (загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди), ММП-2 і ММП-9, ІЛ-1 β , ФНП- α , ПАІ-1, ТАП;

— інструментальні методи: ЕхоКГ у М-, В- та доплерівському режимах, доплерографія судин шиї та нижніх кінцівок (Hitachi Ltd, Aloka, Arietta S-70 (Японія) [21], добове холтерівське моніторування ЕКГ з оцінкою ритму, ішемічних епізодів та варіабельності серцевого ритму.

Статистичний аналіз проводили за допомогою стандартного програмного забезпечення SPSS версії 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс) та GraphPad Prism версії 6.0 (GraphPad Software Inc., Ла-Хойя, Каліфорнія, США). Кількісні зміни представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для доведення гіпотези нормального розподілу використовували одновибірковий тест Колмогорова — Смірнова. Зміни результатів учасників після початку дослідження та закінчення лікування порівнювали за допомогою парного вибіркового t-тесту Стьюдента (внутрішньогруповий аналіз). Для виявлення будь-яких відмінностей між двома групами після втручання використовували коваріаційний аналіз (ANCOVA) з урахуванням вихідних показників та факторів, що впливають на результат (міжгруповий аналіз). Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дослідження мало відкритий порівняльний дизайн у паралельних групах і включало 50 пацієнтів із ПІКС у поєднанні з ЦД 2-го типу. Усі хворі перебували у стабільному стані не раніше ніж через 12 місяців після перенесеного ІМ та отримували базову терапію відповідно до чинних клінічних протоколів. Залежно від схеми

лікування пацієнти були розподілені на дві групи: стандартної терапії та комбінованої терапії з додаванням дапагліфлозину.

Ключовим завданням стало визначення біохімічних показників, які відображають ремоделювання міокарда та системну запальну відповідь. Аналіз рівнів ММП-2, ММП-9, ТАП, ПАІ-1, а також ІЛ-1 β і ФНП- α показав їхню високу інформативність як маркерів повторних серцево-судинних подій. Отримані дані продемонстрували статистично значущі відмінності між групами, що дозволило розглядати ці лабораторні показники як чутливі критерії оцінки ефективності терапії порівняно з інструментальними методами діагностики.

На етапі первинного обстеження результати ліпідного профілю пацієнтів у обох групах не відрізнялися статистично ($p > 0,05$), що свідчить про їхню порівняльність і обґрунтовує подальший коректний порівняльний аналіз терапевтичної ефективності (табл. 1).

Перехід до оцінки загального холестерину показав, що у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, його рівень знизився з $5,39 \pm 0,82$ до $4,72 \pm 0,47$ ммоль/л ($p = 0,002$). Подібне вірогідне зниження спостерігалось і в групі з додатковим застосуванням дапагліфлозину: з $5,42 \pm 1,28$ до $4,69 \pm 0,58$ ммоль/л ($p = 0,007$) (рис. 1А). При цьому середні зміни ($0,67 \pm 0,63$ ммоль/л проти $0,72 \pm 0,79$ ммоль/л) практично не відрізнялися ($p = 0,889$). Такий результат узгоджується з даними літератури, де також описується вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на показники ліпідного обміну [22].

Аналіз рівня тригліцеридів продемонстрував чітке зниження в обох групах: у групі стандартної терапії — з $2,29 \pm 0,57$ до $1,88 \pm 0,46$ ммоль/л ($p = 0,006$), а в групі з дапагліфлозином — із $2,41 \pm 1,08$ до $1,59 \pm 0,58$ ммоль/л ($p = 0,001$) (рис. 1Г). Хоча міжгрупові відмінності не були статистично значущими ($p = 0,116$), простежується явна тенденція до вираженого зниження тригліцеридів у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин. Цей ефект підтверджується даними метааналізів, де інгібітори НЗКТГ-2 демонстрували зменшення концентрації тригліцеридів [23].

Особливе значення мають зміни ЛПВЩ, що розглядається як антиатерогенний холестерин. У групі стандартної терапії рівень ЛПВЩ зріс із $1,17 \pm 0,44$ до $1,52 \pm 0,41$ ммоль/л ($p = 0,003$) (рис. 1В). У групі з дапагліфлозином підвищення було ще вираженішим — з $1,06 \pm 0,44$ до $1,54 \pm 0,46$ ммоль/л ($p = 0,004$). Попри відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей ($p = 0,445$), позитивна динаміка цього показника заслуговує на увагу, оскільки подібні ефекти інгібіторів НЗКТГ-2 підтверджені іншими клінічними спостереженнями [24].

При аналізі рівнів ЛПНЩ зафіксовано в обох групах вірогідне зниження: у групі стандартної терапії — з $3,11 \pm 0,73$ до $2,51 \pm 0,51$ ммоль/л ($p = 0,012$), у групі з дапагліфлозином — з $3,33 \pm 1,14$ до $2,62 \pm 0,63$ ммоль/л ($p = 0,002$) (рис. 1Б). Водночас різниця середніх змін між групами ($0,59 \pm 0,72$ проти $0,70 \pm 0,72$ ммоль/л) не мала статистичної значущості ($p = 0,699$). Ці результати узгоджуються з даними, які вказують, що інгібітори НЗКТГ-2 здатні впливати на субфракції ЛПНЩ, роблячи їх менш атерогенними [25].

Таблиця 1. Динаміка ліпідограми під впливом лікування (M ± SD)

Показники	Група стандартного лікування (n = 24)	p ₁	Дапагліфлозин (n = 26)	p ₂	p ₃	p ₄
Загальний холестерин, ммоль/л Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	5,39 ± 0,82 4,72 ± 0,47 -0,67 ± 0,63	0,002	5,42 ± 1,28 4,69 ± 0,58 -0,72 ± 0,79	0,007	0,960	0,889
Тригліцериди, ммоль/л Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	2,29 ± 0,57 1,88 ± 0,46 -0,41 ± 0,44	0,006	2,41 ± 1,08 1,59 ± 0,58 -0,81 ± 0,80	0,001	0,729	0,116
ЛПВЩ, ммоль/л Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	1,17 ± 0,44 1,52 ± 0,41 0,34 ± 0,33	0,003	1,06 ± 0,44 1,54 ± 0,46 0,48 ± 0,54	0,004	0,509	0,445
ЛПНЩ, ммоль/л Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	3,11 ± 0,73 2,51 ± 0,51 -0,59 ± 0,72	0,012	3,33 ± 1,14 2,62 ± 0,63 -0,70 ± 0,72	0,002	0,560	0,699

Примітки (тут і далі): p_{1,2} — різниця між групами стандартного лікування та дапагліфлозину до та після втручання (внутрішньогруповий аналіз); p₃ — відмінності між вихідними характеристиками груп стандартного лікування та дапагліфлозину; p₄ — різниця між групами протягом дослідження (міжгруповий аналіз ANCOVA). Значущість встановлена при p < 0,05.

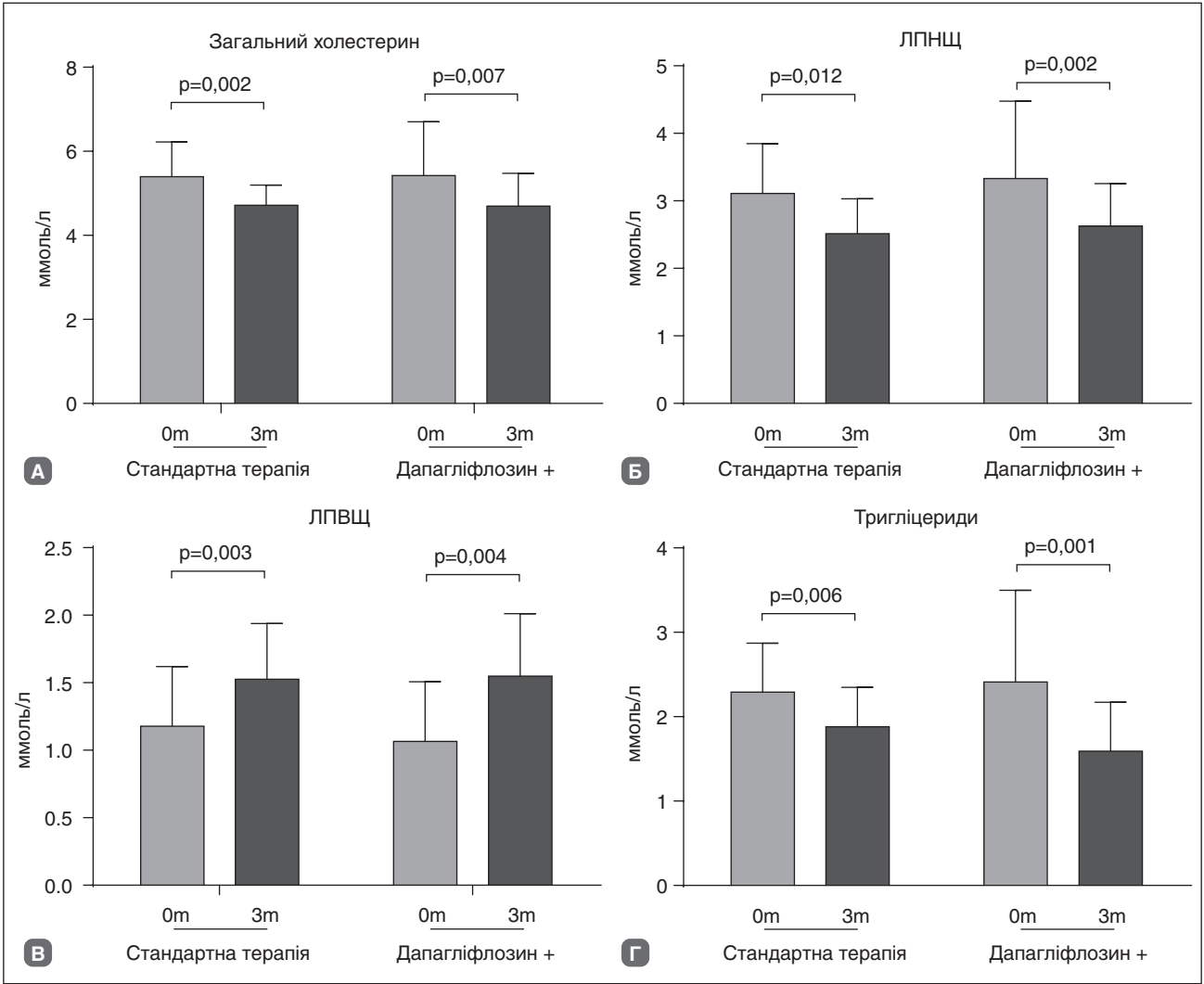


Рисунок 1. Рівень загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ до та після лікування у відповідних групах

Таким чином, можна стверджувати, що як стандартна терапія, так і її комбінація з дапагліфлозином забезпечили вірогідне поліпшення ліпідного профілю в пацієнтів похилого віку з ІХС, генералізованим атеросклерозом та перенесеним ІМ. Водночас додаткове застосування дапагліфлозину асоціювалося з більш вираженою позитивною динамікою, а також з більш стійким підвищенням ЛПВЩ. Ці зміни можуть свідчити про потенційну клінічну перевагу комбінованої терапії у довгостроковій перспективі та потребують підтвердження у масштабніших багатоцентрових дослідженнях.

У пацієнтів обох груп спостерігалось вірогідне зниження рівнів ММР-2 і ММР-9 після лікування, що свідчить про зменшення активності протеолітичного каскаду, пов'язаного з деструкцією екстрацелюлярного матриксу та нестабільністю атеросклеротичних бляшок.

У групі стандартної терапії рівень ММР-2 знизився з $6,08 \pm 0,85$ до $5,30 \pm 0,65$ нг/мл ($p < 0,001$), тоді як у групі дапагліфлозину — з $6,13 \pm 0,78$ до $4,10 \pm 0,92$ нг/мл ($p < 0,001$) із значно більш вираженою статистично значущою середньою динамікою ($2,02 \pm 1,28$ проти $0,78 \pm 0,39$ нг/мл; $p = 0,002$) в міжгруповому аналізі (табл. 2, рис. 2А).

Рівень ММР-9 у групі стандартного лікування знизився з $6,22 \pm 0,67$ до $5,36 \pm 0,85$ нг/мл ($p = 0,002$), тоді як у групі дапагліфлозину — з $6,36 \pm 0,71$ до

$4,64 \pm 1,22$ нг/мл ($p < 0,001$), середнє зниження становило $1,71 \pm 1,29$ нг/мл проти $0,86 \pm 0,76$ нг/мл відповідно ($p = 0,041$) (табл. 2, рис. 2Б).

На основі отриманих результатів встановлено, що ММР-2 має вищу діагностичну чутливість у пацієнтів з ІХС, генералізованим атеросклерозом і ЦД 2-го типу, які перенесли ІМ. У цій когорті саме ММР-2 продемонструвала більш стабільну, прогнозовану й виражену динаміку у відповідь на лікування, зокрема на тлі застосування дапагліфлозину, що підкреслює його роль як провідного маркера судинного ремоделювання й ефективності терапії. Таким чином, ММР-2 виправдано розглядати як пріоритетний інструмент моніторингу у пацієнтів високого кардіометаболічного ризику, на відміну від менш специфічної, хоча й патогенетично важливої ММР-9.

Вірогідне зниження рівнів ФНП-α в обох досліджуваних групах спостерігається у динаміці лікування. У пацієнтів, які отримували стандартну терапію, вміст ФНП-α зменшився з $6,91 \pm 0,33$ до $5,24 \pm 0,67$ пг/мл ($p < 0,001$), тоді як у групі дапагліфлозину — з $6,90 \pm 0,43$ до $4,47 \pm 1,09$ пг/мл ($p < 0,001$) із вірогідно більшою середньою динамікою ($2,42 \pm 0,98$ проти $1,66 \pm 0,75$ пг/мл; $p = 0,032$) (табл. 3, рис. 3А). Таке зниження може бути зумовлене прямим впливом дапагліфлозину на інгібування транскрипційної активності NF-κB, що пригнічує продукування ФНП-α у моноцитах та ендотеліальних клітинах, знижуючи прозапальний фон [26].

Таблиця 2. Динаміка прозапальних маркерів та маркерів активації протеолітичного каскаду ($M \pm SD$)

Показники	Група стандартного лікування (n = 24)	p ₁	Дапагліфлозин (n = 26)	p ₂	p ₃	p ₄
ММР-2, нг/мл Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	$6,08 \pm 0,85$ $5,30 \pm 0,65$ $-0,78 \pm 0,39$	$< 0,001$	$6,13 \pm 0,78$ $4,10 \pm 0,92$ $-2,02 \pm 1,28$	$< 0,001$	0,879	0,002
ММР-9, нг/мл Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	$6,22 \pm 0,67$ $5,36 \pm 0,85$ $-0,86 \pm 0,76$	0,002	$6,36 \pm 0,71$ $4,64 \pm 1,22$ $-1,71 \pm 1,29$	$< 0,001$	0,609	0,041

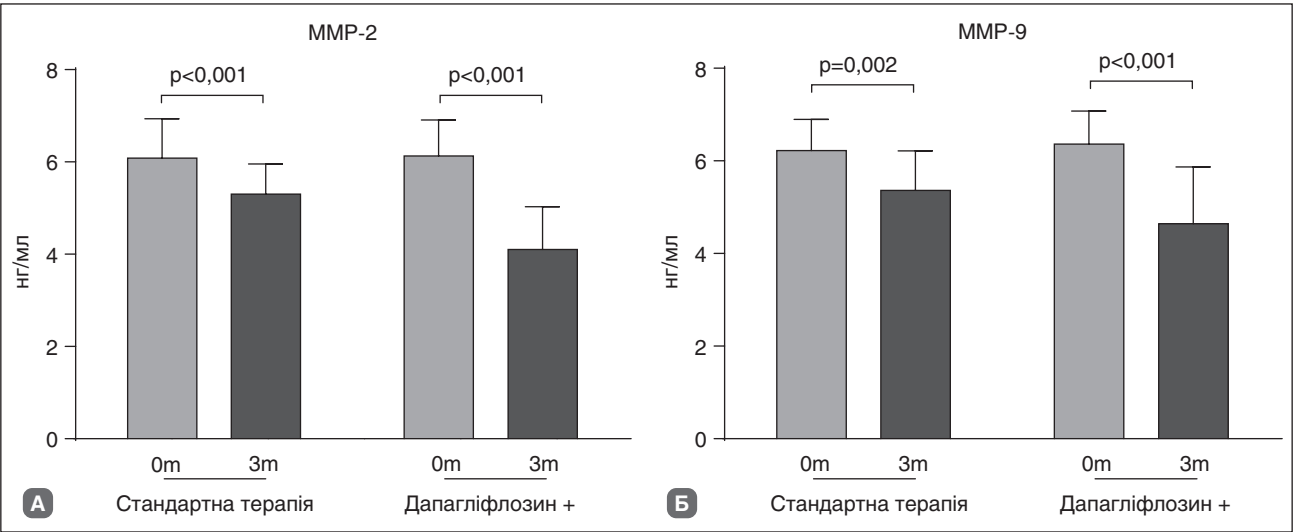


Рисунок 2. Рівень ММР-2 та ММР-9 до та після лікування у відповідних групах

Таблиця 3. Динаміка прозапальних маркерів (M ± SD)

Показники	Група стандартного лікування (n = 24)	p ₁	Дапагліфлозин (n = 26)	p ₂	p ₃	p ₄
ФНП-α, пг/мл Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	6,91 ± 0,33 5,24 ± 0,67 -1,66 ± 0,75	< 0,001	6,90 ± 0,43 4,47 ± 1,09 -2,42 ± 0,98	< 0,001	0,927	0,032
ІЛ-1β, пг/мл Вихідний рівень Після лікування Середні зміни	6,39 ± 0,27 5,51 ± 0,38 -0,88 ± 0,43	< 0,001	6,30 ± 0,61 4,59 ± 0,85 -1,71 ± 1,01	< 0,001	0,654	0,015

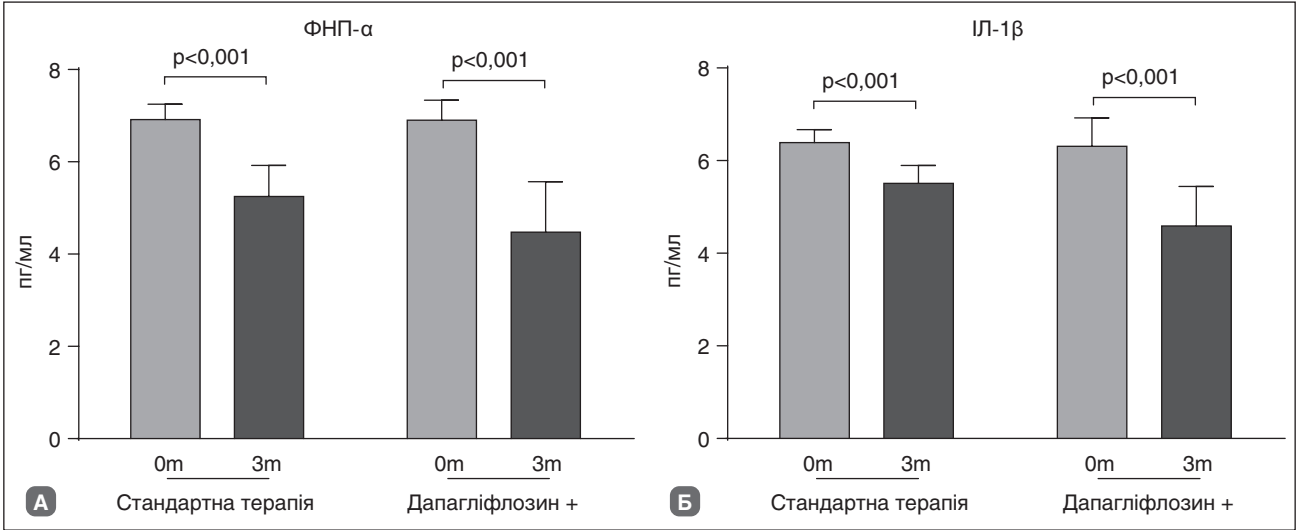


Рисунок 3. Рівень ІЛ-1β та ФНП-α до та після лікування у відповідних групах

Концентрація ІЛ-1β в учасників групи контролю зменшилась з $6,39 \pm 0,27$ до $5,51 \pm 0,38$ пг/мл ($p < 0,001$), тоді як у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, з $6,30 \pm 0,61$ до $4,59 \pm 0,85$ пг/мл ($p < 0,001$), середня зміна становила $1,71 \pm 1,01$ пг/мл, що статистично перевищувала відповідні показники контрольної групи ($0,88 \pm 0,43$ пг/мл; $p = 0,015$) (табл. 3, рис. 3Б). Імовірно патофізіологічною основою таких змін є здатність дапагліфлозину опосередковано модулювати активність інфламасом, зокрема NLRP3, які відповідальні за процесинг і секрецію ІЛ-1β, що веде до зменшення системного запалення та стабілізації атеросклеротичних уражень [27].

Отримані дані свідчать про виражений протизапальний потенціал терапії із включенням інгібітора НЗКТГ-2, що проявляється через пригнічення ключових цитокінів — медіаторів судинного запалення — і може відігравати суттєву роль у вторинній профілактиці кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з ІХС, атеросклерозом і ЦД 2-го типу.

У процесі лікування в обох досліджуваних групах виявлено вірогідні зміни у системі фібринолізу, які вказують на модифікацію гемостатичного гомеостазу в пацієнтів з ІХС, генералізованим атеросклерозом і ЦД 2-го типу.

ТАП у пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком найчастіше має знижений початковий рівень через ендотеліальну дисфункцію, інсулінорезистентність і

хронічне запалення. Лікування, яке зменшує системне запалення і поліпшує функцію ендотелію, асоціюється з відновленням активності ТАП, що свідчить про репозицію фізіологічного фібринолітичного потенціалу. У нашому дослідженні ТАП зростав з $2,48 \pm 0,60$ до $3,40 \pm 0,45$ мкг/мл у групі стандартного лікування ($p < 0,001$) та з $2,37 \pm 0,59$ до $3,88 \pm 0,50$ мкг/мл у групі дапагліфлозину ($p < 0,001$) з вірогідно більш вираженим зростанням в основній групі ($1,50 \pm 0,67$ проти $0,91 \pm 0,35$ мкг/мл; $p = 0,009$) (табл. 4, рис. 4А). Ця тенденція узгоджується з даними дослідження, в якому продемонстровано, що рівень ТАП підвищується у пацієнтів із коронарною хворобою серця та корелює з маркерами ендотеліальної дисфункції [28].

Рівень ПАІ-1 як потужного інгібітора фібринолізу, експресія якого підвищується при гіперглікемії, інсулінорезистентності та запальному стані, у нашому дослідженні зреагував зниженням в діапазоні значень з $5,27 \pm 0,32$ до $4,27 \pm 0,48$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,001$) та з $5,33 \pm 0,48$ до $3,54 \pm 0,72$ нг/мл у групі дапагліфлозину ($p < 0,001$) (рис. 4Б). Так, краща динаміка спостерігалась у пацієнтів основної групи — $1,78 \pm 0,69$ проти $1,00 \pm 0,53$ нг/мл ($p = 0,003$) (табл. 4). Такі результати узгоджуються із сучасними даними: дапагліфлозин знижує рівень ПАІ-1 приблизно на 25 %, що пояснюється не лише зниженням вісцерального жирового об'єму, а й нормалізацією метаболічного гомеостазу [29].

Таблиця 4. Динаміка маркерів активації протеолітичного каскаду (*M ± SD*)

Показники	Група стандартного лікування (n = 24)	p ₁	Дапагліфлозин (n = 26)	p ₂	p ₃	p ₄
ТАП, мкг/мл						
Вихідний рівень	2,48 ± 0,60		2,37 ± 0,59		0,623	
Після лікування	3,40 ± 0,45	< 0,001	3,88 ± 0,50	< 0,001		0,009
Середні зміни	0,91 ± 0,35		1,50 ± 0,67			
ПАІ-1, нг/мл						
Вихідний рівень	5,27 ± 0,32		5,33 ± 0,48		0,734	
Після лікування	4,27 ± 0,48	< 0,001	3,54 ± 0,72	< 0,001		0,003
Середні зміни	-1,00 ± 0,53		-1,78 ± 0,69			

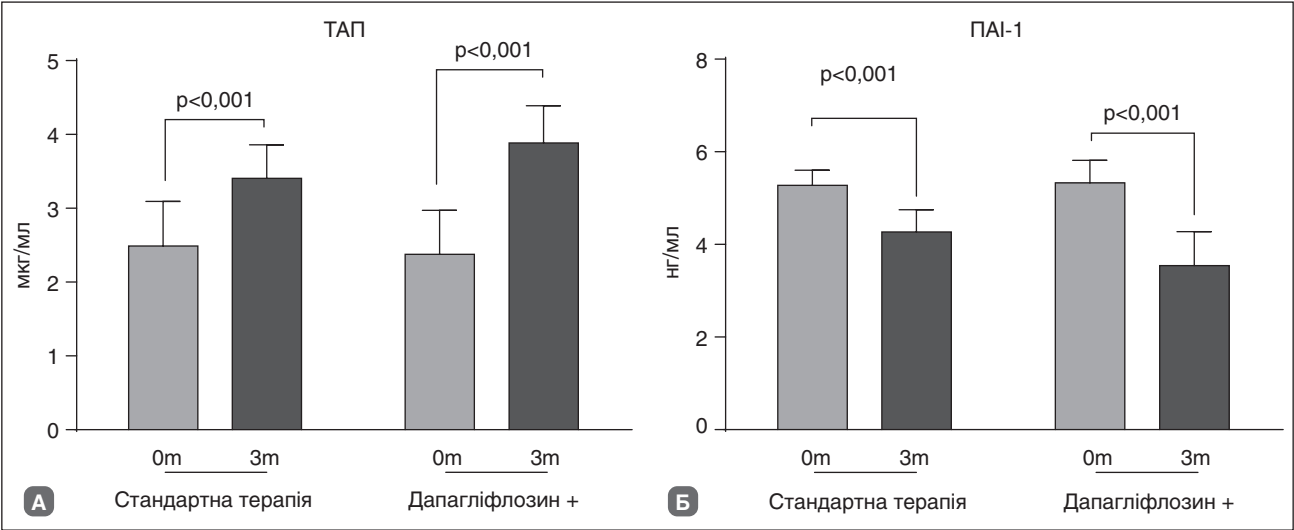


Рисунок 4. Рівень ТАП та ПАІ-1 до та після лікування у відповідних групах

Таким чином, відновлення балансу між ТАП та ПАІ-1 при використанні дапагліфлозину можна інтерпретувати як ознаку нормалізації фібринолітичної відповіді та потенційного зниження ризику тромботичних подій у пацієнтів з кардіометаболічними порушеннями.

Висновки

Комбінована терапія з дапагліфлозином демонструє багатовекторний вплив: зниження активності ММП-2 та ММП-9 обмежує патологічну деградацію матриксу, а підвищення ТАП активує фібриноліз і поліпшує ендотеліальну функцію. Ці ефекти свідчать про плейотропну дію дапагліфлозину, яка виходить за межі цукрознижувального ефекту, і підтверджують його доцільність у стратегіях вторинної профілактики у пацієнтів із ПІКС і ЦД 2-го типу.

У пацієнтів із ПІКС і ЦД 2-го типу відзначається порушення балансу біомаркерів ремоделювання міокарда — підвищення рівнів матриксних металопротеїназ, прозапальних цитокінів та ПАІ-1 при одночасному зниженні ТАП, що відображає прогресуючий запально-фібротичний процес у міокарді та системі фібринолізу.

Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування інгібіторів НЗКТГ-2, зокрема дапагліфлозину, у складі комбінованої терапії ПІКС у пацієнтів з ЦД2 для поліпшення структурно-функціонального стану міокарда, зниження запального навантаження,

нормалізації фібринолітичного потенціалу та підвищення ефективності вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Внесок авторів. Кобиляк Н.М. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Кузьменко Л.А. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, Herrington S, Wright FL. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Clin Ther. 2023 Nov 1;45(11):1087-91. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.09.020.

2. Joglekar AA, Vyas MK, Bhojani MK. Recent advances in diagnosis and management of ischemic heart diseases in perspective of contemporary and Ayurveda medicine — a comprehensive review. J Indian Syst Med. 2023 Jan;11:41-50. doi: 10.4103/jism.jism_92_22.

3. Pandey A, Khan MS, Patel KV, Bhatt DL, Verma S. Predicting and preventing heart failure in type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Aug 1;11(8):607-24. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00128-6.

4. Aponte Ribero V, Efthimiou O, Abolhassani N, Alwan H, Bauer DC, Henrard S, et al. Diabetes and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality among older adults: an individual participant data analysis of five prospective studies. *Eur J Clin Invest*. 2025 Feb 1;55(2). doi: 10.1111/eci.14340.
5. van der Pol A, Peters MC, Jorba I, Smits AM, van der Kaaij NP, Goumans MJ, et al. Preclinical extracellular matrix-based treatment strategies for myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Commun Med*. 2025 Dec 1;5(1):1-16. doi: 10.1038/s43856-025-00812-y.
6. Wang X, Yu S, Xie L, Xiang M, Ma H. The role of the extracellular matrix in cardiac regeneration. *Heliyon*. 2025 Jan 15;11(1). doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41157.
7. Hamze J, Broadwin M, Stone C, Muir KC, Sellke FW, Abid MR. Developments in Extracellular Matrix-Based Angiogenesis Therapy for Ischemic Heart Disease: A Review of Current Strategies, Methodologies and Future Directions. *BioTech*. 2025 Mar 1;14(1). doi: 10.3390/biotech14010023.
8. Bräuninger H, Krüger S, Bacmeister L, Nyström A, Eyerich K, Westermann D, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023 Dec 1;118(1):18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
9. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 16;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082.
10. Katkenov N, Mukhatayev Z, Kozhakhmetov S, Sailybayeva A, Bekbossynova M, Kushugulova A. Systematic Review on the Role of IL-6 and IL-1 β in Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Jul 1;11(7):206. doi: 10.3390/jcdd11070206.
11. Shaikh SB, Balaya RDA, Dagamajalu S, Bhandary YP, Unwalla H, Prasad TSK, et al. A signaling pathway map of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1/SERPINE-1): a review of an innovative frontier in molecular aging and cellular senescence. *Cell Commun Signal*. 2024 Dec 1;22(1). doi: 10.1186/s12964-024-01910-5.
12. Khoddam A, Vaughan D, Wilsbacher L. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in age-related cardiovascular pathophysiology. *J Cardiovasc Aging*. 2025;5:8. <http://dx.doi.org/10.20517/jca.2024.38>.
13. Feng YF, Su MY, Xu HX, Zhang SZ, Ma YF, Chen HP. Plasma tissue plasminogen activator-inhibitor complex levels in acute myocardial infarction patients: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Dec 1;24(1):722. doi: 10.1186/s12872-024-04406-9.
14. Xu Z, Huang Y. Blood PAI-1 and cardiovascular and metabolic risk factors among the middle-aged women from SWAN study. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-71908-z.
15. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 21;45(36):3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.
16. Writing Committee Members, Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Aug 29;82(9):833-955. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>.
17. Zhang R, Xie Q, Lu X, Fan R, Tong N. Research advances in the anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 May 12;16(1):1-15. doi: 10.1186/s13098-024-01325-9.
18. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, Korbut AI, Merkulova TI, Kzhyshkowska J. Anti-Inflammatory Effects of SGLT2 Inhibitors: Focus on Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 15;26(4):1670. doi: 10.3390/ijms26041670. PMID: 40004134; PMCID: PMC11854991.
19. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, de Belder M, Eriksson N, Andersen K, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*. 2024 Feb;3(2):EVIDoa2300286. doi: 10.1056/EVIDoa2300286. Epub 2023 Nov 11. PMID: 38320489.
20. Наказ МОЗ України від 23.12.2021 р. № 2857 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [cited 2025 Jul 27]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23122021--2857-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichno-go-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-stabilna-ishemichna-hvoroba-sercja>.
21. Professional Performance Guidelines [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm_source.
22. Fukada H, Kon K, Yaginuma R, Uchiyama A, Morinaga M, Ishizuka K, et al. Effectiveness and risks of dapagliflozin in treatment for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Front Med*. 2025;12:1542741. doi: 10.3389/fmed.2025.1542741.
23. Bechmann LE, Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Benn M. SGLT2-inhibition increases total, LDL, and HDL cholesterol and lowers triglycerides: Meta-analyses of 60 randomized trials, overall and by dose, ethnicity, and drug type. *Atherosclerosis*. 2024 Jul 1;394:117236. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117236.
24. Lipid Luminations: The Impact of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Lipid Profile [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://www.lipid.org/lipid-spin/spring-2022/lipid-luminations-impact-sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-lipid?utm_source DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117236.
25. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jan 13;16(1):1-13. doi: 10.1186/s12933-016-0491-5.
26. Miller E, Shubrook JH. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Osteopath Fam Physician*. 2015 Sep 1;7(5):10-30. doi: 10.1177/0145721715607643.
27. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr 1;31(2):119-32. doi: 10.1007/s10557-017-6725-2.
28. Bryk-Wiązania AH, Undas A. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 1;20(1):191. doi: 10.1186/s12933-021-01372-w.
29. Dziewierz A, Zabojszcz M, Natarska J, Ślusarczyk-Doleccka M, Kuleta M, Siudak Z. Dapagliflozin reduces plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes. *Polish Arch Intern Med*. 2022 Dec 21;132(12). doi: 10.20452/pamw.16383.

Отримано/Received 02.05.2025

Рецензовано/Revised 23.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2025 ■

Information about authors

Liudmyla Kuzmenko, Cardiologist, Assistant at the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine e-mail: dr.ludmilavvl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1558-3723>

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

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

Information about funding. The study was carried out within the framework of the research of the Bogomolets National Medical University.

Author's contribution. N.M. Kobyljak — concept and design of the study, analysis of the data obtained, writing the text; L.A. Kuzmenko — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

L.A. Kuzmenko, N.M. Kobyljak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Integration of dapagliflozin into a multicomponent therapeutic strategy of secondary prevention in patients with type 2 diabetes mellitus after myocardial infarction

Abstract. Background. Post-infarction cardiosclerosis (PICS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with accelerated myocardial remodeling, imbalance of matrix metalloproteinases (MMP) and the fibrinolytic system, which increases the risk of recurrent cardiovascular events. Optimizing the pharmacological correction of these changes is a key objective for enhancing the effectiveness of secondary prevention of coronary artery disease. The purpose was to assess the effect of adding dapagliflozin to standard therapy in patients with PICS and concomitant T2DM on lipid profile, biomarkers of vascular remodeling (MMP-2, MMP-9) and inflammation (interleukin (IL) 1 β , tumor necrosis factor α (TNF- α), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)). **Materials and methods.** A prospective study included a sample of 50 patients with T2DM and a history of myocardial infarction. Patients were divided into two groups: group 1 (n = 24) received standard coronary artery disease therapy; group 2 (n = 26) received standard therapy with the addition of a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. All patients underwent clinical, instrumental, and laboratory examinations: 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography, assessment of lipid profile (total cholesterol, triglycerides, low- and

high-density lipoprotein cholesterol), MMP-2 and MMP-9, PAI-1, tissue plasminogen activator, IL-1 β , and TNF- α . **Results.** After 3 months of therapy, significant reduction in the serum levels of lipids in both groups were observed only in the intra-group analysis. Changes in biomarkers of vascular remodeling (MMP-2, MMP-9), inflammation (IL-1 β , TNF- α) and proteolytic cascade activation (PAI-1, TAFI) were more pronounced and significant in patients receiving dapagliflozin as compared to standard therapy group. **Conclusions.** Imbalance of extracellular matrix enzymes in patients with PICS and T2DM contributes to the pathogenesis of progressive myocardial remodeling and an unfavorable prognosis. Supplementation of standard therapy with a SGLT2 inhibitor is associated with normalization of remodeling biomarker profiles, improvement in cardiovascular functional status, and potentially increased effectiveness of secondary prevention in this patient population.

Keywords: post-infarction cardiosclerosis; generalized atherosclerosis; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus; matrix metalloproteinases 2, 9; interleukin 1 β ; plasminogen activator inhibitor 1; tissue plasminogen activator; tumor necrosis factor α ; combined therapy; sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (dapagliflozin); secondary prevention

Семенина Г.Б.¹, Мандзій І.М.², Попович А.І.¹, Коритко О.О.¹,
Дорошенко-Кравчик М.В.¹, Попович О.І.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Хмельницький міський перинатальний центр, м. Хмельницький, Україна

Стан гормонального балансу у жінок з аденоміозом відповідно до фаз менструального циклу та його залежність від стадії захворювання

Резюме. Актуальність. Аденоміоз — різновид генітального ендометріозу, при якому гетеротопії ендометріальної тканини виявляються у міометрії, що супроводжується значними порушеннями репродуктивної та менструальної функцій, стійким больовим синдромом, дисфункцією суміжних органів, погіршенням загального стану пацієнток і зниженням працездатності. Незаперечним учасником патологічного процесу в генезі аденоміозу є зміни у нейроендокринній ланці репродуктивної системи, характеристика та глибина вираженості яких залишаються не з'ясованими. **Мета:** провести дослідження стану гормонального балансу у жінок з аденоміозом у фолікулярній і лютеїновій фазах менструального циклу та з'ясувати його зв'язок зі стадією та клінічними проявами захворювання. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 97 жінок репродуктивного віку, з них 67 були з діагнозом «аденоміоз» (основна група) та 30 здорових (контрольна група). Стадію аденоміозу оцінювали за критеріями, описаними Squitrito і співавт. Гормональні дослідження включали визначення фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, сексстероїдзв'язуючого глобуліну, прогестерону, естрадіолу, пролактину, кортизолу, тестостерону, андростендіону, дегідроепіандростерону, антимюллерового гормону, лептину у фолікулярній і лютеїновій фазах менструального циклу. Для моніторингу якості життя пацієнток проводили оцінку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою. Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм StatSoft Statistica for Windows 13.0. **Результати.** У фолікулярній фазі менструального циклу зазнали змін усі гормони гіпофізарно-яєчникової осі, глибина яких корелює з тяжкістю захворювання. Вміст естрогенів невпинно зростає у сироватці крові жінок з аденоміозом порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), особливо помітним є зростання вмісту не тільки естрадіолу, що є фізіологічним за даних умов, але й естрону. Виявили зниження вмісту прогестерону й андрогенів, що поглиблювалося зі зростанням стадії захворювання. Вміст стресових гормонів був найвищим у другій фазі менструального циклу та корелював із больовим синдромом ($r = 0,91$; $p < 0,01$). У дослідженні виявили підвищення вмісту лептину у жінок основної групи порівняно з контрольною, яке починається з II стадії ($p < 0,0001$), прогресивно зростає з тяжкістю аденоміозу, перевищуючи референтні норми більш як утричі при III стадії захворювання ($p < 0,0001$), що свідчить про залученість до патогенезу обмінно-метаболических процесів. **Висновки.** Роль змін метаболізму і режиму статевих гормонів, нейроендокринних порушень системи «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» у патогенезі аденоміозу є безсумнівною. Найвираженішими є зміни в естроген-гестагенній системі, тяжкість яких корелює зі стадією захворювання. У всіх хворих на аденоміоз III стадії є підвищення вмісту стресових гормонів, що корелює із силою больового синдрому ($r = -0,82$; $p < 0,05$). Вміст тестостерону при аденоміозі є зниженим і корелює із вмістом кортизолу ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Виявлене вірогідне підвищення вмісту лептину у жінок з аденоміозом порівняно зі здоровими зростає зі ступенем тяжкості захворювання і дозволяє вважати аденоміоз мультисистемним захворюванням.

Ключові слова: аденоміоз; фолікулостимулюючий гормон; лютеїнізуючий гормон; пролактин; тестостерон; кортизол; лептин

Вступ

Аденоміоз (А) — різновид генітального ендометріозу (Е), при якому гетеротопії ендометріюїдної тканини виявляються у міометрії, що супроводжується значними порушеннями репродуктивної та менструальної функцій, стійким больовим синдромом, дисфункцією суміжних органів, погіршенням загального стану пацієнток і зниженням працездатності [1].

Поширеність А становить від 20 до 35 % жінок репродуктивного віку в усьому світі та не має тенденції до зниження. У жінок, до яких застосовані допоміжні репродуктивні технології, поширеність А — від 20 до 25 %, дані ультразвукових відділень показують 20,9 % поширеності сонографічних ознак А у популяції, у гістологічних звітах після гістеректомії частота А сягає 35 % неочікуваних знахідок [1].

Сьогодні окреслилася тенденція до «омолодження» А, пов'язана зі збільшенням частоти дисгормональних, імунних порушень, покращенням діагностики у зв'язку із широким впровадженням методів візуалізації й обізнаністю лікарів про цю нозологію [2]. Цей факт загострює ситуацію, оскільки жінки з А часто ще мають репродуктивні наміри [3].

За даними ретроспективних досліджень, наявність А впливає на перебіг вагітності, зменшуючи позитивні результати майже вдвічі [1]. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез захворювання доволі різнопланові та стимулюють до погляду на А з нових методичних позицій. Механізми А, зокрема аберації стероїдних гормонів, запалення, фіброз і нейроангіогенез, повністю не вивчені. Уявлення про А все ще не є підставою до обґрунтування єдиного бачення терапевтичної тактики, тому уточнення, поглиблення та конкретизація механізмів розвитку захворювання і шляхів корекції супутніх ускладнень, зменшення частоти оперативних втручань, збереження фертильності є актуальними і донині не мають вирішення [4].

За визнанням провідних дослідників Е, незаперечним учасником патологічного процесу в генезі А є зміни у нейроендокринній ланці репродуктивної системи [5, 6]. Експериментальні дані свідчать про те, що гормональні впливи чинять суттєву дію на ендометріюїдні імпланти, які мають естрогенні та гестагенні рецептори, проте залишаються до кінця невивченими [7].

Мета роботи: провести дослідження стану гормонального балансу у жінок з А у фолікулярній і лютеїновій фазах менструального циклу, з'ясувати його зв'язок зі стадією та клінічними проявами захворювання.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 97 жінок репродуктивного віку. Було 67 жінок (основна група) з діагнозом А, верифікація якого здійснювалася відповідно до настанов Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022) та настанови Групи розробки рекомендацій з Е (Guideline Development group, GDG, 2022) [8]. До групи контролю увійшли 30 здорових жінок. Ультрасонографічне обстеження внутрішніх статевих органів проводили за допомогою апарата Aloka SSD-2000 (Японія). Ступінь А оцінювали за

критеріями, описаними Squitrito et al. [9]. Ця класифікація базується на глибині інфільтрації міометрію аденоміозними вогнищами: І стадія (поверхневий А) — ураження А внутрішньої третини, ІІ стадія — двох третин, ІІІ стадія — усього міометрію (глибокий А).

Визначення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), секстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), прогестерону (Прг), естрадіолу (E_2), естрону (E_1), пролактину (Прл), кортизолу (К), тестостерону (Тс), андростендіону (Анд), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) проводилося електрохемілюмінесцентним імуноаналізом ECLIA з використанням автоматичних аналізаторів і реагентів Cobas 6000 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення вмісту антимюллерового гормону (АМГ) проводили імуоферментним методом (ECLIA, Beckman Coulter, США). Лептин (Л) визначали радіоімунним аналізом із використанням тест-систем LDN (Німеччина). Гормональні обстеження проводили у фолікулярній і лютеїновій фазах менструального циклу (МЦ).

Для моніторингу якості життя пацієнток проводили оцінку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (Visual Analogue Scale, VAS) [10]. Біль від 0 до 2 балів оцінювали як слабкий, від 2 до 4 — помірний, від 6 до 8 — сильний, від 8 до 10 балів — нестерпний.

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм StatSoft Statistica for Windows 13.0.

Робота виконана в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення профілактики інтранатального пошкодження плода при аномаліях скоротливої діяльності матки», номер держреєстрації: 0122U000166.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток з отриманням інформованої згоди та дотриманням конфіденційності особистих і медичних даних.

Результати

У фолікулярній фазі МЦ зазнали змін усі гормони гіпофізарно-яєчникової осі, глибина яких корелює з тяжкістю захворювання, з найменшою вираженістю у хворих з І стадією А, не виходячи за межі референтних значень, але відрізняючись від показників у контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 1). За відсутності яскраво вираженої клінічної картини при А І стадії починаються гормональні зміни, які прогресують із тяжкістю захворювання. Цікавим є виявлення вмісту АМГ при ІІІ стадії А, який знижений більш як удвічі порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), що може свідчити про зниження оваріального резерву у хворих на А без діагностованого Е яєчників.

Вміст естрогенів невпинно зростає у сироватці крові жінок з А, починаючи з І фази МЦ порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), особливо помітним є зростання вмісту не тільки E_2 , що є фізіологічним за даних умов, але й E_1 . E_1 є однією із двох біологічно ак-

тивних форм естрогенів у невагітних жінок. Утворюється переважно при ароматизації Анд на периферії та може перетворюватися в E_2 і назад, є менш активним естрогеном порівняно з E_2 (у 1,25–5 разів).

Концентрація андрогенів починаючи з II стадії А зберігає тенденцію до зниження ($p < 0,01$). Зниження вмісту андрогенів можна пояснити тим, що Тс метаболізується в E_2 , Анд у E_1 , ДГЕА-С є попередником обох естрогенів. У дослідженні виявили підвищення вмісту Л у жінок основної групи порівняно з контрольною, яке починається з II стадії ($p < 0,0001$), прогресивно зростає з тяжкістю А, перевищуючи референтні норми більш як утричі при III стадії захворювання ($p < 0,0001$).

У лютеїновій фазі МЦ вміст ФСГ зберігає тенденцію до зниження ($p < 0,01$; $p < 0,05$), ЛГ виражено підвищується та корелює зі стадією А (I — $r = 0,82$; II — $r = 0,79$; III — $r = 0,88$; $p < 0,05$), що призводить до значної гіперестрогенії та гіпопрогестеронемії (табл. 2). Вміст E_1 і E_2 зростає зі стадією А ($p < 0,0001$), що не притаманно другій фазі МЦ, інколи сягаючи норми першої фази, та призводить до підвищення вмісту ССЗГ. Пг прогресивно знижується та корелює зі стадією захворювання ($r = -0,78$; $p < 0,05$), показники якого свідчать про ановуляцію.

Рівень К як стресового гормону підвищується вже при I стадії А ($p < 0,001$), зростає з більш вираженою тяжкістю захворювання ($p < 0,0001$) і високо корелює з больовим синдромом ($r = 0,91$; $p < 0,01$). Вміст Л у лютеїновій фазі МЦ зростає при I стадії порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), але не виходить за межі референтних значень, а при II і III стадії перевищує показники контрольної групи ($p < 0,0001$). Прл тільки при III стадії є вищим за референтні норми і корелює із вмістом E_2 ($r = 0,77$; $p < 0,05$). Андрогени (Тс, Анд) знижуються відносно контрольної групи, Тс — починаючи з II стадії А ($p < 0,0001$), Анд — вже з I стадії ($p < 0,0001$), а підвищення ДГЕА-С у другій фазі МЦ свідчить про підвищення навантаження на надниркові залози у жінок із II ($p < 0,05$) і III стадією А ($p < 0,0001$). Вміст Тс корелює із вмістом К ($r = -0,67$; $p < 0,05$) і силою больового синдрому ($r = -0,82$; $p < 0,05$).

Обговорення

Е, зокрема А, є естрогензалежним захворюванням. Вважають, що порушення метаболізму естрогенів відіграє ключову роль у патогенезі захворювання [11]. У літературі висловлюються припущення щодо дисфункції матки у жінок з Е та А, причиною чого, на дум-

Таблиця 1. Результати гормональних обстежень у фолікулярну фазу МЦ, $M \pm t$

Показник	Контрольна (n = 27)	Групи жінок		
		Основна		
		I стадія А	II стадія А	III стадія А
ФСГ, мМО/мл	$3,3 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,4$ $p < 0,05^{***}$	$4,1 \pm 0,3$ $p < 0,05^*$; $p > 0,05^{***}$	$2,2 \pm 0,6$ $p < 0,01^*$; $p < 0,05^{**}$; $p > 0,05^{***}$
ЛГ, мМО/мл	$3,7 \pm 0,9$	$9,1 \pm 0,4$ $p < 0,0001^{***}$	$11,0 \pm 0,3$ $p < 0,05^*$; $p < 0,0001^{***}$	$13,7 \pm 1,1$ $p < 0,01^*$; $p < 0,05^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
АМГ, нг/мл	$6,16 \pm 0,14$	$5,21 \pm 0,40$ $p < 0,05^{***}$	$3,80 \pm 0,31$ $p < 0,05^*$; $p < 0,001^{***}$	$2,52 \pm 0,53$ $p < 0,01^*$; $p < 0,05^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
E_1 , пг/мл	$81,5 \pm 3,3$	$121,0 \pm 1,3$ $p < 0,0001^{***}$	$137,0 \pm 7,1$ $p < 0,05^*$; $p < 0,0001^{***}$	$165,5 \pm 10,1$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,05^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
E_2 , пг/мл	$65,7 \pm 1,7$	$90,3 \pm 6,3$ $p < 0,001^{***}$	$130,7 \pm 3,3$ $p < 0,001^*$; $p < 0,001^{***}$	$144,9 \pm 4,7$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,01^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
Пг, нг/мл	$0,81 \pm 0,13$	$1,50 \pm 0,17$ $p < 0,05^{***}$	$0,91 \pm 0,08$ $p < 0,001^*$; $p < 0,05^{***}$	$0,11 \pm 0,09$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,0001^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
ССЗГ, нмоль/л	$79,2 \pm 1,5$	$80,0 \pm 5,7$ $p > 0,05^{***}$	$103,3 \pm 9,1$ $p < 0,05^*$; $p < 0,05^{***}$	$141,1 \pm 10,0$ $p < 0,01^*$; $p < 0,01^{**}$; $p < 0,005^{***}$
К, нг/мл	$2,9 \pm 0,11$	$3,1 \pm 0,2$ $p > 0,05^{***}$	$6,5 \pm 0,4$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,0001^{***}$	$6,5 \pm 0,7$ $p < 0,0001^*$; $p > 0,05^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
Л, мг/мл	$4,30 \pm 0,41$	$7,50 \pm 0,5$ $p < 0,0001^{***}$	$14,66 \pm 2,3$ $p < 0,01^*$; $p < 0,0001^{***}$	$35,67 \pm 4,9$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,001^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
Прл, нг/мл	$13,1 \pm 0,5$	$14,4 \pm 1,7$ $p > 0,05^{***}$	$20,3 \pm 1,8$ $p < 0,05^*$; $p < 0,05^{***}$	$26,2 \pm 2,2$ $p < 0,05^*$; $p < 0,05^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
Тс, нмоль/л	$0,91 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,25$ $p > 0,05^{***}$	$0,63 \pm 0,01$ $p < 0,01^*$; $p < 0,01^{***}$	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05^*$; $p > 0,05^{**}$; $p < 0,01^{***}$
Анд, нг/мл	$2,24 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,02$ $p < 0,0001^{***}$	$1,47 \pm 0,04$ $p > 0,05^*$; $p < 0,0001^{***}$	$0,53 \pm 0,07$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,0001^{**}$; $p < 0,0001^{***}$
ДГЕАС, мкг/дл	$270,0 \pm 10,8$	$231,7 \pm 25,1$ $p > 0,05^{***}$	$109,4 \pm 17,6$ $p < 0,0001^*$; $p < 0,05^{***}$	$95,4 \pm 3,9$ $p < 0,001^*$; $p > 0,05^{**}$; $p < 0,0001^{***}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з I стадією А; ** — вірогідність різниці показників порівняно з II стадією А; *** — вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими жінками.

Таблиця 2. Результати гормональних обстежень у лютеїнову фазу МЦ, $M \pm m$

Показник	Групи жінок			
	Контрольна (n = 27)	Основна		
		I стадія А	II стадія А	III стадія А
ФСГ, мМО/мл	3,9 ± 0,7	4,3 ± 0,8 p > 0,05***	1,8 ± 0,3 p < 0,01*; p < 0,05***	1,1 ± 0,1 p < 0,0001*; p < 0,01**; p < 0,01***
ЛГ, мМО/мл	5,1 ± 0,3	10,2 ± 1,3 p < 0,0001***	13,1 ± 0,5 p < 0,05*; p < 0,0001***	15,6 ± 2,4 p < 0,05*; p < 0,05**; p < 0,0001***
АМГ, нг/мл	5,91 ± 0,12	5,19 ± 0,30 p < 0,05***	3,81 ± 0,40 p < 0,05*; p < 0,05***	1,97 ± 0,20 p < 0,01*; p < 0,05**; p < 0,001***
E ₁ , пг/мл	52,3 ± 2,7	109,7 ± 9,1 p < 0,0001***	150,3 ± 11,2 p < 0,01*; p < 0,0001***	179,1 ± 10,7 p < 0,0001*; p < 0,05**; p < 0,0001***
E ₂ , пг/мл	41,1 ± 2,2	159,6 ± 11,5 p < 0,0001***	253,4 ± 21,0 p < 0,0001*; p < 0,001***	249,8 ± 17,2 p < 0,0001*; p < 0,05**; p < 0,0001***
Пг, нг/мл	11,9 ± 1,2	4,41 ± 0,79 p < 0,0001***	0,73 ± 0,08 p < 0,0001*; p < 0,0001***	0,37 ± 0,05 p < 0,0001*; p < 0,0001**; p < 0,0001***
ССЗГ, нмоль/л	43,3 ± 2,1	84,0 ± 5,5 p > 0,05***	125,5 ± 8,9 p < 0,0001*; p < 0,01***	154,1 ± 9,7 p < 0,0001*; p < 0,05**; p < 0,01***
К, нг/мл	3,31 ± 0,09	6,0 ± 0,8 p < 0,001***	9,9 ± 0,7 p < 0,001*; p < 0,0001***	14,8 ± 1,7 p < 0,0001*; p < 0,01**; p < 0,0001***
Л, мг/мл	5,50 ± 0,27	8,1 ± 0,3 p < 0,0001***	17,60 ± 3,3 p < 0,01*; p < 0,0001***	34,00 ± 5,2 p < 0,0001*; p < 0,01**; p < 0,0001***
Прл, нг/мл	15,3 ± 0,4	15,0 ± 1,5 p > 0,05***	19,3 ± 1,9 p > 0,05*; p < 0,05***	27,7 ± 8,3 p < 0,05*; p > 0,05**; p > 0,05***
Тс, нмоль/л	0,81 ± 0,02	1,14 ± 0,51 p > 0,05***	0,31 ± 0,08 p < 0,05*; p < 0,0001***	0,07 ± 0,01 p < 0,05*; p < 0,01**; p < 0,0001***
Анд, нг/мл	2,22 ± 0,01	1,62 ± 0,12 p < 0,0001***	0,80 ± 0,06 p < 0,05*; p < 0,0001***	0,69 ± 0,05 p < 0,05*; p > 0,05**; p < 0,0001***
ДГЕАС, мкг/дл	265,6 ± 11,0	225,0 ± 31,7 p > 0,05***	487,0 ± 50,1 p < 0,0001*; p < 0,05***	391,1 ± 19,8 p < 0,0001*; p > 0,05**; p < 0,0001***

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з I стадією А; ** — вірогідність різниці показників порівняно із II стадією А; *** — вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими жінками.

ку авторів, є архіметральна гіперестрогенія [1, 12–14]. Доказами цього є те, що в аденоміотичній тканині та в ектопічному й еутопічному ендометрії підвищується експресія ароматази P450 [15–19]. До того ж залежний від естрогену ген Cugb1 посилено активується в еутопічному ендометрії у жінок з Е, а також при ектопічних ураженнях і експериментальному Е [20, 21].

За останніми даними, критичним фактором у розвитку А є автотравматизація матки [1, 12, 14]. Гіперестрогенія спричиняє гіперперистальтику, що, по суті, є механічною травмою і призводить до посилення десквамації фрагментів базального ендометрію. Гіперперистальтика та підвищення внутрішньоматкового тиску згодом спричиняють розриви ендометрію, які інфільтруються базальним ендометрієм із вторинним розвитком перистромальної м'язової тканини з активацією механізму TIAR, що призводить до локального накопичення естрогену. Таким чином, виникає А різного ступеня [5].

При тривалій перистальтичній активності такі ділянки можуть збільшуватися, а естрогени, які виробляються дедалі більше [22], паракринним чином заважатимуть контролю яєчників над перистальтичною активністю матки, що призведе до перманентної гіперперистальтики та самопідтримки процесу захворюван-

ня [5]. Крім того, виявлено, що екскреція естрогенів при А переважно не мала класичної циклічності та має неупорядкований характер, що може бути причиною неоднакових циклічних проявів у різні менструальні цикли. У нашому дослідженні виявлений високий вміст E₁ у хворих з А порівняно зі здоровими жінками. З цього огляду цікавими є нещодавні дані, які можуть слугувати поясненням деяких патогенетичних механізмів А [5–7]. Вчені показали, що значні зміни ароматази у стромальних клітинах при А викликають у цій тканині конверсію Анд в E₁. Продукт ароматазної реакції E₁, який є слабим естрогеном, може бути перетворений на потужний естроген, а саме на 17β-естрадіол.

Ми виявили, що на початкових стадіях А у хворих зі збереженим двофазним менструальним циклом є особливий ритм секреції ЛГ і ФСГ. У всіх хворих разом з овуляторними піками гонадотропних гормонів з'являлися додаткові піки цих гормонів у фолікулярну і лютеїнову фази циклу. Концентрація ЛГ впродовж усього циклу, зокрема в овуляторний пік, була різко підвищеною, а вміст ФСГ, зокрема в овуляторний пік, був різко зниженим.

Аналіз даних літератури дозволяє припустити, що у розвитку А суттєву роль відіграють не тільки ендокринні порушення, але й біологічна реакція клітин на гормони,

яка реалізується через специфічні рецептори клітин [23, 24]. У хворих на А, імовірно, порушений механізм цитоплазматичного зв'язування Пг, що призводить до спотворення біологічної дії гормону. Такий погляд є перспективним і заслуговує на подальші дослідження.

При А зауважено, що гетеротопічному зміщенню ендометрію передують порушення електростатичних, водневих і ефірних зв'язків основної речовини та волокнистих структур, сполучнотканинного комплексу міометрію, особливо виражене на межі з ендометрієм. Зміни такого характеру пояснюють активацією тканинних і лізосомальних протеаз під впливом дисгормональних порушень. Не можна виключити і вплив на стан міжмолекулярних зв'язків біологічно активних речовин (серотоніну, гістаміну), які є продуктами експресії тканинних базофілів [25].

Крім того, виявлені підвищення рівня Прл у середині МЦ, проте, незважаючи на ці відхилення, у частини хворих був двофазний МЦ. Про роль Прл у генезі А відомо з робіт Могі та Nagasawa [26]. Однак дотепер результати досліджень про можливий зв'язок і участь Прл в розвитку Е суперечливі. Автори показали, що ектопічна трансплантація гіпофіза спричинила високу частоту А у мишей. Ранніми ознаками А були інвазія стромальних фіброblastів у міометрій вздовж гілок кровоносних судин із подальшою інвазією маткових залоз у мускулатуру аж до серозної оболонки. Є дослідження, у яких показано, що у безплідних жінок з Е вміст Прл вищий, ніж у безплідних без Е [27]. Експериментальні дослідження місцевого Прл, що діє як цитокін, і взаємозв'язок Прл з ендометріозною тканиною, а також клінічні дослідження гіперпролактинемії та безпліддя, пов'язаного з Е, припускають можливу роль Прл у безплідді, пов'язаному з Е, але остаточних доказів досі немає [28].

Значення інших стероїдних гормонів у розвитку А активно досліджується [6]. Про роль андрогенів за умови підвищених концентрацій естрогенів і Пг у патології А мало відомо. У нашому дослідженні простежується тенденція до зниження вмісту андрогенів у жінок з А порівняно з контрольною групою, що може призводити до зниження лібідо у хворих на А, зниження м'язової сили та витривалості та до погіршення якості життя жінок. Вміст Тс корелює із вмістом К, показуючи залежність між стресом, спричиненим больовим синдромом, і вмістом андрогенів. Мабуть, із цих міркувань гіперандрогенія раніше використовувалася у лікуванні Е, але призводила до атрофічних процесів ендометрію і була причиною невдалої імплантації у цієї когорти жінок [23].

Нещодавно висловлено припущення, що низькі рівні тестостерону внутрішньоутробно можуть бути пов'язані з розвитком Е, будучи причиною змін в осі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники», що призводить до зміни рівнів ендогенних статевих гормонів у дорослому віці [7]. Вчені припустили, що поширення рецепторів андрогенів змінюється щодо фаз менструального циклу як у стромі [24, 29–32], так і в епітелії і пов'язане з проліферативним спокоєм [32, 33]. Є думка, що змінена експресія андрогенних рецепторів може мати опосередкований вплив на реакцію тканин на естрогени та Пг [25].

Л — це гормон, який виробляється жировими клітинами й ентероцитами і бере участь у регуляції енергетичного балансу, а також є невід'ємним компонентом значної кількості біологічних функцій. Нещодавно повідомлено, що передача сигналів Л сприяє імунним та ангіогенним процесам при А [34]. Імуномодуюча функція Л починається у жировій тканині, де, як було показано, Л діє на моноцити і лімфоцити як прозапальний чинник шляхом індукування вироблення цитокінів типу Th1. Також Л притаманний мітогенний вплив, участь у регуляції процесу формування судин і клітин гладкої мускулатури судин. Виявлений нами підвищений вміст Л у сироватці крові у жінок з А свідчить про залученість до патофізіології захворювання обмінних процесів, може бути результатом стресу, створювати високу ймовірність тромбозу й, оскільки буває підвищеним при гіпотиреозі, спонукає до дослідження функції щитоподібної залози при цій патології. Крім того, що Л є інгібітором споживання їжі та фактором контролю енергії, він бере участь у контролі за гормонами гіпофіза. Зокрема, сприяє секреції гормону росту, Прл і пригніченню секреції адренкортикотропного гормону [35].

Генез ендокринних порушень при А може розглядатися як результат напруження механізмів неспецифічної захисно-адаптаційної реакції. Тривале напруження захисно-адаптаційних реакцій організму, яке супроводжується збільшенням екскреції глюкокортикоїдних, гонадотропних і статевих гормонів, призводить до дисфункції імунної системи, сприяє приживленню елементів ендометрію за межами порожнини матки та формуванню вогнищ А. Зниження неспецифічної опірності організму певною мірою може бути зумовлено недостатністю антиоксидантної захисної системи організму, яка також взаємодіє з імунною системою, і цей аспект потребує подальших досліджень.

Висновки

Роль змін метаболізму і режиму статевих гормонів, нейроендокринних порушень системи «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» у патогенезі А є безсумнівною. Найвираженішими є зміни в естроген-гестагенній системі, тяжкість яких корелює зі стадією захворювання. У всіх хворих на А III стадії є підвищення вмісту стресових гормонів, що корелює із силою больового синдрому ($r = -0,82$; $p < 0,05$). Вміст тестостерону при А є зниженим і корелює із вмістом К ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Виявлене підвищення вмісту Л у жінок з А порівняно зі здоровими ($p < 0,0001$) зростає зі ступенем тяжкості захворювання і дозволяє вважати А мультисистемним захворюванням.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення профілактики інтранатального пошкодження плода при аномаліях скоротливої діяльності матки», номер держреєстрації: 0122U000166.

Внесок авторів. Семенина Г.Б. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, остаточне затвердження статті; Мандзій І.М. — збір даних, редагування статті, остаточне затвердження статті; Попович А.І. — збір даних, остаточне затвердження статті; Коритко О.О. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Дорошенко-Кравчик М.В. — збір даних, остаточне затвердження статті; Попович О.І. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Pados G, Gordts S, Sorrentino F, Nisolle M, Nappi L, Daniilidis A. Adenomyosis and Infertility: A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1551. doi: 10.3390/medicina59091551.
2. Semenyna HB, Korytko OO. Effectiveness of vitex agnus castus extract in the treatment of primary dysmenorrhea. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022;18(1):17-21. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1141.
3. Fartushok TV, Semenyna HB, Yurchyshyn OM, Komissarova OV. Ways to improve natural fertility. *Wiad Lek*. 2021;74(1):144-149. doi: 10.36740/Wlek202101128.
4. Semenyna HB, Hrytsko MI, Doroshenko-Kravchuk MV, Korytko OO, Fartushok TV. New opportunities for correction of hormonal disorders and oxidative stress in women with genital endometriosis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20(1):41-47. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1356.
5. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Endometriosis and adenomyosis: Similarities and differences. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;92:102432. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102432.
6. Shafir AL, Mu F, Elissen AH, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of endometriosis in nurses' health study II. *Am J Epidemiol*. 2022;192(4):573-586. doi: 10.1093/aje/kwac219.
7. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evol Med Public Health*. 2021;9(1):174-191. doi: 10.1093/emph/eoab008.
8. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2:hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
9. Squitrito M, Vervier J, Bindels J, et al. Impaired fertility in adenomyosis: a murine model reveals endometrial receptivity and progesterone resistance imbalances. *Reproduction*. 2024;167(5):e240019. doi: 10.1530/REP-24-0019.
10. Droz J, Howard FM. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(2):211-217. doi: 10.1016/j.jmig.2010.12.009.
11. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. *Fertil Steril*. 2023;119(5):746-750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006.
12. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 2018;4(5):752-762. doi: 10.1093/humupd/4.5.752.
13. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827.
14. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022;379:e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750.
15. Schrager S, Yogendran L, Marquez CM, Sadowski EA. Adenomyosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2022;105(1):33-38.
16. Maia H Jr, Haddad C, Coelho G, Casoy J. Role of inflammation and aromatase expression in the eutopic endometrium and its relationship with the development of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2012;8(6):647-658. doi: 10.2217/whe.12.52.
17. Subbaramaiah K, Iyengar NM, Morrow M, Elemento O, Zhou XK, Dannenberg AJ. Prostaglandin E2 down-regulates sirtuin 1 (SIRT1), leading to elevated levels of aromatase, providing insights into the obesity-breast cancer connection. *J Biol Chem*. 2019;294(1):361-371. doi: 10.1074/jbc.RA118.005866.
18. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J Clin Med*. 2022;11(14):4057. doi: 10.3390/jcm11144057.
19. Jiang W, Dai Z, Chen G. Estrogen Sulfotransferase Induction Inhibits Breast Cancer Cell Line MCF-7 Proliferation. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;22(5):16960-16967. doi: 10.26717/bjstr.2019.22.003812.
20. Absenger Y, Hess-Stumpp H, Kreft B, et al. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2024;10(6):399-407. doi: 10.1093/molehr/gah053.
21. Chen P, Mamillapalli R, Habata S, Taylor HS. Endometriosis Cell Proliferation Induced by Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Reprod Sci*. 2021;28(2):426-434. doi: 10.1007/s43032-020-00294-4.
22. Emond JP, Caron P, Pušić M, et al. Circulating estradiol and its biologically active metabolites in endometriosis and in relation to pain symptoms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1034614. doi: 10.3389/fendo.2022.1034614.
23. Alborzi S, Askary E, Khorami F, et al. A Detailed Study in Adenomyosis and Endometriosis: Evaluation of the Rate of Coexistence Between Uterine Adenomyosis and DIE According to Imaging and Histopathology Findings. *Reprod Sci*. 2021;28(8):2387-2397. doi: 10.1007/s43032-021-00527-0.
24. Lv M, Yu J, Huang Y, et al. Androgen Signaling in Uterine Diseases: New Insights and New Targets. *Biomolecules*. 2022;12(11):1624. doi: 10.3390/biom12111624.
25. Maclean A, Tipple L, Newton E, Hapangama DK. Hormone receptor profile of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis: a systematic review. *Hum Repr Open*. 2025;1:hoaf002. doi: 10.1093/hropen/hoaf002.
26. Mori T, Nagasawa H. Mechanisms of development of prolactin-induced adenomyosis in mice. *Acta Anat (Basel)*. 1983;116(1):46-54. doi: 10.1159/000145724.
27. Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabamiri M, Namdari M, Esmailzadeh S. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):225-229. doi: 10.5935/1518-0557.20190020.
28. Kutlesic R, Kutlesic M, Milosevic-Stevanovic J, Vukomanovic P, Stefanovic M, Mostic-Stanasic D. Prolactin and Hyperprolactinaemia in Endometriosis-Related Infertility: Are There Clinically Significant Connections? *J Clin Med*. 2024;13(19):5868. doi: 10.3390/jcm13195868.
29. Ranjan M, Lee O, Cottone G, et al. Progesterone receptor antagonists reverse stem cell expansion and the paracrine effectors of progesterone action in the mouse mammary gland. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):78. doi: 10.1186/s13058-021-01455-2.
30. Grimm SL, Hartig SM, Edwards DP. Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. *J Mol Biol*. 2016;428(19):3831-3849. doi: 10.1016/j.jmb.2016.06.020.

31. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobylak 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.
32. Kamal AM, Bulmer JN, DeCruze SB, Stringfellow HF, Martin-Hirsch P, Hapangama DK. Androgen receptors are acquired by healthy postmenopausal endometrial epithelium and their subsequent loss in endometrial cancer is associated with poor survival. *Br J Cancer*. 2016;114(6):688-696. doi: 10.1038/bjc.2016.16.
33. Maclean A, Bunni E, Makrydima S, et al. Fallopian tube epithelial cells express androgen receptor and have a distinct hormonal

- responsiveness when compared with endometrial epithelium. *Hum Reprod*. 2020;35(9):2097-2106. doi: 10.1093/humrep/deaa177.
34. Kim TH, Bae N, Kim T, et al. Leptin Stimulates Endometriosis Development in Mouse Models. *Biomedicine*. 2022;10(9):2160. doi: 10.3390/biomedicine10092160.
35. Roubos EW, Dahmen M, Kozicz T, Xu L. Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol*. 2012;177(1):28-36. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.01.009.

Отримано/Received 22.05.2025

Рецензовано/Revised 29.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2025 ■

Information about authors

Halyna Semenyna, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: halynasemenyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2247-6731>

Iryna Mandziy, PhD in Medicine, Khmelnytskyi City Perinatal Center, Khmelnytskyi, Ukraine; e-mail: imandziy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6196-1428>

Alla Popovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: popalochka@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9256-8976>

Oleksandr Korytko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: oles.korytko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

Marta Doroshenko-Kravchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: doroshenko.marta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1570-492X>

Olena Popovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olena.popovych.1987@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0515-1715>

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

Information about funding. The research was carried out within the framework of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Improving the prevention of intranatal damage to the fetus with abnormalities of the contractile activity of the uterus" state registration number: 0122U000166.

Authors' contribution. Semenyna H. — study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, final approval of the article; Mandziy I. — data collection, article editing, final approval of the article; Popovych A. — data collection, final approval of the article; Korytko O. — data collection, final approval of the article; Doroshenko-Kravchuk M. — data collection, final approval of the article; Popovych O. — analysis and interpretation of data, final approval of the article.

H.B. Semenyna¹, I.M. Mandziy², A.I. Popovych¹, O.O. Korytko¹, M.V. Doroshenko-Kravchuk¹, O.I. Popovych¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Khmelnytskyi City Perinatal Center, Khmelnytskyi, Ukraine

The state of hormonal balance in women with adenomyosis according to the phases of the menstrual cycle and its dependence on the stage of the disease

Abstract. Background. Adenomyosis is a type of genital endometriosis in which heterotopias of endometrial tissue are found in the myometrium that is accompanied by significant disorders of reproductive and menstrual functions, persistent pain syndrome, dysfunction of adjacent organs, deterioration of the general condition of patients, and decreased work capacity. An undeniable participant in the pathological process in the adenomyosis origin are changes in the neuroendocrine link of the reproductive system whose characteristics and depth of manifestation remain unclear. Aim: to conduct a study of the state of hormonal balance in women with adenomyosis in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle and to determine its relationship with the stage and clinical manifestations of the disease. **Materials and methods.** Ninety-seven women of reproductive age were under observation: 67 were diagnosed with adenomyosis (main group) and 30 were healthy women (control group). The stage of adenomyosis was assessed according to the criteria described by M. Squatrito et al. Hormonal studies included determination of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, sex hormone-binding globulin, progesterone, estradiol, prolactin, cortisol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone, anti-Müllerian hormone, leptin in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. To monitor the quality of life of patients, pain was assessed using a visual analog scale. Statistical processing of the obtained data was carried out using the standard StatSoft Statistica for Windows 13.0 software package. **Results.** In the follicular phase of the menstrual cycle, all hormones of the pituitary-ovarian axis underwent changes whose depth correlated with the severity of the disease ($p < 0.05$). The content of estrogens is

constantly increasing in the blood serum of women with adenomyosis compared to the control group ($p < 0.0001$), with especially noticeable increase not only in the content of estradiol, which is physiological under these conditions, but also estrone. A decrease in progesterone and androgen levels was found, which deepened with increasing stage of the disease. The content of stress hormones was highest in the second phase of the menstrual cycle and correlated with pain syndrome ($r = 0.91$; $p < 0.01$). The study revealed an increase in leptin levels in women of the main group compared to the control one, which begins with stage II ($p < 0.0001$), progressively increases with the severity of adenomyosis, exceeding the reference norms by more than 3 times in stage III of the disease ($p < 0.0001$) that indicates the involvement of metabolic processes in the pathogenesis. **Conclusions.** The role of changes in metabolism and sex hormones, neuroendocrine disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in the pathogenesis of adenomyosis is undoubted. The most pronounced are changes in the estrogen-gestagen system whose severity correlates with the stage of the disease. All patients with stage III adenomyosis have an increase in the content of stress hormones, which correlates with the severity of the pain syndrome ($r = -0.82$; $p < 0.05$). Testosterone levels in adenomyosis are reduced and correlate with cortisol levels ($r = -0.67$; $p < 0.05$). The detected increase in leptin levels in women with adenomyosis compared to healthy women ($p < 0.0001$) occurs with an increase in disease severity and allows us to consider adenomyosis as a multisystem disease.

Keywords: adenomyosis; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; prolactin; testosterone; cortisol; leptin

S.Y. Lypovetska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Reversibility of end-stage acromegalic cardiomyopathy: a long way to recovery

Abstract. Background. Acromegalic cardiomyopathy is a significant cardiovascular complication associated with acromegaly, primarily caused by excessive growth hormone production from a pituitary adenoma. The clinical presentation can range from an initial asymptomatic stage to congestive heart failure. The diagnosis often comes many years after the initial onset of endocrine changes. **Clinical case.** We present the case in a 47-year-old man who sought a routine cardiac evaluation. He reported experiencing shortness of breath upon exertion and occasional chest discomfort over the past 3 months. Additionally, he noted increased sweating, fatigue, and gradual changes in his facial features, as well as enlargement of his hands and feet over the past few years. Patient had no family history of cardiovascular disease. Among traditional cardiovascular risk factors, he was a smoker and had a history of mild hypertension for the past five years. A month before examination, he had noted a tendency towards hypotension. The laboratory analysis revealed moderate microcytic iron deficiency anemia, dyslipidemia, prediabetes, increased growth hormone and insulin-like growth factor 1. Transthoracic echo revealed thickening of the left ventricular (LV) wall, dilation of the left chambers, and a reduced ejection fraction (35 %). There was also impaired LV relaxation and mild mitral insufficiency. These data indicated acromegalic cardiomyopathy in an intermediate to advanced stage, resembling hypertensive cardiomyopathy in a burn-out phase. On magnetic resonance imaging (MRI), there was thickened skull and frontal bossing. Left-sided 9-mm T2 low signal intensity lesion (microadenoma) abuts medial dural reflection of cavernous sinus, it caused focal contour bulge of the gland superior margin, mild sagging of the sellar floor and mild deviation of the stalk to the right side. Patient was referred to neurosurgery consultation. Due to the presence of heart failure with reduced ejection fraction and moderate iron deficiency anemia, the surgery was postponed. He received recommendations for lifestyle modifications and was also prescribed treatment with octreotide and therapy for heart failure, iron supplements. In a two-month follow-up, there were no significant changes in echocardiogram or laboratory markers, except increased hemoglobin and ferritin. At a six-month follow-up, the patient reported a general improvement in well-being. Blood pressure was within normal ranges, and there were no signs of heart failure. The echocardiogram revealed positive changes, including a decrease in LV size and improvement in ejection fraction up to 52 %. The patient subsequently underwent neurosurgery, and the pituitary adenoma was excised via transsphenoidal nasal access. No post-surgical residues were detected during a follow-up MRI of the brain conducted three months after operation. **Conclusions.** Cardiovascular complications are the most significant concerns for patients with acromegaly, profoundly affecting their quality of life and survival. Early diagnosis is crucial to reverse the progression of cardiac complications and improve overall prognosis. Multidisciplinary team involving endocrinologists, cardiologists, and neurosurgeons is essential.

Keywords: acromegalic cardiomyopathy; growth hormone; heart failure; clinical case

Introduction

Acromegalic cardiomyopathy is a significant cardiovascular complication associated with acromegaly, primarily caused by excessive growth hormone (GH) production from pituitary adenoma [1]. The clinical presentation can range

from an initial asymptomatic stage to congestive heart failure. The severity of cardiovascular compromise correlates directly with age and disease duration. The diagnosis often comes many years after the initial onset of endocrine changes [2].

Case description

We present the case of a 47-year-old man who sought a routine cardiac evaluation. He reported experiencing shortness of breath upon exertion and occasional chest discomfort over the past three months. Additionally, he noted increased sweating, fatigue, and gradual changes in his facial features, including enlargement of his hands and feet over the past few years (Fig. 1).

The patient had no family history of cardiovascular disease. Among traditional cardiovascular risk factors, he was a smoker and had a history of hypertension for the past five years, with blood pressure (BP) ranging from 140–150/90 mm Hg. In the month leading up to his appointment, he had been monitoring his BP at home and noted a tendency towards hypotension.

Upon examination, the patient exhibited coarse facial features, a prominent jaw, and thickened skin. His body mass index (BMI) was 35.4 kg/m². Vital signs were as follows: BP 110/80 mm Hg, heart rate 95 bpm (regular), respiratory rate 18/min, and temperature 36.8 °C. Cardiovascular examination revealed a displaced apical impulse suggestive of left ventricular hypertrophy and a systolic murmur, possibly due to valvular involvement. Lung and abdominal examinations were unremarkable.

Laboratory results. Whole blood count: hemoglobin 82 g/L, RBC 4.27 · 10¹²/L, MCV 63.9 fL, MCHC 300 g/L, MCH 19.2 pg, hematocrit 27.3 %, WBC 8.31 · 10⁹/L. Biochemistry: glucose 6.99 g/L (elevated), ferritin 35 ng/mL (low), total cholesterol 6.24 mmol/L (elevated), LDL 5.0 mmol/l (elevated), HDL 1.2 mmol/l, triglycerides 1.7 mmol/l. Hormone panel: growth hormone 9.92 ng/mL (normal range 0.06–5.0), insulin-like growth factor I (IGF) 696 ng/ml (normal range 53–215), thyroid panel, calcitonin, parathormone, androstenedione, cortisol — normal range, HbA1c 6.45 % (prediabetes), HOMA-IR 12.8 (elevated) (normal range 0.01–2.5), NT-proBNP 500 pg/mL (elevated). ECG: sinus rhythm with heart rate of 95 bpm. Left axis deviation. Left ventricle hypertrophy.

A transthoracic echocardiogram (TTE) revealed thickening of the left ventricular (LV) wall, dilation of the left chambers, and a reduced ejection fraction of 35 %. There was also impaired LV relaxation and mild mitral insufficiency. These data indicate acromegalic cardiomyopathy in an intermediate to advanced stage, resembling hypertensive cardiomyopathy in a burn-out phase (Fig. 2, Table 1). A six-minute walking test showed a distance of 435 m.

MRI revealed the thickened skull and frontal bossing. Left-sided 9-mm T2 low signal intensity lesion (microadenoma) abuts medial dural reflection of cavernous sinus, it caused focal contour bulge of the gland superior margin, mild sagging of the sellar floor and mild deviation of the stalk to the right side. Right half of gland is normal. No invasion of the cavernous sinuses. The pituitary gland enhances more avidly than the microadenoma on the post contrast image (Fig. 3).

The patient was referred to for neurosurgery consultation. Due to the presence of heart failure with reduced ejection fraction and moderate iron-deficiency anemia, the surgery was postponed. He received recommendations for lifestyle modifications, including cessation of smoking,

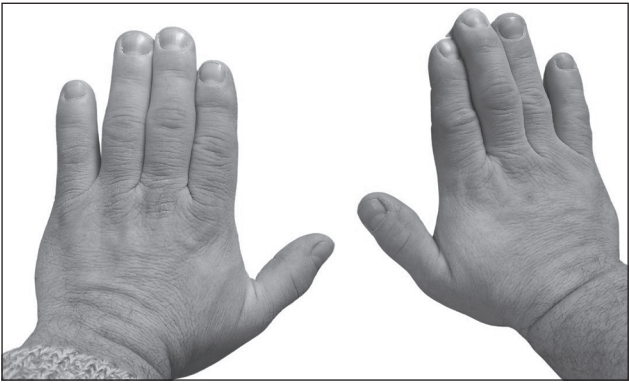


Figure 1. The enlargement of the hands and the widening of the fingers result in the characteristic spade-like appearance seen in acromegaly

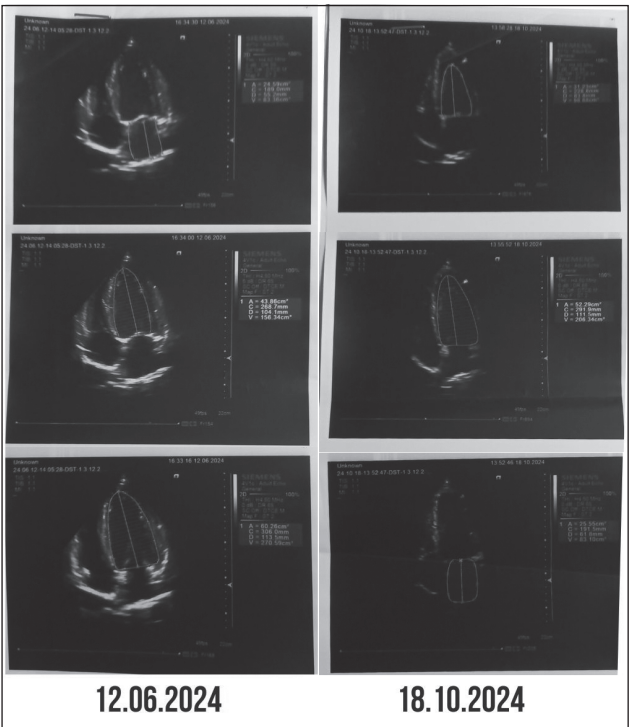


Figure 2. TTE images in dynamics

Table 1. Dynamics of TTE parameters

Parameters	June 12, 2024	October 18, 2024
Left atrium diameter, mm	43	39
LA area, cm ²	25	26
LA volume, ml	83	83
End-diastolic dimension LV, mm	61	53
End-diastolic volume LV, ml	271	206
End-diastolic index, ml/m ²	43	38
Thickness of posterior wall, mm	13	13
Interventricular septum thickness, mm	14	13
LV mass index, g/m ²	160.94	127
Relative wall thickness	0.42	0.49
Ejection fraction, %	35	52
Transmitral flow profile: type I (E/A)	0.6–0.7	0.9–1.1

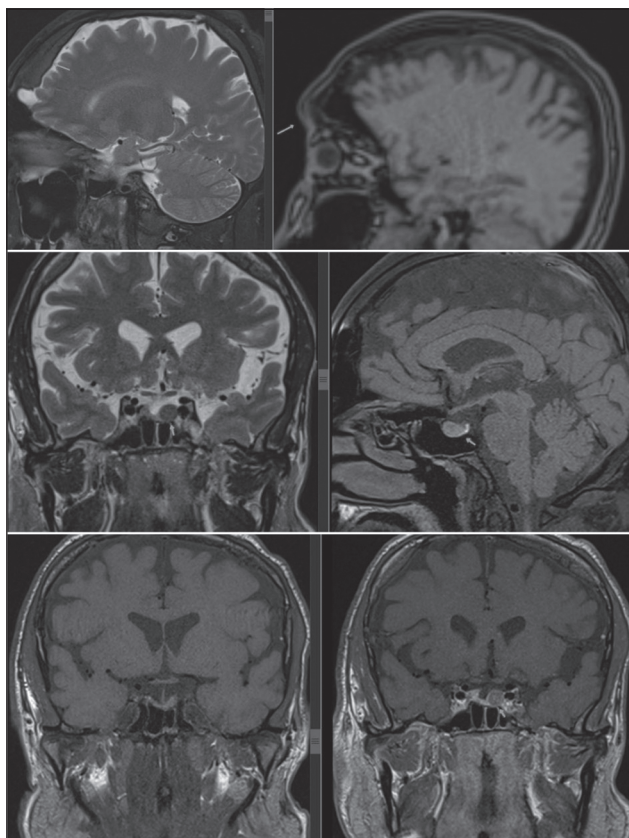


Figure 3. MRI of brain: thickened skull and frontal bossing. Left-sided 9-mm T2 low signal intensity lesion (microadenoma)

a low-sodium, low-fat, and low-calorie diet, weight control, and regular physical activity. He was also prescribed treatment with octreotide 0.1 mg subcutaneously three times daily, nebivolol 2.5 mg, valsartan/sacubitril 50 mg twice daily, empagliflozin 10 mg, eplerenone 25 mg, and rosuvastatin 20 mg, iron supplement.

Follow-up. In a two-month follow-up, there were no significant changes noted in echocardiogram or laboratory markers, except increasing of hemoglobin up to 110 g/l and ferritin level 60 ng/ml.

At the six-month follow-up, the patient reported a general improvement in well-being. His BMI had decreased to 32.5 kg/m², BP was within normal ranges, and there were no signs of heart failure. A six-minute walking test showed a distance of 700 m. The IGF-1 slightly decreased up to 493 ng/ml.

The echocardiogram revealed positive changes, including a decrease in LV size and improvement in ejection fraction up to 52 % (Fig. 2, Table 1).

The patient subsequently underwent neurosurgery, and the pituitary adenoma was excised via transsphenoidal nasal access. No post-surgical residues were detected during a follow-up MRI of the brain conducted three months post-surgery.

Discussion

Cardiovascular disorders are a common comorbidity in patients with acromegaly, accounting for 80 % of complications and being the second leading cause of mortality after cancer [2]. Risk factors for these cardiac abnormalities in-

clude prolonged GH hypersecretion, increasing age, and a higher BMI [3]. Pathogenesis involves both direct effects of excess GH and IGF-1 on the heart muscle, as well as indirect mechanisms such as hypertension and abnormalities in glucose and lipid metabolism [4]. While GH elevation initially leads to increased contractility (positive inotropy), prolonged exposure results in negative inotropy and myocardial dysfunction [5].

Acromegalic cardiomyopathy progresses through three phases [6]:

1. Hyperkinetic stage: biventricular hypertrophy and increased myocardial contractility.
2. Diastolic dysfunction: reduction in the elasticity of the ventricular walls, leading to relaxation impairment.
3. Systolic dysfunction: ventricular dilation and reduced ejection fraction.

A prolonged delay in diagnosis is associated with significantly increased morbidity and mortality due to cardiovascular complications [7]. The presence of decompensated acromegalic cardiomyopathy, which includes heart failure with reduced ejection fraction, poses a challenge for safe surgical treatment. Our patient exhibited systolic dysfunction along with metabolic disorders, including obesity, dyslipidemia, prediabetes, and moderate microcytic iron deficiency anemia.

The GH/IGF-1 axis regulates erythropoiesis, and research shows that acromegaly patients have decreased levels of hepcidin, a protein that maintains iron homeostasis, compared to a control group [8]. This reduction in hepcidin may correlate with decreased ferritin levels, indicating a relative depletion of iron stores. Consequently, iron supplementation is essential in this clinical scenario.

Early treatment — whether surgical or pharmacological (using somatostatin analogues or pegvisomant, a GH receptor antagonist), along with heart failure management — can induce regression of ventricular hypertrophy and improve cardiac function, as evidenced by our patient's outcome [5].

Conclusions

Cardiovascular complications are the most significant concerns for patients with acromegaly, profoundly affecting their quality of life and survival. Early diagnosis is crucial to reverse the progression of cardiac complications and improve overall prognosis. Multidisciplinary team involving endocrinologists, cardiologists, and neurosurgeons is essential.

References

1. Faraj R, Diallo TH, Abdelali M, Lahjouji R, Benmessaoud FA, et al. Regression of biventricular hypertrophy in acromegalic cardiomyopathy following management of excessive growth hormone secretion. *Oxf Med Case Reports*. 2024;2024(10):omae112. doi: 10.1093/omcr/omae112.
2. Bonora T, Rigamonti E, Capoferri M, De Perna ML. Acromegalic cardiomyopathy: a neglected cause of cardiomyopathy. *Clin Ter*. 2022;173(1):31-34. doi: 10.7417/ct.2022.2387.
3. Rivera FB, Taliño MK, Ansay MF, Mangubat GF, Mahilum ML, et al. Cardiovascular effects of excess growth hormone: How real is the threat? *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(4):95. doi: 10.31083/j.rcm2404095.

4. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):251-263. doi: 10.1530/eje-21-0216.
5. Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, Pivonello R. Acromegaly and heart failure. *Heart Fail Clin.* 2019;15(3):399-408. doi: 10.1016/j.hfc.2019.03.001.
6. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):419-425. doi: 10.1002/clc.22867.
7. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. doi: 10.1530/eje-20-0019.
8. Krygier A, Szczepanek-Parulska E, Cieślewicz M, Wrotkowska E, Chanaj-Kaczmarek J, Ruchała M. Iron homeostasis and hepcidin concentration in patients with acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:788247. doi: 10.3389/fendo.2021.788247.
9. Mizera Ł, Elbaum M, Daroszewski J, Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(3):365-374. doi: 10.4183/aeb.2018.365.
- Received 20.05.2025
Revised 05.08.2025
Accepted 11.08.2025 ■

Information about author

Sofia Lypovetska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Emergency Medical Care, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: lypovetskasy@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1098-179X>

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

Липовецька С.Й.

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

Оборотність термінальної стадії акромегалічної кардіоміопатії: довгий шлях до одужання

Резюме. Актуальність. Акромегалічна кардіоміопатія — вагоме серцево-судинне ускладнення, пов'язане з акромегалією, здебільшого спричинене надмірним виробленням гормону росту аденомою гіпофіза. Клінічна картина може змінюватися від початкової безсимптомної стадії до застійної серцевої недостатності. Хворобу часто діагностують через багато років після початкових змін з боку ендокринної системи. **Клінічний випадок.** Представлено клінічний випадок у 47-річного чоловіка, який проходив планове кардіологічне обстеження. Він повідомив про задишку при фізичному навантаженні та періодичний дискомфорт у грудях протягом останніх трьох місяців. Крім того, зазначені підвищене потовиділення, втома та поступові зміни рис обличчя, а також збільшення розмірів рук і ніг за останні кілька років. У сімейному анамнезі серцево-судинних захворювань не було, але серед традиційних факторів їх ризику пацієнт мав такі, як куріння і незначна артеріальна гіпертензія впродовж останніх п'яти років. За місяць до огляду хворий відзначив схильність до артеріальної гіпотензії. При лабораторному аналізі виявлено помірну мікроцитарну залізодефіцитну анемію, дисліпідемію, предіабет, підвищений рівень гормону росту та інсуліноподібного фактора росту-1. Трансторакальна ехокардіографія продемонструвала потовщення стінки лівого шлуночка (ЛШ), розширення передсердь та зниження фракції викиду до 35 %. Також спостерігалися порушення релаксації ЛШ і легка недостатність мітрального клапана. Ці дані вказували на акромегалічну кардіоміопатію в проміжній та прогресуючій стадії, що нагадує гіпертонічну кардіоміопатію у фазі «вигорання». На магнітно-резонансній томографії (МРТ) спостерігалися потовщення черепа та лобні бугри. Лівобічне 9-мм утворення з низькою інтенсивністю

сигналу на T2-зображенні (мікроаденома) межує з медіальним дуральним відростком кавернозного синуса, що спричинило вогнищеве контурне випирання верхнього краю залози, незначні провисання дна турецького сідла та відхилення ніжки вправо. Пацієнта направили на консультацію до нейрохірурга. Через наявність серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду та помірною залізодефіцитною анемією операцію було відкладено. Чоловік отримав рекомендації щодо зміни способу життя. Йому також призначили октреотид, засоби для корекції серцевої недостатності, препарати заліза. Протягом двомісячного спостереження не відзначено суттєвих змін в ехокардіограмі чи лабораторних маркерах, окрім підвищення рівня гемоглобіну та феритину. Під час шестимісячного спостереження пацієнт повідомив про загальне поліпшення самопочуття. Артеріальний тиск перебував у межах норми, ознак серцевої недостатності не зареєстровано. Ехокардіограма виявила позитивні зміни, включаючи зменшення розміру ЛШ та поліпшення фракції викиду до 52 %. Згодом проведено нейрохірургічне втручання, і аденома гіпофіза була видалена через трансфеноїдальний доступ. Під час контрольної МРТ головного мозку через три місяці післяопераційних залишків не виявлено. **Висновки.** Серцево-судинні ускладнення є найбільш суттєвими проблемами в пацієнтів з акромегалією, що значно впливають на якість їхнього життя та виживання. Рання діагностика має вирішальне значення для оборотного розвитку серцевих ускладнень і поліпшення загального прогнозу. Необхідна багатопрофільна команда, що включає ендокринологів, кардіологів та нейрохірургів.

Ключові слова: акромегалічна кардіоміопатія; гормон росту; серцева недостатність; клінічний випадок

Сергієнко О.О., Гоцко М.Є., Сулима В.В., Сергієнко В.О.

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Артеріальна жорсткість, серцево-судинні захворювання і ризик цукрового діабету 2-го типу

Резюме. Жорсткість артерій тісно пов'язана з ключовими компонентами кардіометаболічного синдрому, який становить комплекс взаємопов'язаних серцево-судинних і метаболічних факторів ризику, включно з надмірною вагою/ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), інсулінорезистентністю (ІР)/гіперінсулінемією, дисліпідемією та іншими метаболічними порушеннями. Взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АССЗ) давно визнаний, хоча механізми, які поєднують ІР з АССЗ, залишаються недостатньо зрозумілими. Артеріальна жорсткість може виступати незалежним фактором розвитку цукрового діабету (ЦД), що не залежить від традиційних факторів ризику, як-от вік, індекс маси тіла чи рівень артеріального тиску. Взаємозв'язок між жорсткістю артерій і ризиком розвитку ЦД 2-го типу можна пояснити низкою потенційних патофізіологічних механізмів, а саме: порушення функції ендотелію здатне спричинити діастолічну дисфункцію капілярів, що може посилювати жорсткість артеріальної стінки; підвищена жорсткість артерій потенційно призводить до пошкодження мікроциркуляторного русла; може викликати функціональні ушкодження органів із низьким гідродинамічним опором, таких як підшлункова залоза, печінка, нирки і головний мозок; може бути пов'язана з прогресуванням печінкової ІР; діастолічна дисфункція або редукція капілярної мережі здатні знижувати перфузію тканин і посилювати ІР; активація процесів оксидативного стресу і хронічного запалення низької інтенсивності здатні виступати спільними патогенетичними факторами ризику як для артеріальної жорсткості, так і для діабету; генетичні фактори здатні об'єднати артеріальну жорсткість і ЦД 2-го типу у рамках спільного патофізіологічного механізму. Виявлення жорсткості артерій як предиктора ЦД 2-го типу відкриває нові перспективи для розробки стратегій профілактики діабету. Метою огляду було проведення аналізу сучасного стану проблеми взаємозв'язків між артеріальною жорсткістю, серцево-судинними захворюваннями та ризиком ЦД 2-го типу, а також аналізу нових тенденцій та напрямів майбутніх досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «артеріальна жорсткість», «серцево-судинні захворювання», «предіабет», «цукровий діабет 2-го типу». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: артеріальна жорсткість; серцево-судинні захворювання; предіабет; цукровий діабет 2-го типу; огляд літератури

Вступ

Зниження еластичності судинного дерева визнається маркером підвищеного ризику виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) і є предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень в осіб з уже верифікованими захворюваннями [1, 2]. Вимірювання жорсткості (ригідності) артерій розглядають як

необхідний тест для оцінки серцево-судинного ризику, зокрема для пацієнтів, у яких ураження органів-мішеней не верифіковано стандартними дослідженнями [3]. Зацікавленість у вивченні артеріальної жорсткості пов'язана також із тим, що підвищена ригідність артерій в осіб із фізіологічним артеріальним тиском (АТ) є фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) у майбутньо-

му [4]. Аналіз результатів визначення стану ригідності артерій не тільки дозволяє виявити початкові зміни судин, але й відображає процес ураження органів-мішеней [5, 6]. Жорсткість артерій тісно пов'язана з ключовими компонентами кардіометаболічного синдрому [7, 8], який являє собою комплекс взаємопов'язаних серцево-судинних і метаболічних факторів ризику, включно з надмірною вагою/ожирінням, АГ, інсулінорезистентністю (ІР)/гіперінсулінемією, дисліпідемією та іншими метаболічними порушеннями [9, 10].

Взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) давно визнаний, хоча механізми, які поєднують ІР з АССЗ, залишаються недостатньо зрозумілими [11, 12]. Інсулінорезистентність провокує оксидативний стрес (ОС) і хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) в інтимі артерій, що спричиняє утворення бляшок, їх нестабільність і, зрештою, розвиток клінічних проявів атеросклерозу [13, 14]. Однак роль артеріальної жорсткості (артеріосклерозу) залишається недостатньо вивченою [15]. За останнє десятиліття завдяки впровадженню зручних для використання методів оцінки артеріальної жорсткості, таких як вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі в аорті (aortic pulse wave velocity, aPWV), було переконливо доведено незалежну прогностичну значущість підвищеної жорсткості артерій у розвитку серцево-судинних подій [16, 17]. Крім того, згідно з результатами низки досліджень, артеріальна жорсткість може виступати незалежним фактором ризику виникнення діабету, що не залежить від традиційних ризиків, таких як вік, індекс маси тіла, споживання алкоголю чи рівень артеріального тиску [18, 19].

У межах низки епідеміологічних досліджень проведено аналіз ролі артеріальної жорсткості як посередника у цьому зв'язку, що дозволило поглибити розуміння процесів, які сприяють серцево-судинним подіям за умов ІР [20–22]. Аналіз, проведений на основі даних масштабної когорти учасників дослідження Kailuan Study, виявив, що артеріальна жорсткість, виміряна за кісточно-плечовою швидкістю поширення пульсової хвилі (brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV), частково опосередковує кореляцію між ІР та АССЗ [23]. Зокрема, було встановлено, що 11,1 % загального ефекту ІР (визначеної за тригліцеридно-глюкозним індексом) на розвиток АССЗ опосередковується артеріальною жорсткістю. При цьому цей вплив був більш вираженим у випадку ішемічного інсульту (14 %) порівняно з хронічним коронарним синдромом (6,58 %). Аналогічні результати спостерігалися при використанні альтернативних показників ІР, зокрема індексу НОМА (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance). Ці висновки свідчать про важливість, але недооціненість взаємозв'язку між метаболічними порушеннями та процесами судинного старіння, зокрема їхнього внеску в розвиток серцево-судинних подій [17].

Метою огляду було проведення аналізу сучасного стану проблеми особливостей взаємозв'язків між артеріальною жорсткістю, серцево-судинними захворюваннями і ризиком цукрового діабету 2-го типу, а також аналізу нових тенденцій та напрямів майбутніх досліджень.

Поняття про артеріальну жорсткість

Жорсткість артерій — це поняття, яке стосується зниженої здатності артерій ефективно розширюватися і звужуватися у відповідь на зміни артеріального тиску. Ця фізіологічна властивість має ключове значення для здоров'я серцево-судинної системи [24, 25]. У фізіологічному стані артерії характеризуються еластичністю, що дозволяє їм розтягуватися під час систоли, приймаючи об'єм крові, що надходить від серця, і скорочуватися під час діастолі, забезпечуючи постійний кровообіг [26]. Проте з віком або внаслідок впливу певних патологічних станів, як-от АГ, ХЗНІ чи АССЗ, еластичність артерій може зменшуватися, а їхні стінки стають жорсткішими [27, 28]. Це пояснюється структурними змінами, зокрема збільшенням вмісту колагенових волокон та зниженням кількості еластину в стінках судин [29, 30]. Як наслідок, здатність артерій адаптуватися до пульсуючого потоку крові знижується, що провокує підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) і зменшення діастолічного АТ (ДАТ) [26].

Артеріальна жорсткість — це не лише невинний наслідок процесів старіння, але й суттєвий патофізіологічний фактор, який сприяє виникненню ССЗ і супутніх ускладнень. Зниження еластичності артеріальної стінки призводить до підвищення функціонального навантаження на серце, яке вимушене працювати інтенсивніше для забезпечення адекватного кровообігу. Така динаміка з часом несприятливо позначається на структурно-функціональній інтеграції серцевого м'яза, що може спричинити негативні кардіоваскулярні наслідки [31]. При збільшенні жорсткості артерій пульсуюча енергія кровотоку не буферизується належним чином, що призводить до посиленого впливу на органи-мішені. Такий механізм підвищує ризик ураження внутрішніх органів, зокрема нирок, головного мозку та серця, через постійне механічне навантаження. Крім того, зростання жорсткості артерій тісно пов'язане із підвищенням АТ, що потенціює розвиток АГ — провідного фактора ризику інсульту, хронічного коронарного синдрому та хронічної серцевої недостатності [32]. Результати багатьох робіт підтвердили роль артеріальної жорсткості як сильного прогностичного індикатора майбутніх кардіоваскулярних подій, не залежного від традиційних факторів ризику [33].

Значення жорсткості артерій як маркера оцінки стану серцево-судинної системи поступово зростає у сучасній клінічній практиці, надаючи змогу розширити діагностичні та превентивні можливості кардіології [34].

Методи оцінки стану артеріальної жорсткості

Існує чимало методів для оцінки артеріальної жорсткості, серед яких швидкість поширення пульсової хвилі (pulse wave velocity, PWV) є найбільш поширеним і валідованим. PWV визначає, з якою швидкістю артеріальний пульс проходить через артеріальну систему: що швидше поширюється хвиля, то вищою є жорсткість артерій. Основними показниками цього методу є каротидно-феморальна швидкість пульсової хвилі (cfPWV) та баPWV [35]. Завдяки фокусуванню на еластичній

ділянці між сонною і стегною артеріями *cfPWV* вважається золотим стандартом для неінвазивного вимірювання жорсткості артерій, що підтверджується значною кількістю клінічних даних [36, 37].

Визначення *baPWV* опрацьовано у Японії та найчастіше використовується серед азійського населення. Оскільки *baPWV* охоплює також м'язові артерії між передпліччям і гомілковостопним суглобом, вважають, що цей показник недостатньо відображає еластичні компоненти артеріальної жорсткості. Незважаючи на це, дослідження засвідчили хорошу кореляцію між *cfPWV* та *baPWV*, а також їх узгодженість із результатами інвазивних методів вимірювання [25]. Прогностична цінність *baPWV* була підтверджена в численних клінічних дослідженнях [16, 38]. Водночас *cfPWV* має певні недоліки: процедура може викликати дискомфорт через необхідність точного визначення розташування сонної чи стегнової артерії, а також потребує участі кваліфікованих фахівців. Зі свого боку, *baPWV* є простішим і зручнішим методом: для його виконання достатньо накласти манжети для вимірювання тиску на кінцівки. Це робить *baPWV* оптимальним вибором для масових скринінгів, які охоплюють широкі групи населення [16]. Що стосується діагностичних критеріїв, то для *cfPWV* значення ≥ 10 м/с вважається показником високого ризику [26]. Для *baPWV* значення < 14 м/с відповідає низькому ризику, ≥ 14 та < 18 м/с — помірному ризику, ≥ 18 м/с — високому ризику [16].

Артеріальний тиск, співвідношення тиску й об'єму (arterial pressure — volume index, API) та пульсовий індекс артеріальної швидкості (arterial velocity pulse index, AVI) є осцилометричними індексами жорсткості артерій. Порівняно зі звичайними індексами вони потребують коротшого часу вимірювання та простіших в експлуатації вимірювальних пристроїв. Такі переваги роблять використання цих індексів придатним для широкої клінічної практики та скринінгу великих груп населення [39]. У своєму дослідженні 2023 року L. Jin et al. провели аналіз показників AVI, а також оцінку ризику ССЗ за допомогою Фремінгемської шкали ризику для прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень (Framingham Risk Score (FRS) for Hard Coronary Heart Disease) та проекту, спрямованого на прогнозування АССЗ у Китаї (Prediction for ASCVD Risk in China, China-PAR project (China-PAR)). Дослідження охопило велику вибірку жінок, взаємозв'язок між AVI та зазначеними ризиками оцінювався за допомогою методу лінійної регресії та моделі кубічного сплайну. Результати продемонстрували значну позитивну кореляцію між AVI та показниками FRS і China-PAR незалежно від вікових груп, рівнів АТ чи ІМТ. Зокрема, AVI виявився більш важливим фактором у прогнозуванні серцево-судинного ризику за шкалою FRS порівняно з традиційними показниками [40].

Патофізіологія артеріальної жорсткості

Артеріальна ригідність характеризується зниженою здатністю артеріальної стінки адаптуватися до змін тиску шляхом розширення або звуження. Цей феномен набуває особливого значення з віком, а також за наяв-

ності певних патологічних станів, через прогресуючі структурні зміни у тканинах артеріальної стінки. Медія як ключовий компонент артерії переважно містить гладком'язові клітини та еластин, який забезпечує еластичність судини. Проте з часом відбувається поступове зниження концентрації еластину і збільшення кількості колагенових волокон, що сприяє розвитку ригідності артерій. Додатково кальцифікація артеріальної стінки, яка часто супроводжує ці процеси, також є фактором, що збільшує її жорсткість [16, 41]. Ендотелій виконує функцію регуляції судинного тону, зокрема через секрецію біологічно активних речовин, а саме оксиду азоту (nitric oxide, NO), що сприяє вазодилатації [42]. Однак з віком або за наявності патологічних станів може виникати ендотеліальна дисфункція, яка характеризується значним зниженням синтезу оксиду азоту та зростанням продукування судинозвужувальних агентів, що, у свою чергу, сприяють підвищенню артеріальної жорсткості [43]. ХЗНІ та ОС розглядаються як фундаментальні фактори патофізіологічних змін, що ведуть до прогресування артеріальної жорсткості [44, 45]. Зазвичай при патофізіологічних станах, які супроводжуються збільшенням жорсткості артерій, таких як АГ та цукровий діабет (ЦД), спостерігається підвищений рівень маркерів ХЗНІ та ОС [46, 47]. У свою чергу, підвищена артеріальна жорсткість спричиняє збільшення САТ і пульсового артеріального тиску (pulse pressure, PP), що є ключовими факторами розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та серцево-судинних ускладнень [16].

Патофізіологія артеріальної жорсткості при цукровому діабеті 2-го типу

Патогенез ЦД 2-го типу характеризується розвитком ІР та компенсаторної гіперінсулінемії, які супроводжуються порушенням функції β -клітин підшлункової залози, що може призвести до гіперглікемії [48]. Ключові органи — підшлункова залоза, печінка та скелетні м'язи — відіграють критичну роль у підтримці глікемічного гомеостазу [49, 50]. Хоча механізми, які забезпечують зв'язок між артеріальною жорсткістю і ризиком розвитку ЦД 2-го типу, залишаються недостатньо вивченими, запропоновано кілька концептуальних механізмів. Зокрема, підвищений PP, зумовлений ригідністю артерій, може сприяти дисфункції ендотелію [51, 52]. Ендотеліальна дисфункція разом із порушенням ендотеліальної вазодилатації має потенціал посилювати ІР через ускладнення транспортування глюкози до ключових органів-мішеней, таких як підшлункова залоза, печінка та скелетні м'язи, випереджаючи розвиток діабету [53, 54].

Артеріальна ригідність також може спричиняти порушення діастолічної функції лівого шлуночка, що стає причиною пошкодження органів з низьким ступенем опору, серед яких особливе значення має підшлункова залоза [18, 55]. Зокрема, зменшення притоку крові, змінений стан мікросудинних структур у її острівцях здатні негативно впливати на ендокринну функцію, сприяючи нерегульованій секреції гормонів [56, 57]. Попри те, що основним патогенетичним фактором ЦД

2-го типу є ІР, недостатність секреції інсуліну та дисбаланс співвідношення інсуліну та глюкагону, спричинені ушкодженнями судин дрібного калібру, також відіграють вирішальну роль в патогенезі захворювання [58, 59]. Мікросудинна дисфункція у поєднанні із ремоделюванням скелетної мускулатури здатна сприяти розвитку ІР [60, 61]. Крім того, зміни мікросудинної архітектури разом із артеріальною жорсткістю можуть порушувати інсулін-опосередковану перфузію тканин та метаболізм глюкози [62, 63].

У контексті патофізіології печінки значний вплив має низькорезистентна гемодинаміка печінкових артерій, які забезпечують приблизно третину кровопостачання цього органу. Ригідність артерій може впливати на буферні гемодинамічні реакції печінки, необхідні для підтримки метаболічного балансу [58, 64]. Крім того, повідомляється про асоціацію між артеріальною жорсткістю та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки — патологією, тісно пов'язаною з ЦД 2-го типу і поширеною серед осіб із цим захворюванням [19, 65].

Артеріальна жорсткість як фактор ризику цукрового діабету

Інсулінорезистентність є ключовим фактором патофізіологічних змін, які впливають на ендотеліальні клітини та ускладнюють перебіг атеросклерозу [66, 67]. Крім того, атеросклеротичне пошкодження мікросудин здатне негативно впливати на функціонування підшлункової залози, сприяючи розвитку ІР [68]. Ця взаємодія формує замкнуте коло, яке організм може тимчасово компенсувати в межах допустимого фізіологічного діапазону [69]. Однак у разі перевищення зазначених меж система стабілізації порушується. Наслідки пошкоджень мікросудин мають потенціал до значного прогресування після досягнення критичної точки, що додатково посилює ІР [70]. Дані цих досліджень узгоджуються з попередніми результатами, що спостерігалася кореляція між підвищеною жорсткістю артеріальних стінок і погіршенням глікемічної регуляції [71, 72].

Інсулінорезистентність може бути однією з ключових причин розвитку предіабету та передвісником ЦД 2-го типу, який має спільні генетичні та метаболічні передумови з атеросклеротичними ураженнями судин [73]. Інсулінорезистентність також є добре відомим фактором, що опосередковує зв'язок між підвищеною жорсткістю артеріальних стінок і предіабетичним станом [74]. Попередні дослідження підтвердили асоціацію між маркерами артеріальної жорсткості, такими як концентрація ліпідів і рівень глюкози в крові, та розвитком предіабету [18, 75].

Вивчення взаємозв'язку між АРІ — показником жорсткості артерій — і предіабетом може забезпечити глибше розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі цих патологічних станів та їхнього спільного впливу. Основним механізмом, особливо для цереброваскулярних подій, є вищий РР при більш жорстких артеріях, що призводить до передачі більшої пульсаційної енергії в дрібні артерії та артеріоли головного мозку з несприятливими наслідками в довгостроковій

перспективі [16]. Що стосується несприятливих серцевих подій, показано, що для кожного етапу прогресування атеросклерозу (утворення бляшок, ріст, розрив, стабільна і нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда) більш високе пульсуюче механічне навантаження на артеріальну стінку відіграє дозвільну роль [25]. Отримані результати є важливим нагадуванням про артеріосклероз, який пов'язаний з ІР [17, 20].

Пульсовий АТ вважається важливим предиктором ССЗ [76]. Проте його використання як оціночного показника має два суттєвих недоліки. По-перше, РР може істотно змінюватися в однієї і тієї ж людини з часом. По-друге, він є плаваючим параметром, оскільки не пов'язаний із абсолютним рівнем артеріального тиску [77]. Для подолання цих обмежень було запропоновано визначати співвідношення РР і САТ, яке отримало назву «індекс пульсового тиску» (pulse pressure index, PPI). Індекс пульсового тиску може усунути зазначені недоліки РР і стати корисним інструментом для клінічної оцінки серцево-судинних ризиків [78]. У дослідженні Y. Pan et al. (2024) проведено ретроспективний когортний аналіз, метою якого було встановити особливості взаємозв'язку між PPI і ризиком розвитку предіабету. В аналізі взяли участь 183 517 дорослих жителів Китаю віком понад 20 років, які пройшли медичну оцінку в рамках Rich Healthcare Group у період між 2010 і 2016 роками. Для оцінки зв'язку між цим показником і ризиком предіабету використовували регресійне моделювання пропорційних ризиків Кокса. За середній період спостереження, який тривав три роки, нові випадки предіабету були зафіксовані у 20 607 осіб (11,23 %). Результати багатовимірної регресійної аналізу показали, що PPI є незалежним фактором ризику предіабету. Зокрема, кожне підвищення індексу на 1 % асоціювалося зі збільшенням ризику предіабету на 0,6 % [відношення ризиків (hazard ratio, HR): 1,006; 95% довірчий інтервал (confidence interval, CI): 1,004—1,008; $p < 0,001$]. Водночас даний зв'язок був несуттєвим при значеннях $PPI \leq 37,41$ %, проте різко посилювався при перевищенні цього порогу (HR: 1,013; 95% CI: 1,005—1,021; $p = 0,0029$). Загалом аналіз показав позитивний нелінійний зв'язок між PPI та ризиком розвитку предіабету у майбутньому [70]. Результати цього великого ретроспективного когортного дослідження в популяції Східної Азії узгоджуються з наявними літературними даними, які висвітлюють шлях від жорсткості артерій до ІР і, як наслідок, до предіабету [74].

Метааналіз, здійснений Y. Zhang et al. (2025), був спрямований на оцінку взаємозв'язку між станом предіабету та ризиком розвитку захворювань периферичних артерій (ЗПА). У рамках дослідження проаналізовано дані восьми когортних робіт, які охоплювали 90 133 учасників. Результати об'єднаного аналізу показали, що пацієнти з предіабетом мають значно вищий ризик виникнення ЗПА порівняно з особами з нормоглікемією (відносний ризик (relative risk, RR) = 1,27; 95% CI: 1,13—1,42; $p < 0,001$; $I^2 = 55$ %). Поділ на підгрупи у межах аналізу продемонстрував, що цей взаємозв'язок є найсильнішим серед осіб із предіабетом, визначеним на основі помірного підвищення рівня HbA1c, у порівнян-

ні з предіабетом, діагностованим на підставі порушення глікемії натще або на підставі порушення толерантності до глюкози. Додатковий аналіз виявив, що взаємозв'язок між предіабетом та ЗПА є більш чітко вираженим у дослідженнях, де повідомляється про клінічно діагностовані ЗПА, порівняно з випробуваннями, які включали безсимптомні варіанти ЗПА. Таким чином, висновки метааналізу вказують на статистично значущий взаємозв'язок між станом предіабету та підвищеним ризиком розвитку ЗПА у загальній популяції [79].

У дослідженні, проведеному М. Wang et al. у 2022 році, проаналізовано можливі взаємозв'язки між індексом жорсткості артеріальної стінки (pulse wave arterial stiffness index, ASI), PP та ризиком розвитку ЦД 2-го типу. У рамках роботи додатково оцінювався вплив генетичної схильності на ці параметри. Для аналізу було використано дані Біобанку Сполученого Королівства (UK Biobank, UKBB), а до вибірки включили 152 611 осіб, які не мали попереднього діагнозу ЦД 2-го типу або серцево-судинних захворювань. Спостереження проводили протягом 9,5 року. Під час базового візиту всім учасникам виміряли ASI та PP, а генетичний ризик (genetic risk score, GRS) розвитку ЦД 2-го типу оцінювався на основі 37 одонуклеотидних поліморфізмів. Результати показали, що значення ASI мали дозозалежний зв'язок з підвищеним ризиком виникнення ЦД 2-го типу. Водночас асоціація між PP і діабетом виявилася нелінійною. Додатково було встановлено, що взаємозв'язок між ASI та ризиком ЦД 2-го типу частково посилювався при високій генетичній схильності до цього захворювання [80].

Метою роботи J. Gagliardino et al. (2021) стало вивчення показників cPWV у пацієнтів із предіабетом. Дослідження охоплювало 208 осіб із показниками фінської шкали ризику діабету (Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISC) ≥ 13 . Учасники були розподілені на групи з нормальною толерантністю до глюкози та предіабетом, а також на підгрупи залежно від наявності або відсутності IP, яка оцінювалася за співвідношенням показників вмісту тригліцеридів до холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Результати продемонстрували, що швидкість cPWV була істотно вищою саме у тих пацієнтів, які мали повну картину метаболічного синдрому. Таким чином, в осіб із предіабетом, асоційованим з клінічними та метаболічними показниками метаболічного синдрому, спостерігалися чіткі ознаки підвищеної жорсткості артерій, зокрема значно підвищена швидкість cPWV, що може бути важливим маркером судинних змін у даній когорті пацієнтів [81]. R. Vasani et al. (2022) провели оцінку результатів вимірювання cPWV в учасників Фремінгемського дослідження серця (Framingham Heart Study, FHS) впродовж медіанного терміну спостереження, що тривав 15 років. У процесі дослідження у частини учасників були зафіксовані випадки розвитку кардіоренальних захворювань, деменції та інших патологій. У багатофакторних моделях з урахуванням низки параметрів встановлено, що кожне збільшення стандартного відхилення (standard deviation, SD) показників cPWV було пов'язане з підвищеним ризиком виникнення діабету (HR 1,32 [95% CI 1,11–1,58]),

АГ (HR 1,32 [95% CI 1,21–1,44]) та деменції (HR 1,27 [95% CI 1,06–1,53]) [82].

Дослідження J.V. Cohen et al. (2022) було спрямоване на оцінку зв'язку між жорсткістю великих артерій і ризиком виникнення ЦД 2-го типу. Для цього автори використали проспективно зібрані відомості фенотипових показників cF-PWV та дані UKBB. У рамках FHS було досліджено 5676 учасників без діабету, у яких провели вимірювання cF-PWV, PP, а також центрального АТ (central aortic pressure, CAP). Дані спостережень FHS протягом семирічного періоду показали, що cF-PWV і CAP мають значний зв'язок із підвищеним ризиком вперше діагностованого цукрового діабету. Для cF-PWV скоригований HR становив 1,36 [95% CI 1,03–1,76]; $p = 0,030$, а для CAP — 1,26 [95% CI 1,08–1,48]. Окрім того, у рамках аналізу даних UKBB, проведеного методом двовибіркової менделівської рандомізації, був виявлений зв'язок між генетично зумовленим PP і ЦД 2-го типу незалежно від показників середнього АТ. Результати UKBB продемонстрували, що генетично зумовлений PP незалежно від параметрів середнього АТ був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу (скориговане HR — 1,16 [95% CI 1,00–1,35]). Таким чином, підвищена жорсткість артерій асоціюється з вищим ризиком розвитку ЦД 2-го типу. На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що жорсткість великих артерій може відігравати важливу роль у гомеостазі глюкози, а також вважатися важливим маркером ризику розвитку діабету в майбутньому [83].

На основі вторинного аналізу когортного випробування, проведеного Китайською групою охорони здоров'я (Chinese Rich Health Care Group's cohort study), 211 809 учасників були включені в дослідження і розподілені на групи на основі квантилів розрахункової швидкості пульсової хвилі (estimated pulse wave velocity, ePWV). Протягом середнього періоду спостереження, який становив 3,12 року, у 3000 чоловіків (1,41 %) і 1173 жінок (0,55 %) було діагностовано вперше виявлений ЦД. Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса продемонстрували, що ePWV є незалежним предиктором виникнення нового випадку діабету (RR 1,233; 95% CI 1,198–1,269; $p < 0,001$). Отже, підвищена ePWV незалежно асоціюється із зростанням ризику розвитку діабету і може слугувати надійним індикатором раннього ризику захворювання [84].

Результати проспективних досліджень показали, що вихідний рівень baPWV має незалежний зв'язок із розвитком ЦД 2-го типу як у загальній популяції [85, 86], так і серед пацієнтів із АГ [87]. Це свідчить про важливу роль артеріальної жорсткості у виникненні та прогресуванні ЦД 2-го типу. Водночас механізми, що пояснюють взаємозв'язок між артеріальною жорсткістю і ЦД 2-го типу та його мікросудинними ускладненнями, залишаються до кінця не зрозумілими. Серед запропонованих патогенетичних механізмів виділяють ендотеліальну дисфункцію, ХЗНІ, посилення ОС та накопичення активних форм кисню. Ці фактори можуть бути спільними ланками, які пов'язують артеріальну жорсткість із прогресуванням ЦД 2-го типу і розвитком його мікросудинних ускладнень [87, 88].

Метою проспективного когортного дослідження, проведеного Y.M. Lou et al. у 2020 році, було визначення асоціації між базовими показниками baPWV і ризиком вперше виявленого ЦД 2-го типу серед когорти з 6122 дорослих осіб, які проходили регулярні профілактичні огляди з періодичністю раз на рік або два роки протягом 17 років. Для оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу залежно від тертилів baPWV автори застосували регресійний аналіз пропорційних ризиків за методом Кокса. У ході дослідження було виявлено, що ризик розвитку ЦД 2-го типу поступово підвищувався у всіх групах тертилів baPWV до рівня 1400 см/с, після чого стабілізувався на плато. Аналіз підгруп засвідчив значно більший рівень ризику серед респондентів молодше 65 років та осіб, які палять. Отримані дані вказують на те, що показник baPWV має потенціал як незалежний і ефективний предиктор ризику розвитку ЦД 2-го типу при його значеннях у межах від 1000 до 1400 см/с [85].

Проспективне когортне дослідження Kailuan, що охопило 11 156 учасників, було спрямоване на оцінку ризику розвитку ЦД протягом середнього періоду спостереження у 6,16 року залежно від стану судинної функції. Учасники були розділені на чотири групи: особи із фізіологічною функцією судин (нормотензія з фізіологічними показниками артеріальної жорсткості), нормотензією з підвищеною жорсткістю артерій, АГ з фізіологічними показниками артеріальної жорсткості та АГ з підвищеною артеріальною жорсткістю. Ступінь вираженості артеріальної жорсткості визначали згідно з показниками baPWV. За час спостереження діабет було діагностовано у 768 учасників. Найвищий ризик розвитку діабету виявлено в групі АГ з підвищеною артеріальною жорсткістю (baPWV $\geq$ 1400 см/с), де HR становило 2,42 [95% CI 1,93–3,03]. Другий за рівнем ризику показник зафіксовано у групі нормотензії з підвищеною артеріальною жорсткістю (HR 2,11 [(95% CI 1,68–2,66)]. Найнижчий ризик розвитку діабету був зареєстрований серед учасників із АГ та фізіологічними показниками артеріальної жорсткості. Результати дослідження демонструють, що ЦД тісно пов'язаний не лише з АГ, але й з підвищеною ригідністю артерій. Водночас артеріальна жорсткість виявилася більш інформативною прогностичною ознакою порівняно з самим фактом АГ щодо прогнозування діабету [23].

Результати когортного дослідження за участю 14 159 дорослих осіб без діагностованих ЦД, ССЗ, цереброваскулярних чи хронічних захворювань нирок показали, що артеріальна жорсткість може бути незалежним фактором ризику розвитку діабету навіть незалежно від традиційних факторів ризику. Аналіз часових рядів baPWV та рівня глюкози в крові натще, які багаторазово вимірювалися в період із 2010 до 2015 року, свідчить, що порушення артеріальної жорсткості може передувати змінам рівня глюкози в крові натще, а не навпаки. Особливо помітно, що вихідний показник baPWV мав значущу асоціацію зі зростанням препрандіальної глікемії: стандартизований коефіцієнт регресії β становив 0,09 [(95% CI 0,05–0,10)]. При цьому вплив вихідного рівня глюкози натще на значення baPWV не був статистично значущим. Дослідження також встановило,

що протягом середнього періоду спостереження 3,72 року ризик розвитку діабету у пацієнтів із підвищеним baPWV ($\geq$ 18 м/с) був більш ніж удвічі вищим порівняно з пацієнтами, які мали baPWV < 14 м/с. Таким чином, результати свідчать, що артеріальна жорсткість, визначена через показник baPWV, асоціюється з ризиком розвитку ЦД і передуює появі змін препрандіальної глікемії [18].

Результати низки досліджень показали, що baPWV тісно пов'язана з хронічними ускладненнями діабету. Артеріосклероз визначається як один із ключових факторів, що сприяють прогресуванню хронічної хвороби нирок (ХХН) [89, 90]. У зв'язку з цим деякі дослідники запропонували використовувати baPWV як перспективний метод для раннього виявлення діабетичної ХХН [21]. Окрім цього, встановлено, що жорсткість аорти, виміряна за допомогою cfPWV, має суттєвий зв'язок з діабетичною периферичною нейропатією [91, 92]. cfPWV також є маркером атеросклерозу, пов'язаним із факторами ризику ССЗ і клінічними наслідками на рівні, порівнянному з baPWV [93]. Навіть після поправки на низку традиційних факторів ризику розвитку діабетичної периферичної нейропатії, таких як рівень HbA1c, тривалість діабету, АГ, дисліпідемія, зріст, а також мікросудинні ускладнення (ретинопатія та діабетична ХХН), цей взаємозв'язок залишався статистично значущим [94].

Метою ретроспективного дослідження, проведеного J. Wu et al. у 2024 році, було визначення факторів ризику розвитку жорсткості артерій у 316 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не мали діагностованих макросудинних захворювань. Рівень жорсткості артерій оцінювали за допомогою показників baPWV. Згідно з отриманими результатами у 90 пацієнтів (28,5 %) показники baPWV перевищували 1800 см/с. Аналіз виявив статистично значущу позитивну кореляцію показника baPWV із САТ і ДАТ, співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі, співвідношенням нейтрофілів і лімфоцитів (neutrophil lymphocyte ratio, NLR), а також площею вісцерального жиру. Множинний лінійний регресійний аналіз підтвердив, що САТ, співвідношення альбумін/креатинін, рівень співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів та площа вісцерального жиру є значущими незалежними предикторами для baPWV. Таким чином, зниження еластичності артерій виявилось поширеним серед пацієнтів із ЦД 2-го типу без макросудинних уражень. Факторами ризику ранньої жорсткості артерій були підвищений АТ, мікроангіопатія, ХЗНІ та надмірне накопичення вісцерального жиру [95]. У дослідженні Y. Pei et al. (2023) було проаналізовано взаємозв'язок між рівнем baPWV і розвитком мікросудинних ускладнень у 322 пацієнтів із ЦД 2-го типу протягом чотирьох років спостереження. Для виявлення залежності між різними показниками та відхиленням baPWV від норми використовували логістичну регресійну модель. Результати дослідження засвідчили, що пацієнти з показниками baPWV $\geq$ референтних значень відсікання мали вищий рівень САТ і ДАТ, довший анамнез захворювання, підвищені концентрації глюкози натще, азоту сечовини та сечової кислоти в крові. Крім

того, було зафіксовано значуще збільшення baPWV у пацієнтів із діабетичною периферичною нейропатією та діабетичною ХХН. Мультивимірний логістичний регресійний аналіз підтвердив незалежну і позитивну асоціацію між рівнем baPWV та низкою факторів: ДАТ [(співвідношення шансів (odds ratio, OR) 1,039; 95% CI 1,010–1,068; $p = 0,008$)], тривалістю захворювання (OR 1,059; 95% CI 1,017–1,103; $p = 0,006$), рівнем глюкози натще (OR 1,104; 95% CI 1,025–1,188; $p = 0,009$) і концентрацією азоту сечовини (OR 1,128; 95% CI 1,001–1,270; $p = 0,048$). Таким чином, baPWV є показником із тісним зв'язком із мікросудинними ускладненнями при ЦД 2-го типу. До незалежних факторів, пов'язаних із рівнем baPWV , належать САТ, тривалість захворювання, рівень глюкози натще та концентрація азоту сечовини в крові [94].

Метою проспективного дослідження, проведеного серед 16 454 осіб без діагностованого ЦД із когорти Кайлуан (Kailuan), Китай, було вивчення довгострокових траєкторій рівня глюкози в крові натще та аналіз їх взаємозв'язку з ризиком розвитку артеріальної жорсткості. У результаті дослідження було ідентифіковано п'ять різних моделей траєкторій, які класифікувалися відповідно до їхнього діапазону та змін протягом п'ятирічного періоду спостереження: підвищено-стабільна траєкторія (5,0 % учасників), підвищено-знижувальна (6,6 %), помірно-підвищувальна (10,9 %), помірно-стабільна (59,3 %) та низько-стабільна траєкторія (18,2 %). Проведений аналіз, скоригований з урахуванням потенційних факторів, продемонстрував, що особи з підвищено-стабільною траєкторією мали середній рівень baPWV на 42,6 см/с вищий та на 37 % підвищений ризик артеріальної жорсткості. У свою чергу, особи з помірно-підвищувальним патерном мали на 19,6 см/с вищий рівень baPWV та на 17 % більший ризик артеріальної жорсткості порівняно з учасниками із помірно-стабільною картиною. Водночас для груп із підвищено-знижувальною та низько-стабільною траєкторіями не було виявлено статистично значущих асоціацій із показниками артеріальної жорсткості. Крім того, кумулятивне середнє значення глюкози в крові натще, її варіабельність та підвищений рівень впродовж періоду спостереження були вірогідно пов'язані зі збільшеним ризиком артеріальної жорсткості. Таким чином, отримані дані свідчать про вагомий взаємозв'язок між дискретними траєкторіями рівня глюкози в крові натще та ризиком розвитку артеріальної жорсткості в осіб без діагностованого цукрового діабету [20]. Протягом шести років дослідження близько 7 % його учасників захворіли на ЦД 2-го типу. Виявлено, що ризик виникнення діабету у людей з підвищеною жорсткістю артерій та АГ був на 142 % більшим, ніж в осіб з фізіологічними показниками АТ та жорсткості. Водночас навіть за нормального АТ, але зі збільшеною жорсткістю артерій ризик розвитку діабету підвищувався на 111 %. Найменше збільшення ризику — на 48 % — спостерігалось серед осіб із АГ, проте нормальною жорсткістю артерій. Це переконливий доказ того, що підвищена жорсткість артерій є кращим предиктором ЦД 2-го типу, ніж високі показники артеріального тиску [20, 95].

Висновки

Жорсткість артерій є важливим фактором, що впливає не лише на розвиток артеріальної гіпертензії, але й на виникнення діабету [83]. Патолофізіологічним поясненням цього феномену може бути підвищена чутливість β -клітин підшлункової залози до зниження еластичності артерій і, відповідно, збільшення жорсткості судинної стінки [58]. З погляду профілактичної кардіології ці висновки акцентують увагу на необхідності раннього втручання, спрямованого як на поліпшення метаболізму, так і на підтримання здоров'я артерій [22, 87]. Отже, жорсткість артерій є не лише маркером здоров'я судин, а й ключовим елементом кардіометаболічного континууму, який робить вагомий внесок у розуміння взаємозв'язку між ІР та АССЗ [17].

Виявлений взаємозв'язок між жорсткістю артерій і ризиком розвитку діабету можна пояснити низкою потенційних патолофізіологічних механізмів. По-перше, порушення функції ендотелію здатне спричинити діастолічну дисфункцію капілярів, що може посилювати жорсткість артеріальної стінки [54]. Водночас підвищена жорсткість артерій потенційно призводить до пошкодження мікроциркуляторного русла [96]. По-друге, артеріальна жорсткість може викликати функціональні ушкодження органів із низьким гідродинамічним опором, таких як підшлункова залоза, печінка, нирки і головний мозок [83, 97]. Жорсткість артерій може бути пов'язана з прогресуванням печінкової ІР, що сприяє порушенням вуглеводного обміну та розвитку діабету [58]. На противагу цьому підшлункова залоза має більший кровотік і менший опір. Таким чином, жорсткість артерій може також спричинити пошкодження підшлункової залози [18]. По-третє, діастолічна дисфункція або редукція капілярної мережі здатні знижувати перфузію тканин, посилювати ІР та, як повідомляється, корелювали із підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності [10, 98]. По-четверте, підвищений ОС і ХЗНІ можуть виступати спільними патогенетичними факторами ризику як для артеріальної жорсткості, так і для діабету [99, 100]. Нарешті, генетичні фактори здатні об'єднати артеріальну жорсткість і ЦД 2-го типу у рамках спільного патолофізіологічного механізму [19]. Зокрема, дослідження на основі менделівської рандомізації демонструє наявність генетично детермінованого зв'язку між зниженою інсуліновою секрецією та артеріальною жорсткістю, що додатково підтверджує взаємозалежність цих патолофізіологічних порушень [18, 101].

Жорсткість великих артерій може відігравати важливу роль у гомеостазі глюкози, а також вважатися важливим маркером ризику розвитку діабету в майбутньому [83]. Жорсткість артерій є цілком логічною ланкою в патолофізіології ЦД 2-го типу, а АГ може мати безліч причин, жодна з яких не обов'язково пов'язана з ІР [16, 89]. Той факт, що жорсткість артерій виявилася кращим предиктором ЦД 2-го типу, ніж АТ, відкриває нові підходи до розуміння та формування майбутніх стратегій профілактики діабету.

У процесі дослідження складних кардіометаболічних взаємодій стає все очевиднішим, що фокусування уваги на пошуку шляхів і методів зменшення жорстко-

сті артерій і уповільнення старіння судин може бути перспективним у профілактиці та лікуванні АССЗ [17]. Розвиток персоналізованої медицини та прецизійної кардіології створює можливості для розробки індивідуальних видів терапії, які спрямовані як на поліпшення метаболічної стійкості організму, так і на збільшення еластичності судин.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (номер держреєстрації 0120U002142).

Внесок авторів. Сергієнко О.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Гоцько М.Є. — написання тексту, редагування; Сулима В.В. — аналіз літератури, редагування; Сергієнко В.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Triantafyllidis K, Thiele LE, Cavagna L, et al. Arterial stiffness as a surrogate marker of cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with arthritides and connective tissue diseases: A literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 26;13(11):1870. doi: 10.3390/diagnostics13111870.
2. Fularski P, Czarnik W, Dąbek B, et al. Broader perspective on atherosclerosis-selected risk factors, biomarkers, and therapeutic approach. *Int J Mol Sci*. 2024 May 10;25(10):5212. doi: 10.3390/ijms25105212.
3. Partialidou S, Patoulidis D, Pantekidis I, et al. The cross-talk between arterial stiffness and microvascular complications in diabetes mellitus: A systematic review of the literature. *J Diabetes Metab Disord*. 2025 Jun 9;24(2):144. doi: 10.1007/s40200-025-01647-z.
4. Lim WH, Kim HL, Joh HS, et al. The prognostic value of arterial stiffness according to socioeconomic status. *J Clin Med*. 2023 Nov 6;12(21):6943. doi: 10.3390/jcm12216943.
5. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
6. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB, Serhiyenko LM. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022;6:11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
7. Neves JS, Newman C, Bostrom JA, et al. Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Aug;190:109980. doi: 10.1016/j.diabetes.2022.109980.
8. Romeo S, Vidal-Puig A, Husain M, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus. Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2025 May 7;ehaf314. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf314.
9. Solomon A, Negrea MO, Cipăian CR, et al. Interactions between metabolic syndrome, MASLD, and arterial stiffening: A single-center cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*. 2023 Oct 9;11(19):2696. doi: 10.3390/healthcare11192696.
10. Horton WB, Love KM, Gregory JM, et al. Metabolic and vascular insulin resistance: partners in the pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2025 Jun 1;328(6):H1218-H1236. doi: 10.1152/ajpheart.00826.2024.
11. Hill MA, Yang Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021 Jun;119:154766. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
12. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res*. 2023 Mar;51(3):3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548.
13. Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells*. 2022 Nov 30;11(23):3843. doi: 10.3390/cells11233843.
14. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022 Jan 11;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
15. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul*. 2021 Dec 7;55(4):224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
16. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2023 Dec 1;29(1):31. doi: 10.1186/s40885-023-00258-1.
17. Pathak PA, Jacques Mourad PJ, Weber PT. Artificial stiffness: the unseen bridge between insulin resistance and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2025 Apr 28;zwaf263. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf263.
18. Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial stiffness preceding diabetes: A longitudinal study. *Circ Res*. 2020 Dec 4;127(12):1491-1498. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950.
19. Sung KC. Arterial stiffness and incident diabetes. *Pulse (Basel)*. 2023 Dec 21;12(1):12-18. doi: 10.1159/000535775.
20. Wu Y, Yu J, Jin C, et al. Longitudinal fasting blood glucose patterns and arterial stiffness risk in a population without diabetes. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0188423. doi: 10.1371/journal.pone.0188423.
21. Wu Z, Yu S, Zhang H, et al. Combined evaluation of arterial stiffness, glycemic control and hypertension for macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Nov 28;21(1):262. doi: 10.1186/s12933-022-01696-1.
22. Wu RS, Zhang Y, Yuan XW, et al. Comparative effectiveness of exercise interventions on arterial stiffness in individuals at risk for cardiovascular disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025 Feb 27;12:1489382. doi: 10.3389/fcvm.2025.1489382.
23. Tian X, Zuo Y, Chen S, et al. Hypertension, arterial stiffness, and diabetes: A prospective cohort study. *Hypertension*. 2022 Jul;79(7):1487-1496. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19256.
24. Chirinos JA. Large artery stiffness and new-onset diabetes. *Circ Res*. 2020 Dec 4;127(12):1499-1501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318317.
25. Kim HL, Lim WH, Seo JB, et al. Prognostic value of arterial stiffness according to the cardiovascular risk profiles. *J Hum Hypertens*. 2021 Nov;35(11):978-984. doi: 10.1038/s41371-020-00441-z.
26. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and

Out patient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editors. *Circadian Rhythms and Their Importance.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.

27. Liang YQ, Zhou R, Chen HW, et al. Associations of blood biomarkers with arterial stiffness in patients with diabetes mellitus: A population-based study. *J Diabetes.* 2023 Oct;15(10):853-865. doi: 10.1111/1753-0407.13433.

28. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2024 Jun;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.

29. Ahmed B, Rahman AA, Lee S, Malhotra R. The implications of aging on vascular health. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 17;25(20):11188. doi: 10.3390/ijms252011188.

30. Janez A, Muzurovic E, Bogdanski P, et al. Modern management of cardiometabolic continuum: from overweight/obesity to prediabetes/type 2 diabetes mellitus. Recommendations from the Eastern and Southern Europe Diabetes and Obesity Expert Group. *Diabetes Ther.* 2024 Sep;15(9):1865-1892. doi: 10.1007/s13300-024-01615-5.

31. Castelli R, Gidaro A, Casu G, et al. Aging of the arterial system. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 7;24(8):6910. doi: 10.3390/ijms24086910.

32. De la Maza-Bustindui NS, León-Álvarez M, Ponce-Acosta C, et al. Impact of cardiometabolic risk factors and its management on the reversion and progression of arterial stiffness. *Npj Cardiovasc Health.* 2025;2:36. doi: 10.1038/s44325-025-00074-6.

33. Wu VC, Chu WK, Yang PL, et al. Arterial stiffness associated with long-term major adverse cardiac events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Jun 17;110(7):1896-1905. doi: 10.1210/clinem/dgae683.

34. Kim HL, Jo SH. Arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction. *J Korean Med Sci.* 2024 Jun 17;39(23):e195. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e195.

35. Stone K, Fryer S, Meyer ML, et al. The aortic-femoral arterial stiffness gradient: an atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Hypertens.* 2021 Jul 1;39(7):1370-1377. doi: 10.1097/HJH.0000000000002808.

36. Karimpour P, May JM, Kyriacou PA. Photoplethysmography for the assessment of arterial stiffness. *Sensors (Basel).* 2023 Dec 17;23(24):9882. doi: 10.3390/s23249882.

37. Badhwar S, Marais L, Khettab H, et al. Clinical validation of carotid-femoral pulse wave velocity measurement using a multi-beam laser vibrometer: The CARDIS Study. *Hypertension.* 2024 Sep;81(9):1986-1995. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.124.22729.

38. Huang H, Bu X, Pan H, et al. Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause and cardio-cerebrovascular disease mortality in stroke population: Results from NHANES (2003-2014). *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 19;10:1140160. doi: 10.3389/fcvm.2023.1140160.

39. Yamanashi H, Koyamatsu J, Nagayoshi M, et al. Screening validity of arterial pressure-volume index and arterial velocity-pulse index for preclinical atherosclerosis in Japanese community-dwelling adults: the Nagasaki Islands Study. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Sep 1;25(9):792-798. doi: 10.5551/jat.43125.

40. Jin L, Chen J, Wu L, et al. Relative contributions of arterial stiffness to cardiovascular disease risk score in Chinese women in framingham and China-PAR model. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jun 15;10:1169250. doi: 10.3389/fcvm.2023.1169250.

41. Michel JB, Lagrange J, Regnault V, Lacolley P. Conductance artery wall layers and their respective roles in the clearance functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 Sep;42(9):e253-e272. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317759.

42. Das D, Shruthi NR, Banerjee A, et al. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. *Front Nutr.* 2023 Aug 8;10:1221438. doi: 10.3389/fnut.2023.1221438.

43. Penna C, Pagliaro P. Endothelial Dysfunction: redox imbalance, NLRP3 Inflammasome, and inflammatory responses in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel).* 2025 Feb 23;14(3):256. doi: 10.3390/antiox14030256.

44. Hertiš Petek T, Marčun Varda N. Childhood cardiovascular health, obesity, and some related disorders: insights into chronic inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 7;25(17):9706. doi: 10.3390/ijms25179706.

45. Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Jun 11;10(1):190. doi: 10.1038/s41392-025-02253-4.

46. Huang YQ, Liu L, Huang JY, et al. Prediabetes and risk for all-cause and cardiovascular mortality based on hypertension status. *Ann Transl Med.* 2020 Dec;8(23):1580. doi: 10.21037/atm-20-1155.

47. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problems of Endocrine Pathology.* 2024 Mar 14;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.

48. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus / Guide for type 2 diabetes mellitus (Review). *Diabetes und Stoffwechsel.* 2000 Mar 20;9(2):104-136. ISSN: 09420037.

49. Murai N, Saito N, Nii S, et al. Postloading insulinemia is independently associated with arterial stiffness in young Japanese persons. *Hypertens Res.* 2021 Nov;44(11):1515-1523. doi: 10.1038/s41440-021-00749-4.

50. Mir MM, Jeelani M, Alharthi MH, et al. Unraveling the mystery of insulin resistance: from principle mechanistic insights and consequences to therapeutic interventions. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 19;26(6):2770. doi: 10.3390/ijms26062770.

51. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.

52. Rong L, Cheng X, Yang Z, et al. One-hour plasma glucose as a long-term predictor of cardiovascular events and all-cause mortality in a Chinese older male population without diabetes: A 20-year retrospective and prospective study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 22;9:947292. doi: 10.3389/fcvm.2022.947292.

53. Sokooti S, Dam WA, Szili-Torok T, et al. Fasting proinsulin independently predicts incident type 2 diabetes in the general population. *J Pers Med.* 2022 Jul 12;12(7):1131. doi: 10.3390/jpm12071131.

54. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2023. 939-966 pp. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.

55. Juricic S, Klac J, Stojkovic S, et al. Molecular and pathophysiological mechanisms leading to ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 22;26(9):3924. doi: 10.3390/ijms26093924.

56. Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Oct 2;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9.

57. Ottosen CI, Nadruz W, Inciardi RM, et al. Diastolic dysfunction in hypertension: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024 Oct 30;25(11):1525-1536. doi: 10.1093/ehjci/jeae178.
58. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74(9):1237-1263. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
59. Zeyad M, Saudi L, Maraqa B, et al. Prevalence of prediabetes and associated risk factors in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2025 Apr 12;25(1):1382. doi: 10.1186/s12889-025-22598-3.
60. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Dec 1;102(12):4343-4410. doi: 10.1210/je.2017-01922.
61. Fu J, Yu MG, Li Q, et al. Insulin's actions on vascular tissues: physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. *Mol Metab*. 2021 Oct;52:101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236.
62. Wang R, Liu XL, Jia XJ, et al. One-hour post-load plasma glucose levels are associated with early arterial stiffness in subjects with different glucose tolerance. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 May 17;15:1537-1542. doi: 10.2147/DMSO.S368504.
63. Groselj U, Kafol J, Sikinja J, et al. Enhanced oral glucose tolerance test for early detection of insulin resistance and metabolic complications in children with obesity. *Am J Prev Cardiol*. 2025 Jun 4;23:101016. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101016.
64. Li X, Weber NC, Cohn DM, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *J Clin Med*. 2021 May 29;10(11):2419. doi: 10.3390/jcm10112419.
65. Pivtorak K, Fedzhaga I, Pivtorak N, et al. Fat and muscle components of body weight and their relationship with the concentration of serum adipokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 2):1289-1294. doi: 10.36740/WLek.202205210.
66. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал (Ukraine)*. 2022;18(5):63-75. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
67. Brie AD, Christodorescu RM, Popescu R, et al. Atherosclerosis and insulin resistance: Is there a link between them? *Biomedicines*. 2025 May 23;13(6):1291. doi: 10.3390/biomedicines13061291.
68. Fan Y, Yan Z, Li T, et al. Primordial drivers of diabetes heart disease: comprehensive insights into insulin resistance. *Diabetes Metab J*. 2024 Jan;48(1):19-36. doi: 10.4093/dmj.2023.0110.
69. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul*. 2022 Oct 20;56(4):284-294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
70. Pan Y, Meng H, Guo L, et al. Examination of nonlinear associations between pulse pressure index and incident prediabetes susceptibility: A 5-year retrospective cohort investigation. *Sci Rep*. 2024 Aug 2;14(1):17948. doi: 10.1038/s41598-024-68813-w.
71. Belli M, Bellia A, Sergi D, et al. Glucose variability: A new risk factor for cardiovascular disease. *Acta Diabetol*. 2023 Oct;60(10):1291-1299. doi: 10.1007/s00592-023-02097-w.
72. Cui C, Wu Z, Zheng J, et al. Arterial stiffness and obesity as predictors of diabetes: longitudinal cohort study. *JMIR Public Health Surveill*. 2024;10:e46088. doi: 10.2196/46088.
73. Zhao X, An X, Yang C, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 28;14:1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239.
74. Amer HM, Mohamed SA, Elshafee F, Elhalawany SH. Health implications of prediabetes and the role of trace elements in insulin resistance. *Futur J Pharm Sci*. 2025;11:59. doi: 10.1186/s43094-025-00811-9.
75. Ahmadizar F, Wang K, Roos M, et al. Association between arterial stiffness/remodeling and new-onset type 2 diabetes mellitus in general population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Feb;196:110237. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110237.
76. Takegami M, Ushigome E, Hata S, et al. Home-measured pulse pressure is a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The KAMOGAWA-HBP study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Oct;32(10):2330-2337. doi: 10.1016/j.numecd.2022.08.006.
77. Jin H, Fang S, An S, Ding Y. Association of pulse pressure index with mortality in patients with hypertension: results from NHANES 1999-2018. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2025 Jan;27(1):e70004. doi: 10.1111/jch.70004.
78. Fang LX, Wu YH, Yao T, et al. Use of pulse pressure index for cardiovascular outcomes assessment and development of a coronary heart disease model for the elderly. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025 Apr 18;25(1):297. doi: 10.1186/s12872-025-04641-8.
79. Zhang Y, Song B, Wang Y, Sun Y. Prediabetes and the risk of peripheral artery disease: A meta-analysis. *Ann Vasc Surg*. 2025 Jan;110(Pt A):274-285. doi: 10.1016/j.avsg.2024.06.045.
80. Wang M, Huang J, Wu T, Qi L. Arterial stiffness, genetic risk, and type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):957-964. doi: 10.2337/dc21-1921.
81. Gagliardino JJ, Salazar MR, Espeche WG, et al. Arterial stiffness: its relation with prediabetes and metabolic syndrome and possible pathogenesis. *J Clin Med*. 2021 Jul 23;10(15):3251. doi: 10.3390/jcm10153251.
82. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, et al. Arterial stiffness and long-term risk of health outcomes: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2022 May;79(5):1045-1056. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.
83. Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, et al. Arterial stiffness and diabetes risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res*. 2022 Sep 2;131(6):545-554. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320796.
84. Bao W, Chen C, Chen C, et al. Association between estimated pulse wave velocity and risk of diabetes: A large sample size cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Sep;33(9):1716-1724. doi: 10.1016/j.numecd.2023.05.032.
85. Lou YM, Liao MQ, Wang CY, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and risk of type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001317. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001317.
86. An Y, Yang Y, Cao B, et al. Increased arterial stiffness as a predictor for onset and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021 Sep 23;2021:9124656. doi: 10.1155/2021/9124656.
87. Zhang Y, He P, Li Y, et al. Positive association between baseline brachial-ankle pulse wave velocity and the risk of new-onset diabetes in hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Aug 28;18(1):111. doi: 10.1186/s12933-019-0915-0.
88. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm (2020)*. 2024 Jul 22;5(8):e651. doi: 10.1002/mco2.651.
89. Staef M, Ott C, Kannenkeril D, et al. Determinants of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional analysis. *Sci Rep*. 2023;13:8944. doi: 10.1038/s41598-023-35589-4.
90. Zitouni K, Steyn M, Lewis J, et al. Variation in arterial stiffness and markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mel-

litus from different ethnic groups. *Antioxidants*. 2025 Jul 14;14(7):858. doi: [org/10.3390/antiox14070858](https://doi.org/10.3390/antiox14070858).

91. Beros A, Sluyter J, Scragg RKR. Association of arterial stiffness and neuropathy in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023 Feb;11(1):e003140. doi: [10.1136/bmjdr-2022-003140](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003140).

92. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta Pharm Sin B*. 2025 Jan;15(1):15–34. doi: [10.1016/j.apsb.2024.10.004](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004).

93. Dong T, Fan F, Chen H, et al. Comparison between vascular age based on brachial-ankle pulse wave velocity or carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertens Res*. 2025 July 18. doi: [10.1038/s41440-025-02281-1](https://doi.org/10.1038/s41440-025-02281-1).

94. Pei Y, Shu Y, Deng B, Liu Y. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2023 May 4;23(1):98. doi: [10.1186/s12902-023-01355-w](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01355-w).

95. Wu JH, Wang R, Jia XJ, et al. The risk factors of early arterial stiffness in type 2 diabetes without diabetic macroangiopathy. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2024;4:271–277. doi: [10.1007/s13410-023-01220-5](https://doi.org/10.1007/s13410-023-01220-5).

96. Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al.; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arte-

rial Stiffness. *Hypertension*. 2018 Oct;72(4):796–805. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212).

97. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mіжнародний ендокринологічний журнал (Ukraine)*. 2022;18(1):57–69. doi: [10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146](https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146).

98. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8):3850. doi: [10.3390/ijms22083850](https://doi.org/10.3390/ijms22083850).

99. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-Traumatic Stress Disorder, Metabolic Syndrome, Diabetic Distress, and Vitamin B1/Benfortiamine. *International Neurological Journal*. 2025;21(1):96–107. doi: [10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157](https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157).

100. Caturano A, Rocco M, Tagliaferri G, et al. Oxidative stress and cardiovascular complications in type 2 diabetes: from pathophysiology to lifestyle modifications. *Antioxidants*. 2025;14(1):72. doi: [10.3390/antiox14010072](https://doi.org/10.3390/antiox14010072).

101. Xu M, Huang Y, Xie L, et al. Diabetes and risk of arterial stiffness: A Mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2016 Jun;65(6):1731–40. doi: [10.2337/db15-1533](https://doi.org/10.2337/db15-1533).

Отримано/Received 03.06.2025

Рецензовано/Revised 12.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.08.2025 ■

Information about authors

Alexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, State non-profit enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Marta Hotsko, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology, State non-profit enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine; e-mail: martahotsko@ukr.net; phone: +380 (67) 380-89-45; <https://orcid.org/0000-0003-3490-6196>

Vitalii Sulyma, 6th year student, State non-profit enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine; e-mail: vitaliy.sulyma01@gmail.com; phone: +380 (95) 663-91-75; <https://orcid.org/0009-0004-4899-2296>

Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, State non-profit enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenvov@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

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 budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work “Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment” of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Authors' contribution. A.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; M.E. Hotsko — writing the text, editing; V.V. Sulyma — literature analysis, editing; V.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

A.A. Serhiyenko, M.E. Hotsko, V.V. Sulyma, V.A. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Arterial stiffness, cardiovascular disease and the risk of type 2 diabetes mellitus

Abstract. Arterial stiffness is closely associated with key components of cardiometabolic syndrome, which is a complex of interrelated cardiovascular and metabolic risk factors, including overweight/obesity, hypertension, insulin resistance (IR)/hyperinsulinemia, dyslipidemia, and other metabolic disorders. The relationship between metabolic disorders and atherosclerotic cardiovascular diseases has long been recognized, although the mechanisms linking IR to cardiovascular diseases remain poorly understood. Arterial stiffness may be an independent factor in the development of diabetes mellitus (DM), unrelated to traditional risk factors such as age, body mass index, or blood pressure. The relationship between arterial stiffness and the risk of type 2 DM can be explained by a number of potential pathophysiological mechanisms, namely endothelial dysfunction can cause diastolic capillary dysfunction, which can increase arterial wall stiffness; increased arterial stiffness potentially leads to damage to the microcirculatory bed; may cause functional damage to organs with low hydrodynamic resistance such as the pancreas, liver, kidneys and brain; and may be associated with the progression of hepatic IR;

diastolic dysfunction or reduction of the capillary network can reduce tissue perfusion and exacerbate IR; activation of oxidative stress and chronic low-grade inflammation can act as common pathogenic risk factors for both arterial stiffness and diabetes; genetic factors can combine arterial stiffness and type 2 DM within a common pathophysiological mechanism. The fact that arterial stiffness was found to be a predictor of type 2DM offers new insights into future diabetes prevention strategies. The review aimed to examine the current understanding of the relationship between arterial stiffness, cardiovascular diseases, and risk of type 2 DM, as well as to identify potential new trends and directions for future research. The search was conducted in Scopus, ScienceDirect (from Elsevier), and PubMed, including Medline, databases. The keywords used were “arterial stiffness”, “cardiovascular disease”, “prediabetes”, and “type 2 diabetes.” A manual search of the bibliography of publications was used to identify study results that could not be found during the online search.

Keywords: arterial stiffness; cardiovascular diseases; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; literature review

Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Ткаченко М.В.,
Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Ревматичні ускладнення у пацієнтів із цукровим діабетом

Резюме. Епідеміологічні дані свідчать про значну поширеність ревматичних ускладнень при цукровому діабеті, які діагностують у 30–70 % пацієнтів. Глибокі структурно-функціональні зміни у кістковій, хрящовій і м'язовій тканинах обумовлені хронічною гіперглікемією, накопиченням кінцевих продуктів глікування білків, оксидативним стресом, мікроангіопатією та нейропатією. Діабетична остеоартропатія посідає особливе місце серед ускладнень цукрового діабету через прогресуючий перебіг і високий ризик інвалідизації. Діабетична хіроартропатія проявляється характерними контрактурами й деформаціями суглобів кистей, патогенетично пов'язаними з процесами фіброзу на тлі тривалої гіперглікемії. Компресійна нейропатія, що розвивається внаслідок ішемії нервових волокон, супроводжується вираженим больовим синдромом і порушеннями чутливості. Адгезивний капсуліт характеризується прогресивним фіброзом суглобової капсули зі значним функціональним обмеженням плечового суглоба. Діабетична склередема проявляється патологічним потовщенням шкіри, обмеженням рухливості, що обумовлено надмірним відкладенням екстрацелюлярного матриксу. Метаболічні порушення сприяють розвитку подагри. Остеоартрит має більш агресивний перебіг через прискорену деградацію хрящової тканини, зумовлену процесами глікації білків і хронічного запалення. Поєднання ревматоїдного артрити з цукровим діабетом характеризується швидким прогресуванням суглобових деформацій і тяжким клінічним перебігом. М'язові інфаркти, що виникають на тлі діабетичної ангіопатії, проявляються гострим больовим синдромом і обмеженням рухової функції. Ідіопатичний гіперостоз супроводжується патологічною проліферацією кісткової тканини, особливо у хребті. Остеопоротичні переломи зумовлені зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та підвищеною ламкістю кісток. Діагностика уражень опорно-рухового апарату при цукровому діабеті базується на комплексному підході, що охоплює клінічне обстеження, рентгенографію, магнітно-резонансну томографію, ультразвукове дослідження, денситометрію та лабораторні дослідження. Лікувальна стратегія передбачає оптимальний контроль глікемії, патогенетичну й симптоматичну фармакотерапію, фізіотерапевтичні методи, реабілітаційні заходи та за потреби — хірургічне втручання. Профілактика спрямована на раннє виявлення ускладнень, досягнення цільових показників метаболічного контролю, мінімізацію травматичних ушкоджень і підтримання оптимальної фізичної активності.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична остеоартропатія; діабетична хіроартропатія; компресійна нейропатія; адгезивний капсуліт; діабетична склередема; подагра; остеоартрит; ревматоїдний артрит; м'язовий інфаркт; ідіопатичний гіперостоз; остеопороз

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших метаболічних захворювань, що призводить до численних ускладнень, зокрема з боку опорно-рухового апарату (ОРА). Останні дослідження демонструють, що частота уражень ОРА при ЦД коливається від 30 до 70 % серед пацієнтів із тривалістю захворювання

понад 10 років. Ураження ОРА при ЦД охоплюють діабетичну остеоартропатію (діабетичну стопу), діабетичну артропатію, синдром обмеженої рухливості суглобів та інші патології, які значно погіршують якість життя пацієнтів [1]. Одним із серйозних ускладнень є діабетична остеоартропатія, яка може прогресувати до деформацій кісток стопи й розвитку нейроостеоартро-

патії (суглоб Шарко), з високим ризиком інвалідизації. Крім того, діабетична артропатія часто супроводжується тяжкою симптоматикою, обмеженням рухливості суглобів, втратою функціональної активності, що потребує комплексного підходу до діагностики та лікування [2].

Патогенез цих ускладнень пов'язаний із хронічною гіперглікемією, яка призводить до накопичення кінцевих продуктів глікування білків (КПГБ), оксидативного стресу, мікроангіопатії, а також нейропатії, які негативно впливають на структурно-функціональні властивості кісткової, хрящової та м'язової тканин [3, 4].

Сучасні методи візуалізації, як-от магнітно-резонансна томографія (МРТ) і денситометрія, дозволяють виявляти ранні зміни у кістковій та хрящовій тканинах, що є важливою передумовою профілактики прогресування таких уражень.

Стратегія лікування передбачає контроль глікемії, фармакотерапію, ортопедичну корекцію та реабілітаційні заходи, однак її ефективність залежить від стадії захворювання й індивідуальних особливостей пацієнта. Проте, незважаючи на значний клінічний досвід, багато аспектів патогенезу, діагностики та лікування уражень ОРА при ЦД залишаються предметом дискусій. У зв'язку з цим актуальним є подальше вивчення механізмів розвитку ревматичних ускладнень і оптимізації підходів до їх менеджменту, що поліпшить ефективність раннього виявлення, лікування та профілактики, а також якість життя пацієнтів із ЦД. Останні клінічні рекомендації акцентовані на мультидисциплінарному підході до ведення таких пацієнтів, включно з ендокринологами, ревматологами, ортопедами та реабілітологами [5].

Метою нашої роботи є комплексний аналіз сучасних даних щодо уражень ОРА при ЦД з акцентом на патогенетичні механізми, клінічні особливості, сучасні інноваційні підходи до лікування та профілактики цих ускладнень, а також систематизація клінічних проявів уражень ОРА при ЦД.

Діабетична хіроартропатія (ДХА) характеризується прогресуючим обмеженням рухливості суглобів кисті з розвитком контрактур і деформацій. Цей стан пов'язаний із накопиченням просульфонованих глікозаміногліканів у клітинах і міжклітинному матриксі на тлі хронічної гіперглікемії, що призводить до утворення патологічних поперечних зв'язків між колагеновими волокнами та вторинного фіброзу. Також відбувається активація поліолового шляху метаболізму глюкози, окиснювальний стрес, накопичення КПГБ, порушення мікроциркуляції, що сприяє ішемії та подальшому фіброзуванню [6]. Імовірність виникнення ДХА (від 8 до 58 % серед пацієнтів із ЦД) залежить від тривалості захворювання та контролю глікемії [8]. Варіанти ДХА охоплюють синдром діабетичної руки — діабетичну хіроартропатію, контрактуру Дюпюїтрена, синдром карпального каналу й тендовагініт де Кервена. Пацієнти звертаються зі скаргами на скутість, біль і обмеження рухливості, особливо вранці, деформацію пальців. Типовими є: неможливість з'єднати долоні

повністю, утворення ущільнень над сухожиллями, контрактури та зменшення обсягу активних і пасивних рухів. Інструментальна діагностика базується на ультразвуковому дослідженні (УЗД) та МРТ, які демонструють ознаки фіброзу й потовщення сухожиль і зв'язок [9]. Основою лікування є контроль глікемії. Для уповільнення фіброзування застосовуються локальні ін'єкції глюкокортикостероїдів (ГКС), колхіцин, міорелаксанти та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Хірургічне лікування при тяжких контрактурах передбачає тенотомію, апоневротомію або артроліз. Реабілітація передбачає електрофорез, ультразвук, механотерапію, масаж, лікувальну гімнастику. При запущених формах ДХА настає стійка інвалідизація, але на ранніх етапах можливе часткове відновлення функції кисті [10].

Компресійна нейропатія (КН) є поширеним ускладненням діабетичної полінейропатії, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів через хронічний біль, порушення чутливості та рухливості. Розвитку КН сприяє гіперглікемія, що призводить до накопичення сорбітолу, активації поліолового шляху, оксидативного стресу, КПГБ і розладу мікроциркуляції та ішемії нервових волокон через їх компресію у карпальному або кубітальному каналах [11]. Нерви стають більш вразливими до механічного подразнення через структурну перебудову периневральної оболонки [12]. Серед пацієнтів із діабетичною полінейропатією частота КН коливається від 10 до 30 %. Частіше уражається серединний нерв із розвитком синдрому карпального каналу [13]. Також можливе ураження ліктьового, малогомілкового та стегнового нервів, що проявляється парестезіями, постійним ріжучим болем, який посилюється вночі, а також під час руху або тривалого статичного напруження, м'язовою слабкістю, порушенням дрібної моторики [14]. Специфічними є позитивні тести Тинеля, Фалена, гіпестезія, м'язова атрофія та пригнічення сухожильних рефлексів. Електроміографія (ЕМГ) виявляє уповільнення імпульсу та збільшення латентного періоду, а УЗД демонструє потовщення та зміну ехоструктури нервів. Для зменшення нейропатичного болю використовують прегабалін, амітриптилін, дулоксетин та лідокаїновий пластр. При неефективності фармакотерапії показана хірургічна декомпресія нерва шляхом розтину зв'язок або видалення тканин, що стискають нерв. Застосовуються електрофорез, магнітотерапія, лікувальна фізкультура (ЛФК) і ерготерапія. Корисним є використання ортезів. На ранніх стадіях і за своєчасного лікування можливе повне або часткове відновлення, але при тривалому перебігу порушення залишаються необоротними [15].

Адгезивний капсуліт (АК), або «заморожене плече», є прогресуючим фіброзно-запальним захворюванням плечового суглоба із хронічним болем і обмеженням рухливості. Пацієнти з ЦД мають у 2–4 рази вищий ризик розвитку АК з імовірністю від 10 до 30 % залежно від тривалості та компенсації діабету. Патогенез АК при ЦД охоплює вплив КПГБ через гіперглікемію, активацію трансформуючого фактора росту β (ТФР- β),

проліферацію фібробластів, порушення мікроциркуляції з ішемією періартикулярних тканин, наслідком чого є прогресування фіброзу суглобової капсули. Біль у плечі поступово посилюється, особливо вночі, та обмежує рухомість при відведенні й зовнішній ротації. Виявляється дифузна болісність при пальпації, зменшення об'єму активних і пасивних рухів, ознаки імпінджмент-синдрому. За наявності супутнього синовіту можливе підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ). Потовщення капсули суглоба та наявність синовіту підтверджують УЗД і МРТ [16].

Традиційно призначаються НПЗП, внутрішньосуглобові ін'єкції кристалічних ГКС та гіалуронової кислоти. Артроскопічна капсулярна релаксация дозволяє частково відновити рухливість плечового суглоба. Відновленню функції плеча сприяють ЛФК, лазеротерапія, ультразвук, механотерапія, регулярна фізична активність і користування ортезами. Часті рецидиви АК сприяють стійкому функціональному обмеженню плечового суглоба [17].

Діабетична склередема (ДС) частіше виникає у пацієнтів із ЦД 2-го типу, особливо з ожирінням і недостатнім контролем глікемії, з частотою від 2,5 до 14 %. Чоловіки хворіють частіше за жінок, а середній вік дебюту становить 50–60 років. Характеризується індурацією та потовщенням шкіри переважно у ділянці верхньої частини спини та шиї з обмеженням рухливості суглобів. Тривала гіперглікемія призводить до накопичення глікозаміногліканів у дермі, стимулює фіброз через активацію ТФР- β та інших прозапальних цитокінів, неензиматичне глікування колагену, підвищення синтезу гіалуронової кислоти, активацію фібробластів, надмірне відкладення екстрацелюлярного матриксу. Клінічно ДС проявляється щільними, неболючими інфільтратами шкіри з еритемою, з обмеженням рухливості шиї та плечових суглобів. Пацієнти часто скаржаться на відчуття «стягнутості» шкіри, зниження гнучкості, легкий свербіж або біль при пальпації [18]. Шкіра гіперпігментована, настільки щільна, що не вдається зібрати її у складку. За результатами УЗД спостерігається підвищена ехогенність дерми. Оцінити глибину ураження дозволяє МРТ. Біопсія шкіри з імуногістохімічним аналізом дозволяє верифікувати ДС. Специфічні препарати для регресії фіброзу, як-от пентоксифілін або метотрексат, демонструють невисоку ефективність [19]. Можливе хірургічне видалення фіброзної тканини з подальшою пластикою, але ризик рецидиву залишається високим. Реабілітаційні заходи передбачають лімфодренаж, електрофорез з гіалуронідазою, ЛФК. Рекомендовано контроль цільового рівня HbA1c ($< 7\%$) і показників ліпідного обміну, уникнення травматизації шкіри. На ранніх стадіях, за нормалізації глікемії, можливий частковий регрес захворювання [20].

Синдром обмеження рухливості суглобів (СОРС), також відомий як діабетична хіроартропатія або синдром діабетичної руки, характеризується прогресивним обмеженням пасивної й активної рухливості переважно дрібних суглобів кистей, іноді великих суглобів. Фіброз періартикулярних тканин і ушкодження суг-

лобових структур пов'язані з хронічною гіперглікемією, накопиченням КПГБ, розладом мікроциркуляції, активацією ТФР- β , який стимулює синтез колагену фібробластами, окиснювальним стресом і системним запаленням [9, 21]. Частота появи СОРС (від 8 до 58 % серед пацієнтів із ЦД) залежить від тривалості захворювання, ступеня компенсації глікемії та наявності діабетичної нейропатії або ангіопатії. Варіанти СОРС охоплюють класичну діабетичну хіроартропатію із симптомом «молитовної руки», аддуктивну контрактуру першого пальця («симптом перестороги»), а також ураження плечових, ліктьових або колінних суглобів. Якість життя пацієнтів значно погіршується через постійне відчуття тугорухливості у суглобах, артралгію при навантаженні, зменшення функціональної активності, особливо щодо дрібної моторики [22]. Виявляються неможливість повного прилягання долоні до рівної поверхні (позитивний тест столу), обмеження розгинання пальців, іноді пастозність або набряк періартикулярних тканин. Наявність фіброзу, потовщення сухожиль або синовіту успішно візуалізується при УЗД або МРТ. Ефективне лікування можливе тільки за умов стійкої компенсації ЦД. Використовується пентоксифілін як антифіброзний і ангіопротекторний препарат, а також симптоматичне лікування НПЗП або локальними ін'єкціями ГКС. При тяжких контрактурах показані тенотомія або капсулотомія. Обов'язковими компонентами лікування є ЛФК, механотерапія, фізіотерапевтичні засоби. За відсутності патогенетичного лікування СОРС сподіватися на ймовірне відновлення функції можливо тільки при жорсткому контролі глікемії, ранній діагностиці цього ускладнення та комплексному підході до ведення пацієнтів [23].

Діабетична остеоартропатія (ДОАП), або суглоб Шарко, є одним із найтяжчих ускладнень ЦД, що характеризується прогресивним руйнуванням кісток і суглобів, переважно в дистальних відділах кінцівок, з розвитком деформацій, нестабільності та вторинного остеоартрозу. Це ускладнення найчастіше асоційоване з діабетичною нейропатією, ішемією та хронічним запаленням, що призводить до порушення мікроциркуляції та вегетативної дисфункції. Частота виникнення ДОАП становить близько 0,1–2,5 % серед пацієнтів із ЦД, причому найвищий ризик спостерігається у хворих із тривалістю діабету понад 10 років, недостатнім глікемічним контролем та вираженою периферичною нейропатією [24]. При гострому перебігу ДОАП домінують класичні ознаки запалення: набряк, гіперемія, локальне підвищення температури, а також рівня СРБ. Тоді як хронічна форма характеризується постійним болем, деформацією та патологічною рухливістю суглоба, наприклад «стопа-качалка». Рентгенографія, КТ і МРТ дозволяють виявити остеопенію, субхондральні кісти, мікропереломи, суглобові деформації, фрагментацію кісток і вторинний остеоартрит [25].

Для уповільнення прогресування остеопорозу застосовують антирезорбтивні засоби. Габапентин або прегабалін допомагають контролювати нейропатич-

ний біль. Оперативне лікування передбачає артродез, реконструктивні операції, ампутацію кінцівки за необхідності. Основою профілактики ДОАП є ретельний глікемічний контроль, регулярний огляд кінцівок на предмет ранніх ознак ураження та використання спеціального взуття [26].

Подагра і гіперурикемія є важливими метаболічними складовими ЦД. Гіперурикемія, інсулінорезистентність та системне запалення формують спільний патогенетичний ланцюг, що збільшує ризик розвитку подагри. Зниження екскреції сечової кислоти на тлі гіперінсулінемії стимулює реабсорбцію уратів, а також оксидативний стрес, що посилює запалення через активацію НАДФН-оксидази та вивільнення інтерлейкіну-1 β [27]. Частота подагри при ЦД становить від 8 до 25 % залежно від типу діабету, тривалості захворювання та ступеня компенсації глікемії, причому найвищий ризик спостерігається при ЦД 2-го типу з метаболічним синдромом [28]. Виділяють класичний гострий подагричний артрит, хронічну тофусну подагру й атипові форми, що часто маскуються під діабетичну артропатію [29]. Лікувальна тактика при ЦД, що ускладнений подагрою, є традиційною й охоплює НПЗП, колхіцин і ГКС для купірування гострої атаки, а для довготривалої уратознижувальної терапії — алопуринол або фебуксостат. Профілактика передбачає контроль рівня сечової кислоти (< 360 мкмоль/л), протиподагричну дієту й адекватну гідратацію [30].

Остеоартрит (ОА) при ЦД є важливою медичною проблемою, що потребує міждисциплінарного підходу через складність патогенетичних взаємодій між метаболічними порушеннями та дегенеративними змінами у суглобах [31]. Деградація та втрата хрящової тканини, зменшення її еластичності та підвищення ламкості при ЦД є наслідком глікації колагену й інших білків хряща, вивільнення прозапальних цитокінів, порушення синтезу протеогліканів хондроцитами через інсулінорезистентність, мікроангіопатії, дії КППБ, які сприяють апоптозу хондроцитів [32]. За даними когортних досліджень, ризик розвитку ОА при ЦД зростає на 30–50 %, причому найбільш вразливими є колінні та кульшові суглоби [33]. Клінічні варіанти ОА при ЦД можуть охоплювати як класичні дегенеративні ураження, так і атипові форми, наприклад швидкопрогресуючий ОА або ураження дрібних суглобів кистей, що асоціюється з діабетичною нейропатією [34]. Констеляція ЦД і ОА значно обмежує можливості лікування. Довготривале застосування НПЗП обмежене через ризик серцево-судинних і ниркових ускладнень. Хондроїтин сульфат та глюкозамін малоефективні, але їх безпека при ЦД доведена. Внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС або препаратів гіалуронової кислоти обмежені підвищеним ризиком ускладнень ЦД. Ендопротезування показане при вираженій деструкції суглоба, проте пацієнти із ЦД мають підвищений ризик інфекційних ускладнень та повільнішого загоєння ран, що вимагає етапу ретельної підготовки. Окрім підтримання оптимального рівня глюкози, важливим для профілактики ОА є контроль маси тіла, регулярна фізична активність і

запобігання травматизації суглобів. За адекватної профілактики та своєчасного лікування можливе уповільнення прогресування захворювання ОА, але прогноз залежить від ступеня компенсації ЦД і наявності коморбідних станів [35].

Ревматоїдний артрит. Поєднання ЦД і ревматоїдного артриту (РА) обумовлене як системним запаленням, так і метаболічними порушеннями, що призводять до взаємного обтяження, значного погіршення перебігу та прогнозу як ЦД, так і РА. Частота поєднання РА і ЦД становить близько 10–15 % — значно вище, ніж у загальній популяції, і підкреслює тісний патогенетичний зв'язок інсулінорезистентності, оксидативного стресу й активації прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів і фактора некрозу пухлини α . Варіанти перебігу РА при ЦД охоплюють більш агресивні форми зі швидким розвитком суглобових деформацій і частими позасуглобовими проявами, як-от ревматоїдні вузли та васкуліт [36]. Поєднання з ЦД ускладнює фармакотерапію РА, з огляду на негативні аспекти впливу вимушеного призначення НПЗП і ГКС на функціональний стан нирок та контроль глікемії. Також необхідно брати до уваги потенційну взаємодію інсуліну, метформіну, інших протидіабетичних засобів із базисними протиревматичними препаратами. Підвищений ризик інфекційних ускладнень при ЦД, а також притаманна йому поліморбідність значно обмежують можливості хірургічного лікування РА [37]. Поєднання ЦД із тяжким хронічним системним запальним процесом значно підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та інвалідизації [38].

М'язові інфаркти (МІ) на тлі ЦД є тяжким ускладненням і потребують особливої уваги через вплив на якість життя та клінічний перебіг. Причиною МІ є ішемічне ушкодження скелетної мускулатури внаслідок макро- й мікроангіопатій, а також через метаболічні порушення, як-от гіперглікемія, оксидативний стрес і запальний процес [39]. Патогенез МІ охоплює порушення мікроциркуляції через ендотеліальну дисфункцію, тромбоз дрібних судин, а також погіршення перфузії тканин внаслідок атеросклерозу. Накопичення КППБ пошкоджує судинну стінку та сприяє ішемії [40].

Частіше МІ трапляються у пацієнтів із тривалою і погано контрольованою гіперглікемією, особливо за наявності діабетичної ангіопатії [41]. Перебіг МІ має характер від локальних некрозів до масштабних уражень, що супроводжуються сильним болем і обмеженням рухової активності. Пацієнти скаржаться на різкий біль у м'язах, слабкість, набряк і обмеження функції ураженої кінцівки. При об'єктивному обстеженні виявляються локальна гіпертермія, припухлість, іноді крепітація через некроз тканин. Спостерігається підвищення рівня креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, а також маркерів системного запалення. Золотим стандартом для візуалізації МІ є УЗД і МРТ [42]. Фармакотерапія спрямована на поліпшення перфузії тканин, знеболювання та контроль глікемії, включно з застосуванням антиагрегантів, інсулінотерапії та НПЗП. При обширному рабдоміолізі показане хірургічне втручання з некректомією або реваскуляризацією. Прогноз зале-

жить від ступеня ураження, своєчасного розпізнавання МІ і компенсації ЦД. Рання діагностика МІ значно поліпшує результати лікування [43].

Ідіопатичний гіперостоз, також відомий як дифузний ідіопатичний скелетний гіперостоз (ДІСГ), характеризується патологічною гіперплазією кісткової тканини переважно хребта та периферичних суглобів. Часто ДІСГ асоціюється з ЦД, що зумовлює особливий інтерес до вивчення такого взаємозв'язку [44]. Походження ДІСГ при ЦД залишається нез'ясованим, проте відомо, що ключову роль відіграють інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та хронічний запальний процес, які сприяють активації остеобластів [45]. Частота виникнення ДІСГ у пацієнтів із ЦД значно вища порівняно з загальною популяцією і досягає 20–30 % серед хворих на ЦД 2-го типу [46]. Тяжкість симптомів може бути різною. Можливий як асимптомний перебіг, так і тяжкі випадки з вираженим болем та обмеженням функціональної активності.

Пацієнтів турбує хронічний біль у спині, великих суглобах, ригідність, особливо після періодів бездіяльності, обмеження рухомості [47]. Фізикальне обстеження уражених ділянок дозволяє виявити ознаки кісткової гіперплазії, локальну болючість та зменшення амплітуди рухів. Рентгенографія, КТ і МРТ є ключовими методами візуалізації гіперостозів, які мають вигляд нерегулярної кісткової проліферації уздовж хребців або суглобів [48].

Фармакотерапія при ДІСГ на тлі ЦД переважно симптоматична та спрямована на зменшення болю й запалення шляхом призначення НПЗП, анагетиків і міорелаксантів. Фізіотерапевтичні методи, масаж і ЛФК, сприяють поліпшенню функціонального стану та зменшенню інтенсивності болю.

Остеопоротичні переломи при ЦД є серйозною медичною проблемою, що обумовлена складним поєднанням метаболічних порушень, хронічного запалення та мікроангіопатії, які призводять до втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) з патологічною перебудовою кісткової архітектоники. Остеопороз є наслідком гіперглікемії, інсулінорезистентності, дефіциту інсуліноподібного фактора росту-1, гіперлептинемії, дисфункції остеобластів під впливом КППБ, пригнічення продукції остеокальцину, синтезу колагену з підвищенням його жорсткості.

Частота остеопоротичних переломів, зокрема проксимального відділу стегна, хребців і променевої кістки, у пацієнтів із ЦД значно вища порівняно із загальною популяцією. Ризик переломів хребців зростає у 2–4 рази [49]. Остеопоротичні переломи при ЦД охоплюють компресійні переломи хребців, переломи шийки стегна, а також дистального відділу променевої кістки та ребер. Пацієнти скаржаться на хронічний біль у спині, зменшення росту, деформацію хребта, обмеження рухливості, а також болючість у ділянці перелому після мінімальної травми або навіть без неї. При переломах трубчастих кісток окрім інтенсивного болю виявляють локальну чутливість, набряк, деформацію кінцівки, обмеження її рухомості. Компресійні переломи хребців супроводжуються кіфозом і зменшенням

зросту. Оскільки компресійні переломи відбуваються без компресії нервових корінців, вторинна неврологічна симптоматика зустрічається відносно рідко [50].

Виявляють підвищений рівень маркерів резорбції кісткової тканини, як-от С-термінальний телопептид колагену типу 1, зниження рівня остеокальцину та дефіцит вітаміну D. Денситометрія підтверджує зниження МЩКТ. Рентгенографія, КТ або МРТ виявляє переломи у локаціях, які іноді залишаються недіагностованими [51].

Специфічне лікування передбачає бісфосфонати, алендронат, золедронову кислоту, які інгібують остеокласти та забезпечують антирезорбтивний ефект, а також терипаратид, що стимулює остеобласти. Дапагліфозин, який часто призначається при ЦД 2-го типу, може зменшити ризик переломів. При нестабільних переломах показано остеосинтез, вертебропластику або кіфопластику. Реабілітація передбачає ранню мобілізацію, вправи для зміцнення м'язів, а також корекцію харчування з достатнім споживанням кальцію та вітаміну D. Профілактика остеопоротичних переломів при ЦД передбачає контроль глікемії, запобігання падінням, достатнє споживання кальцію (1000–1200 мг/добу) та вітаміну D (800–2000 МО/добу), регулярні вправи, а також своєчасне призначення антиостеопоротичних засобів при високому ризику переломів [52].

Висновки

Тривалий перебіг ЦД суттєво підвищує ризик розвитку ревматичних ускладнень, які значно погіршують якість життя пацієнтів та збільшують імовірність інвалідизації. Основними патогенетичними механізмами уражень опорно-рухового апарату при ЦД є гіперглікемія, накопичення кінцевих продуктів глікування, оксидативний стрес, мікроангіопатія та нейропатія. Клінічні прояви ревматичних ускладнень різноманітні й охоплюють біль, деформації суглобів, обмеження рухливості та значні функціональні порушення. Методи діагностики, як-от рентгенографія, МРТ, УЗД і денситометрія, виявляють ураження на ранніх стадіях, що дозволяє уповільнити прогресування захворювання. Лікування має бути комплексним, включно з контролем глікемії, фармакотерапією, фізіотерапією, реабілітаційними заходами та хірургічним втручанням за необхідності. Профілактика ревматичних ускладнень при ЦД повинна базуватися на мультидисциплінарному підході, ранній діагностиці й індивідуалізованих стратегіях лікування ЦД. Сучасні терапевтичні підходи спрямовані на впровадження методів ранньої діагностики, засобів патогенетичного лікування й оптимізацію профілактичних заходів.

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

Інформація про фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Мультидисциплінарний персоніфікований підхід до менеджменту пацієнтів з коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я», № 0124U000097.

Внесок авторів. Ждан В.М. — ідея статті, загальне керівництво, редагування, остаточне затвердження; Волченко Г.В. — концепція та дизайн, огляд сучасної літератури, робота з текстом; Кітура Є.М. — огляд сучасної літератури, рецензування, робота з текстом; Ткаченко М.В. — огляд сучасної літератури, переклад, робота з текстом; Бабаніна М.Ю., Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г. — огляд сучасної літератури, робота з текстом.

Список літератури

1. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578.
2. Zhu J, Hu Z, Luo Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 9;14:1265372. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372.
3. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019;91(1):80-85. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
4. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.
5. Abdalsada HK, Abdulsahab YS, Zolghadri S, Al-Hakeim HK, Stanek A. The Potential Diagnostic Utility of SMAD4 and ACCS in the Context of Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Biomedicine*. 2024 Sep 4;12(9):2015. doi: 10.3390/biomedicine12092015.
6. Wukich DK, Frykberg RG, Kavarthapu V. Charcot neuroarthropathy in persons with diabetes: It's time for a paradigm shift in our thinking. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar;40(3):e3754. doi: 10.1002/dmrr.3754.
7. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022 Apr 4;12(4):542. doi: 10.3390/biom12040542.
8. Lui PPY. Tendinopathy in diabetes mellitus patients — epidemiology, pathogenesis, and management. *Scand J Med Sci Sports*. 2017 Aug;27(8):776-787. doi: 10.1111/sms.12824.
9. Csonka V, Varjú C, Lendvai M. Diabetes mellitus-related musculoskeletal disorders: Unveiling the cluster of diseases. *Prim Care Diabetes*. 2023 Dec;17(6):548-553. doi: 10.1016/j.pcd.2023.08.003.
10. Rydberg M, Zimmerman M, Gottsäter A, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Dahlin LB. Diabetic hand: prevalence and incidence of diabetic hand problems using data from 1.1 million inhabitants in southern Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan;10(1):e002614. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002614.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S231-S243. doi: 10.2337/dc24-S012.
12. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2023 Mar;12(2):390-398. doi: 10.21037/apm-22-693.
13. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015 Nov 24;314(20):2172-2181. doi: 10.1001/jama.2015.13611.
14. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
15. Padua L, Coraci D, Erra C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1273-1284. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30231-9.
16. Picasso R, Pistoia F, Zaottini F, et al. Adhesive Capsulitis of the Shoulder: Current Concepts on the Diagnostic Work-Up and Evidence-Based Protocol for Radiological Evaluation. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Nov 9;13(22):3410. doi: 10.3390/diagnostics13223410.
17. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 26;2014(8):CD011275. doi: 10.1002/14651858.CD011275.
18. Pereira M, Pinheiro RR, Lencastre A, Bártoło E. Scleroderma diabeticorum. *Dermatol Reports*. 2022 Nov 21;14(4):9477. doi: 10.4081/dr.2022.9477.
19. Naik PP, Farrukh SN. Clinical Significance of Diabetic Dermatopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Dec 8;13:4823-4827. doi: 10.2147/DMSO.S286887.
20. Chopra D, Brehm JE, Morrison B. Hyaluronidase as a Successful Treatment Modality for Scleroderma-Induced Microstomia. *Dermatol Surg*. 2022 Sep 1;48(9):1014-1015. doi: 10.1097/DSS.0000000000003543.
21. Persad-Paisley EM, Lee C, Bhatt RA. Understanding diabetic cheiroarthropathy: a focus on clinical presentation. *J Surg Case Rep*. 2024 Mar 8;2024(3):rjae123. doi: 10.1093/jscr/rjae123.
22. Alabdali LAS, Jaeken J, Dinant GJ, Ottenheijm RPG. Awareness of limited joint mobility in type 2 diabetes in general practice in the Netherlands: an online questionnaire survey. *BMC Fam Pract*. 2019 Jul 9;20(1):98. doi: 10.1186/s12875-019-0987-7.
23. Paul A, Gnanamoorthy K. The Association of Diabetic Cheiroarthropathy With Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 Mar 26;15(3):e36701. doi: 10.7759/cureus.36701.
24. Raspovic KM, Schaper NC, Gooday C, et al. Diagnosis and treatment of active charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar;40(3):e3653. doi: 10.1002/dmrr.3653.
25. Rothenberg GM, Killeen AL, Holmes C. Reviewing recommendations from the IWGDF 2023 guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy: highlighting the role of temperature monitoring with illustrative case reports. *Wounds*. 2024 Jun;36(6):206-211. doi: 10.25270/wnds/24029.
26. Spiliopoulos S, Festas G, Paraskevopoulos I, Mariappan M, Brountzos E. Overcoming ischemia in the diabetic foot: Minimally invasive treatment options. *World J Diabetes*. 2021 Dec 15;12(12):2011-2026. doi: 10.4239/wjd.v12.i12.2011.
27. Asghari KM, Zahmatyar M, Seyedi F, et al. Gout: global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Dec 19;25(1):1047. doi: 10.1186/s12891-024-08180-9.
28. Zheng L, Zhu Y, Ma Y, et al. Relationship between hyperuricemia and the risk of cardiovascular events and chronic kidney disease in both the general population and hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2024 Mar 15;399:131779. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131779.
29. Oka P, Chong WM, Ng DX, Aau WK, Tan NC. Epidemiology and risk factors associated with gout control among adult Asians: a real-world retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Sep 7;10:1253839. doi: 10.3389/fmed.2023.1253839.

30. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
31. Sampath SJP, Venkatesan V, Ghosh S, Kotikalapudi N. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis—An Updated Review. *Curr Obes Rep*. 2023 Sep;12(3):308–331. doi: 10.1007/s13679-023-00520-5.
32. Dell'Isola A, Vinblad J, Turkiewicz A, et al. The coexistence of diabetes, hypertension and obesity is associated with worse pain outcomes following exercise for osteoarthritis: A cohort study on 80,893 patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024 Oct;32(10):1308–1318. doi: 10.1016/j.joca.2024.05.005.
33. Alenazi AM, Alhowimel AS, Alshehri MM, et al. Osteoarthritis and Diabetes: Where Are We and Where Should We Go? *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 10;13(8):1386. doi: 10.3390/diagnostics13081386.
34. Nadella H, Bloom AW, Demory Beckler M, Kesselman MM. The Overlap of Diabetes and Osteoarthritis in American Populations. *Cureus*. 2023 Apr 29;15(4):e38287. doi: 10.7759/cureus.38287.
35. Seow SR, Mat S, Teoh JJ, et al. Combined knee osteoarthritis and diabetes is associated with reduced muscle strength, physical inactivity, and poorer quality of life. *J Rehabil Med*. 2024 Sep 3;56:jrm39986. doi: 10.2340/jrm.v56.39986.
36. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
37. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S5–S10. doi: 10.2337/dc24-SREV.
38. Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024 Jan 17;384:e070856. doi: 10.1136/bmj-2022-070856.
39. Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):211–215. doi: 10.2337/diacare.26.1.211.
40. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018 Feb 16;122(4):624–638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
41. Ahmed S, Fairley R. Diabetic Muscle Infarction. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Jan 21;4(1):99–100. doi: 10.5811/cpcem.2019.10.45483.
42. Rabczyński M, Fenc M, Kuźnik E, Lubieniecki P, Hałoń A. Diabetic Muscle Infarction — A Rare Diabetic Complication: Literature Review and Case Report. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 15;20(4):3390. doi: 10.3390/ijerph20043390.
43. Botero Suarez CS, Matos M, Suryanarayanan S. Diabetic Muscle Infarction: An Uncommon Diabetic Complication With a Lack of Standardized Treatment. *JCEM Case Rep*. 2023 Feb 21;1(2):luad018. doi: 10.1210/jcemcr/luad018.
44. Okada E, Ishihara S, Azuma K, et al. Metabolic Syndrome is a Predisposing Factor for Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. *Neurospine*. 2021 Mar;18(1):109–116. doi: 10.14245/ns.2040350.175.
45. Kuperus JS, Mohamed Hoessein FAA, de Jong PA, Verlaan JJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Etiology and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Jun;34(3):101527. doi: 10.1016/j.berh.2020.101527.
46. Pillai S, Littlejohn G. Metabolic factors in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis — a review of clinical data. *Open Rheumatol J*. 2014 Dec 19;8:116–128. doi: 10.2174/1874312901408010116.
47. Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, Kado DM, Barrett-Connor E, Marshall LM; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):131–138. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.001.
48. AlOqayan LI, Zawawi AH. Musculoskeletal manifestations among diabetic patients in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2020 Nov 30;9(11):5597–5600. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_654_20.
49. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL; IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):208–219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153.
50. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Feb;4(2):159–173. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00283-1.
51. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes — a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007 Apr;18(4):427–444. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
52. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:820615. doi: 10.1155/2014/820615.

Отримано/Received 06.05.2025

Рецензовано/Revised 14.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.07.2025 ■

Information about authors

V.M. Zhdan, Professor, rector of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4633-5477>
H.V. Volchenko, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: h.volchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0151-3660>
M.Yu. Babanina, MD, PhD, associate professor, head of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.babanina@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454>
Ye.M. Kitura, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ye.kitura@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2636-4596>
M.V. Tkachenko, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.tkachenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0253-8686>
O.A. Kiryan, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.kiryan@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208>
I.V. Ivanitsky, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ih.ivanytskyi@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0583-2303>
V.G. Lebed, MD, assistant of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.lebid@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9382-2772>

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 is a fragment of the research work: "Multidisciplinary personalized approach to the management of patients with comorbid pathology and mental health disorders", No. 0124U000097.

Authors' contribution. V.M. Zhdan — author of the article idea, general guidance, article editing, final approval; H.V. Volchenko — concept and design, review of contemporary literature, work with text; Ye.M. Kitura — review of contemporary literature, review, work with text; M.V. Tkachenko — review of contemporary literature, translation, working with text; M.Yu. Babanina, O.A. Kiryan, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebed — review of modern literature, working with text.

V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, Ye.M. Kitura, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebed
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Rheumatic complications in patients with diabetes mellitus

Abstract. Epidemiological data indicate that rheumatic complications are prevalent in patients with diabetes mellitus, with a diagnosis rate of 30–70 %. Chronic hyperglycemia induces significant structural and functional alterations in bone, cartilage, and muscle tissues, attributable to the accumulation of advanced glycation end-products, oxidative stress, microangiopathy, and neuropathy. Diabetic osteoarthropathy is particularly noteworthy due to its progressive nature and high likelihood resulting in disability. Diabetic cheiroarthropathy presents with characteristic contractures and deformities of the hand joints, pathogenetically linked to fibrosis processes associated with prolonged hyperglycemia. Compression neuropathy, resulting from ischemia of nerve fibers, is characterized by severe pain syndrome and sensory disturbances. Adhesive capsulitis is defined by progressive fibrosis of the joint capsule, leading to significant functional impairment of the shoulder joint. Scleredema diabeticorum manifests as pathological thickening of the skin, resulting in restricted mobility due to excessive extracellular matrix deposition. Metabolic dysregulation is implicated in the development of gout. Osteoarthritis exhibits an accelerated course, driven by rapid degradation of cartilage tissue due to protein glycation and chronic inflammatory processes. The co-occurrence of rheumatoid

arthritis and diabetes mellitus is marked by the rapid progression of joint deformities and a severe clinical course. Muscle infarctions, secondary to diabetic angiopathy, present with acute pain syndrome and restricted motor function. Idiopathic hyperostosis involves pathological proliferation of bone tissue, predominantly in the spine. Osteoporotic fractures arise from reduced bone mineral density and increased bone fragility. Diagnosing musculoskeletal disorders in diabetes mellitus necessitates a comprehensive approach, incorporating clinical examination, radiographic imaging, magnetic resonance imaging, ultrasound examination, densitometry, and laboratory tests. The therapeutic strategy focuses on optimal glycemic control, pathogenetic and symptomatic pharmacotherapy, physiotherapy approaches, rehabilitation programs, and, when indicated, surgical interventions. Prevention focuses on the early identification of complications, achievement of target metabolic control parameters, minimization of traumatic injuries, and maintenance of optimal physical activity.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic osteoarthropathy; diabetic cheiroarthropathy; compressive neuropathy; adhesive capsulitis; scleredema diabeticorum; gout; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; muscle infarction; idiopathic hyperostosis; osteoporosis

Чернявська І.В.¹, Скрипник Л.М.¹, Паньків В.І.², Чаплинська Н.В.¹, Рудник В.Т.¹

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

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

Зв'язок між автоімунним тиреоїдитом і кишковою мікробіотою

Резюме. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) характеризується дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ) та порушенням стану імунної системи. АІТ — це Т-клітинно-опосередковане, органоспецифічне автоімунне захворювання, спричинене взаємодією між генетичними й екологічними факторами. У пацієнтів з АІТ спостерігається інфільтрація лімфоцитами ЩЗ та підвищення титру автоімунних антитіл до ЩЗ, що змінює цілісність епітеліальних клітин фолікулів ЩЗ та порушує їх метаболізм та імунну функцію і призводить до зниження багатотканинної метаболічної активності. Протягом останніх кількох десятиліть дедалі більша увага приділяється стану кишкової мікробіоти. Кілька недавніх досліджень виявили, що склад мікробіоти кишечника у пацієнтів з АІТ змінюється. Вона бере участь у виникненні та розвитку АІТ, впливаючи на вісь «кишечник — ЩЗ». Ми виконали пошук у базах даних PubMed, Web of Science, Embase і Cochrane. Аналіз показав, що різноманітність і чисельність певної кишкової мікробіоти змінюється у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. *Shao1*, індекс мікрофлори, був підвищений у групі хворих на АІТ порівняно з контрольною групою. Кількість деяких корисних бактерій, як-от *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, зменшується у хворих на АІТ, а шкідлива мікробіота, така як *Bacteroides fragilis*, значно збільшується порівняно з контрольною групою. Відсоток відповідної кількості інших бактерій, як-от *Bacteroidetes*, *Bacteroides* і *Lachnospiraceae*, збільшується порівняно з контрольною групою. Кількість і різноманітність бактерій у пацієнтів з АІТ вірогідно знижена, а відносна кількість *Bacteroides*, фекальних *Bacillus*, *Prevotella* та *Lactobacillus* також зменшується. Підтвердження того, чи може коригування складу мікробіоти кишечника поліпшити результати перебігу АІТ, все ще очікується. Цей аналіз вказує на зв'язок між АІТ та зміною складу мікробіоти. Показано вплив кишкової мікробіоти на засвоєння мікроелементів, необхідних для нормального функціонування ЩЗ.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; кишкова мікробіота; дисбіоз; дисбактеріоз; мікробні метаболіти

Вступ

Складність і незрозумілість механізмів розвитку та прогресування автоімунного процесу в щитоподібній залозі (ЩЗ), який із місцевого, органоспецифічного згодом набуває ознак системного, створюють певні труднощі для діагностики та лікування [1]. Відповідно, змінюється і клінічна картина захворювання — від місцевих симптомів і гіпотиреозу до багатогранної екстратиреоїдної симптоматики. Вона включає артралгії та м'язовий біль, розлади психіки та пам'яті,

проблеми фертильності жінок, поведінкових реакцій і якості життя. Отже, тактика і методи лікування повинні відповідати змінам характеру патологічного процесу та його активності й особливостям клінічного перебігу захворювання. Сьогодні вони спрощені й орієнтовані лише на медикаментозне лікування. Патогенетично обґрунтованого лікування не існує, а замісна терапія гормонами ЩЗ тільки усуває прояви гіпотиреозу і не впливає на перебіг автоімунного процесу. Гостроти проблеми автоімунного тиреоїдиту

(АІТ) надають невинне зростання захворюваності та збільшення кількості пацієнтів із екстратиреоїдними ураженнями і тяжким клінічним перебігом. Останніми роками у літературі з'явилися публікації, у яких стримано йдеться про доцільність хірургічного лікування і про тиреоїдектомію як метод вибору. Прикро, що, попри прогрес сучасних медичних технологій, не вирішеним залишається питання щодо потенційного ефективного лікування АІТ [2]. Етіологію АІТ можна розділити на три фактори: зміни навколишнього середовища, генетична схильність і дисфункція імунної системи [3].

Мікробіом людини — це унікальна сукупність генів усіх понад 10^{14} мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів, археїв), які у нормі та за патології співіснують із ним, беручи участь у різних процесах обміну та регуляції. Залежно від анатомічного розташування виділяють мікробіом ротової порожнини, дихальних шляхів, шкіри, уrogenітальної зони. Мікробіом кишечника — найскладніша, найрізноманітніша та найбільш метаболічно активна екосистема, яка виконує важливі функції для підтримки здоров'я людини, зокрема імунної регуляції, метаболізму та захисту від інфекцій [4].

Дедалі частіше з'являються переконливі докази, які вказують на те, що зміни у складі кишкової мікробіоти (КМ) відіграють ключову роль у виникненні та прогресуванні АІТ [2, 4]. Однак наші знання про зв'язок мікробіому кишечника та ЩЗ залишається недостатніми і не до кінця зрозумілими.

Ця оглядова стаття має на меті надати сучасні дані про роль КМ щодо рівня гормонів ЩЗ, розвитку АІТ, а також про механізми їх взаємодії.

Результати

Мікрофлора кишечника людини складається з майже 100 трильйонів мікроорганізмів, що у десять разів перевищує кількість наших зародкових і соматичних клітин, і більшість із них є вірусами та бактеріями [5]. Вони розподіляються уздовж кишечника: найменше представництво у шлунку та дванадцятипалій кишці, більше у тонкому кишечнику і найбільша концентрація — у товстій кишці. Разом із бактеріофагами та грибовими видами вони формують КМ [6].

Кожна людина має унікальний склад КМ. Єдиного оптимального складу не існує, а його формування відбувається протягом усього життя. На нього впливають харчування, генетика, етнічна належність і загальний стан здоров'я організму. Баланс КМ необхідний для здоров'я травного тракту, а також гормонального та метаболічного гомеостазу [7].

Порушення балансу мікробіоти та виникнення дисбіозу можуть призводити до дисфункції епітеліального бар'єра [8]. Цей стан асоціюється з різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та пов'язаний із системними захворюваннями, як-от розсіяний склероз [9], ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, АІТ [10] і цукровий діабет 1-го типу [11].

Зміни у складі кишкових бактерій можуть призвести до підвищення кишкової проникності [12], що пов'язано з підвищеним рівнем білка зонуліну, відповідального за регуляцію міжклітинних зв'язків [13]. Зонулін — це білок, який регулює проникність міжклітинних контактів у шлунково-кишковому тракті. Його рівень у крові може вказувати на стан бар'єрної функції кишечника. Високий рівень зонуліну може свідчити про порушення бар'єру і, як наслідок, проникнення токсинів, бактерій і неперетравлених білків у кров [14]. Коли щільні з'єднання між ентероцитами послаблюються, антигени з мікробіоти можуть проникати і запускати імунну систему за допомогою молекулярної мімікрії.

Деякі бактеріальні антигени у кишечнику мають структуру, подібну до структури аутоантігенів. Завдяки цій аналогії плазматичні клітини можуть активуватися для вироблення антитіл, які зв'язуються з антигенами, що експресуються на клітинах фолікулів ЩЗ [15]. Дисбактеріоз також призводить до підвищеного вироблення аутоантитіл шляхом посттрансляційної модифікації білків. Крім того, він сприяє розвитку АІТ, зміщуючи пул Th1-хелперів до Th2 та індукуючи активацію Toll-подібного рецептора-4 [16].

Ще одне дослідження виявило у пацієнтів з АІТ ультраструктурні морфологічні зміни у дистальній частині ентероцитів дванадцятипалої кишки, де спостерігалися варіації товщини мікроворсинок і збільшення відстані між сусідніми мікроворсинками при трансмісійній електронній мікроскопії. У цих пацієнтів було виявлено синдром підвищеної тонкокишкової проникності при оцінці проникності кишечника за допомогою тесту з лактулозою/манітолом порівняно з контрольною групою [17]. Підвищення проникності кишечника спричиняє потік токсинів, антигенів і бактеріальних метаболітів із кишечника до кровоносних судин. Такий стан є гіпотезою ініціації процесу аутоімунного захворювання ЩЗ [6]. Особливий інтерес викликало виявлення подібних морфологічних і функціональних пошкоджень кишкового бар'єру у хворих на ЦД 1-го типу та АІТ [18]. Це підтверджує гіпотезу про існування патогенетичного механізму, пов'язаного зі змінами кишкової проникності й умовами дисбактеріозу при хронічному лімфоцитарному тиреоїдиті.

На функціональний стан ЩЗ також впливають метаболіти КМ. Встановлено, що коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) мають здатність поліпшувати цілісність ентероцитів, захищати від вторгнення патогенних мікроорганізмів [19, 20]. Було показано, що такі КЖК, як ацетат, пропіонат і бутират, мають протизапальну й антиоксидантну властивість [21]. Бутират багатогранно проявляється у шлунково-кишковому середовищі. Він активує рецептори, пов'язані з G-білками, а саме GPR41 та GPR43, тим самим модулюючи імунні реакції та зменшуючи запалення [22]. Крім того, бутират сприяє синтезу антимікробних пептидів епітеліальними клітинами кишечника, посилюючи здатність вродженої імунної системи боротися з патогенними мікроорганізмами [23]. Рід

Lachnospiraceae, родини *Alcaligenaceae*, *Pasteurellaceae* і *Peptostreptococceae* належать до бактерій, що продукують КЖК [12]. Таким чином, їх негативний зв'язок із ризиком АІТ свідчив про те, що КЖК можуть виконувати захисну функцію у патогенезі АІТ [24]. Крім того, КЖК відіграють ключову роль у регулюванні співвідношення Th17-клітин до Treg-клітин, що пов'язано з виникненням автоімунних захворювань [25, 26].

Роль мікробіому в розвитку АІТ підтверджується також науковими дослідженнями, які аналізують дані про пацієнтів із автоімунними захворюваннями ШЗ. Загалом було залучено близько 750 осіб із діагнозом АІТ та 488 учасників контрольної групи з п'яти країн, що дозволило оцінити різноманітність і зміни у мікробіоті, використовуючи секвенування гена 16S рРНК [9]. Отримані результати демонструють важливість індивідуальних мікробіомних показників для розуміння етіології та розвитку цих захворювань.

У пацієнтів із гіпотиреозом описано підвищену поширеність бактеріального перевантаження. Можливою причиною є те, що у зв'язку з гіпотиреозом знижується перистальтика кишечника. Це призводить до дисфункції кишечника та робить пацієнтів більш вразливими до бактеріального розмноження [6, 27]. Збільшення розпаду білків, зменшення перетворення поліфенолів і вироблення слизу також пов'язані з більш різноманітною мікробіотою [28].

Також було встановлено, що співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes* (F/B) є важливим індикатором дисбіозу кишечника і пов'язане з різними клінічними станами. У пацієнтів з АІТ відзначено більшу кількість *Bacteroidetes*, але не було помітних змін у кількості *Firmicutes*. Бактерії, як-от *Veillonella* і *Streptococcus*, можуть впливати на автоімунітет через вироблення цитокінів. Зменшення *Phascolarctobacterium* пов'язане зі змінами у синтезі КЖК та порушенням імунного гомеостазу [7].

Встановлено вплив дієти на різноманітність КМ. Середземноморська дієта пов'язана зі зниженням *Streptococcus* і підвищенням рівнем *Bifidobacterium*, *Prevotella* і *Roseburia*, які ферментують харчові волокна. Західна дієта, багата на швидку їжу, асоціюється з нижчими рівнями *Lactobacillus* і *Faecalibacterium*. Ці дані підкреслюють значення мікробіоти у патофізіології АІТ, а також потенційний вплив дієти на мікробну екосистему [29].

Також було висловлено гіпотезу про роль кишечника й асоційованої мікробіоти у метаболізмі гормонів ШЗ, оскільки деякі бактеріальні штами мають активність глюкуронідази та сульфатази, що дозволяє метаболізувати тиреоїдні гормони [30]. Крім того, мікробіота впливає на засвоєння мікроелементів, необхідних для функціонування ШЗ, таких як йод, мідь, залізо, селен і цинк.

У людей із запальними захворюваннями кишечника та супутнім дисбіозом спостерігалася мальабсорбція йоду [8]. Додатково було виявлено, що зниження КМ, яка продукує бутират, пов'язане зі зниженням поглинання йоду.

З іншого боку, завдяки своїй вродженій антимікробній активності йод може змінювати склад КМ, впливаючи як на резидентні, так і на патогенні бактерії [31]. Дійсно, було чітко продемонстровано, що йод може заважати транспорту електронів, інгібуючи вироблення АТФ в аеробних бактеріях; також було описано його здатність порушувати структури клітинних стінок мікроорганізмів [32]. Ефект додавання йоду був проаналізований у низці моделей на тваринах, що вказує на те, що загальний ефект йоду на модуляцію мікробіоти залежить від індивідуальної композиції мікробів господаря [33].

Концентрація селену в ШЗ вища, ніж у будь-якому іншому органі. Він є важливою складовою частиною групи білків, відомих як селенопротеїни, які беруть участь у кількох процесах, найбільш важливими з яких є антиоксидантна та протизапальна дія, а також метаболічна активність [34]. У природі селен існує у неорганічних формах — селенаті та селеніті, а також в органічних, як аналог амінокислоти сірки, селенометіоніну та селеноцистеїну [35]. Селен і склад мікробіоти кишечника взаємодіють між собою. Близько 25 % всіх бактерій мають гени, що кодуєть селенопротеїни. Деякі види лактобактерій здатні перетворювати внутрішньоклітинний селен в органічні форми, що полегшує засвоєння селену в організмі людини. Селен позитивно впливає на модуляцію імунної системи, а також сприяє секреції цитокінів Т-регуляторів [36, 37]. Часто дефіцит селену спостерігається при АІТ, і його додавання може зменшити рівні автоантитіл до ШЗ [22, 38].

Цинк впливає на зв'язування трийодтироніну з його ядерним рецептором. У людей спостерігається взаємозв'язок між захворюваннями ШЗ та метаболізмом цинку, оскільки пацієнти з гіпотиреозом часто мають знижені рівні цинку, а дефіцит цинку корелює з низьким рівнем вільних гормонів ШЗ [39].

Результати досліджень на людях підтверджують ефект добавок цинку в інгібуванні росту патогенів (наприклад, *E. coli*, що викликає діарею) і сприянні росту корисних бактерій, таких як *Lactobacillus*. Крім того, в людей із автоімунними захворюваннями ШЗ відносна кількість *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* позитивно корелює з рівнями цинку [40].

Висновки

Систематичний аналіз оглядів доводить існування осі «кишечник — ШЗ» завдяки численним доказам взаємного впливу цих двох систем. КМ може впливати на морфологію самого кишечника і на функцію гормонів ШЗ. Порушення кишкової проникності може бути ще однією причиною, яка впливає на функцію гормонів ШЗ. Більше того, КМ стає важливим фактором розвитку імунної системи, тому порушення її балансу можуть спровокувати автоагресивні розлади, які призводять до автоімунних захворювань ШЗ. Однак виявлення причинного зв'язку між варіаціями складу КМ та патогенезом автоімунних захворювань ШЗ потребує детальнішого вивчення.

Зміни у пропорціях мікроорганізмів можуть спричиняти розвиток автоімунних захворювань [41]. Автоімунні захворювання в такому випадку є імунною

відповіддю проти власних тканин організму, внаслідок чого виникає запалення і руйнуються тканини й органи [42]. Було запропоновано тезу про те, що спосіб життя у сучасну епоху, зокрема й харчування, може впливати на склад мікрофлори, викликаючи дисфункцію імунної системи [43]. Близько двох третин людської мікрофлори становить КМ. Вона відіграє ключову роль у підтримці харчового, метаболічного й імунологічного гомеостазу в господаря. Крім підтримки шлунково-кишкового гомеостазу, вона бере участь у гідролізі спожитої їжі та засвоєнні його продуктів, детоксикації та синтезі вітамінів. КМ є ключовою ланкою функціонування лімфатичної системи, 80 % якої перебуває на кишковому рівні [44]. Одночасно з вивченням КМ звертають увагу на причини виникнення дисбактеріозу та фактори, які впливають на нього. Автоімунні захворювання дуже часто трапляються в економічно розвинутих країнах, уражаючи переважно жінок. З огляду на таку особливість автоімунної захворюваності запропоновано концепцію про те, що сучасний спосіб життя може впливати на склад КМ і спричиняти дерегуляцію, переважно ослаблення, імунної системи [45].

Як свідчить порівняльна оцінка результатів, пацієнти з дисфункцією ЩЗ мають більшу різноманітність і множинність мікрофлори в кишечнику, ніж здорові особи, що свідчить про зв'язок між АІТ і дисбактеріозом [2, 26]. У багатьох роботах показано, що зміни мікрофлори стосуються не лише кількісних, а й якісних пропорцій і що вони можуть викликати захворювання автоімунного генезу [16, 23, 27], які є відповіддю імунної системи на дисбаланс мікрофлори. Ця відповідь, зокрема, проявляється автоімунітетом проти тканин організму [6, 19].

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

Список літератури

1. Pankiv V. Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis. *Child's health*. 2024;19(7):429-433. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.7.2024.1754>.
2. Ruggeri RM, Barbalace MC, Croce L, Malaguti M, Campenni A, Rotondi M, Cannavò S, Hrelia S. Autoimmune Thyroid Disorders: The Mediterranean Diet as a Protective Choice. *Nutrients*. 2023 Sep 12;15(18):3953. doi: 10.3390/nu15183953. PMID: 37764737; PMCID: PMC10535745.
3. Xiong Y, Zhu X, Luo Q. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune thyroiditis: A mendelian study. *Heliyon*. 2024;10(3):e25652. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25652. PMID: 38356548; PMCID: PMC10865322.
4. Luzanchuk A, Kravchenko VI, Polumbryk MO, Tarachenko YM. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;3:54-62. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.
5. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.
6. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):293-300. doi: 10.1007/s11154-018-9467-y. PMID: 30294759.
7. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine*. 2015;49(3):583-7. doi: 10.1007/s12020-014-0509-2. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25516464.
8. Ejtahed HS, Angoorani P, Soroush AR, Siadat SD, Shirzad N, Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Our Little Friends with Big Roles: Alterations of the Gut Microbiota in Thyroid Disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(3):344-350. doi: 10.2174/1871530319666190930110605. PMID: 31566142.
9. Alkader DAA, Asadi N, Solangi U, Singh R, Rasuli SF, Farooq MJ, et al. Exploring the role of gut microbiota in autoimmune thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1238146. doi: 10.3389/fendo.2023.1238146. PMID: 379
10. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020;12(6):1769. doi: 10.3390/nu12061769. PMID: 32545596; PMCID: PMC7353203.
11. Zhang L, Masetti G, Colucci G, Salvi M, Covelli D, Eckstein A, Kaiser U, et al. Combining micro-RNA and protein sequencing to detect robust biomarkers for Graves' disease and orbitopathy. *Sci Rep*. 2018;8(1):8386. doi: 10.1038/s41598-018-26700-1. PMID: 29849043; PMCID: PMC5976672.
12. Hou J, Tang Y, Chen Y, Chen D. The role of the microbiota in Graves' disease and Graves' orbitopathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:1301. doi: 10.3389/fcimb.2021.739707.
13. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(8):479-90. doi: 10.1016/j.tem.2019.05.008.
14. Veres-Székely A, Szász C, Pap D, Szébeni B, Bokrossy P, Vannay Á. Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7548. doi: 10.3390/ijms24087548. PMID: 37108711; PMCID: PMC10139156.
15. Sihombing AE, Prajitno JH. The future perspective of gut microbiota and autoimmune thyroid disease. *Int J Res Publ*. 2023;116(1):93-97. doi: 10.47119/IJRP1001161120234384.
16. Fenneman AC, Rampanelli E, Yin YS, Ames J, Blaser MJ, Fliers E, Nieuwdorp M. Gut microbiota and metabolites in the pathogenesis of endocrine disease. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(3):915-931. doi: 10.1042/BST20190686. PMID: 32412045.
17. Montassier E, Berthelot L, Soullou JP. Are the decrease in circulating anti-α1,3-Gal IgG and the lower content of galactosyl transferase A1 in the microbiota of patients with multiple sclerosis a novel environmental risk factor for the disease? *Mol Immunol*. 2018;93:162-165. doi: 10.1016/j.molimm.2017.09.016.
18. Merra G, Capacci A, De Lorenzo A. Do intestinal microbiota and thyroid travel in tandem? *Med Nutr Food Sci*. 2022;1(1). doi: 10.33582/mpnfs.2022.202205001.
19. Bogusławska J, Godlewska M, Gajda E, Piekiełko-Witkowska A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210024. doi: 10.1530/ETJ-21-0024.
20. Luty J, Ruckemann-Dziurdzińska K, Witkowski JM, Bryl E. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease — Complex

interplay between cells and cytokines. *Cytokine*. 2019;116:128-33. doi: 10.1016/j.cyto.2019.01.003.

21. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195:74-85. doi: 10.1111/cei.13158.

22. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czapla N, Markowska M, et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med*. 2021;10(16):3609. doi: 10.3390/jcm10163609.

23. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity. *Front Immunol*. 2020;10:3141. doi: 10.3389/fimmu.2019.03141.

24. Liu H, Liu H, Liu C, Shang M, Wei T, Yin P. Gut microbiome and the role of metabolites in the study of Graves' disease. *Front Mol Biosci*. 2022 Feb 16;9:841223. doi: 10.3389/fmolb.2022.841223.

25. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5036959. doi: 10.1155/2020/5036959.

26. El-Zawawy HT, Ahmed SM, El-Attar EA, Ahmed AA, Roshdy YS, Header DA. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e14038. doi: 10.1111/ijcp.14038.

27. Li Y, Qin GQ, Wang WY, et al. Short chain fatty acids for the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol*. 2022;59(7):901-909. doi: 10.1007/s00592-022-01870-7.

28. Zhao H, Yang CE, Liu T, et al. The roles of gut microbiota and its metabolites in diabetic nephropathy. *Front Microbiol*. 2023;14:1207132. doi: 10.3389/fmicb.2023.1207132.

29. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-1335. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

30. Parada Venegas D, De La Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.

31. Anachad O, Taouil A, Taha W, et al. The implication of short-chain fatty acids in obesity and diabetes. *Microbiol Insights*. 2023;16:11786361231162720. doi: 10.1177/11786361231162720.

32. Tian F, Wang L, Zhao Y, et al. The pathogenic role of intestinal flora metabolites in diabetic nephropathy. *Front Physiol*. 2023;14:1231621. doi: 10.3389/fphys.2023.1231621.

33. Virili C, Stramazzo I, Bagaglini MF, Carretti AL, Capriello S, Romanelli F, et al. The relationship between thyroid and human-associated microbiota: A systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25:215-237. doi: 10.1007/s11154-023-09839-9.

34. Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients

with Hashimoto thyroiditis. *Front Immunol*. 2021;12:579140. doi: 10.3389/fimmu.2021.579140.

35. Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Zawalna N, et al. Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13450. <https://doi.org/10.3390/ijms232113450>.

36. Su X, Zhao Y, Li Y, Ma S, Wang Z. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clin Sci Lond Engl*. 2020;134:1521-35. doi: 10.1042/CS20200475.

37. Opazo MC, Coronado-Arrázola I, Vallejos OP, et al. The impact of the micronutrient iodine in health and diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(6):1466-79. doi: 10.1080/10408398.2020.1843398.

38. Shen H, Han J, Li Y, et al. Different host-specific responses in thyroid function and gut microbiota modulation between diet-induced obese and normal mice given the same dose of iodine. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(8):3537-47. doi: 10.1007/s00253-019-09687-1.

39. Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, et al. Selenium in human health and gut microbiota: bioavailability of seleno-compounds and relationship with diseases. *Front Nutr*. 2021;8:685317. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.685317>.

40. Liu Q, Sun W, Zhang H. Interaction of gut microbiota with endocrine homeostasis and thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2656. doi: 10.3390/cancers14112656.

41. Jiang W, Lu G, Gao D, et al. The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:943408. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.943408>.

42. Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, et al. INDIGO consortium. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome*. 2021;9(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00952-4>.

43. Calcaterra V, Mameli C, Rossi V, et al. What we know about the relationship between autoimmune thyroid diseases and gut microbiota: a perspective on the role of probiotics on pediatric endocrinology. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022;74(6):650-71. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.22.06873-2>.

44. Macvanin MT, Gluvic Z, Zafirovic S, et al. The protective role of nutritional antioxidants against oxidative stress in thyroid disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1092837. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1092837>.

45. Beserra JB, Morais JBS, Severo JS, et al. Relation between zinc and thyroid hormones in humans: a systematic review. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(11):4092-100. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02562-5>.

Отримано/Received 21.05.2025

Рецензовано/Revised 28.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.08.2025 ■

Information about authors

Iryna Cherniavska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: irena-endo@ukr.net, icherniavska@ifnu.edu.ua; phone: +380 (66) 885-66-86; <https://orcid.org/0009-0007-8339-6838>

Liubov Skrypnik, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: lubovms@ukr.net; phone: +380 (99) 377-55-95; <https://orcid.org/0000-0001-5630-2778>

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Nataliia Chaplynska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nchaplynska@gmail.com; phone: +380 (50) 209-41-71; <https://orcid.org/0000-0002-5008-7453>

Viktoriia Rudnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vikysia6@ukr.net; phone: +380 (99) 275-40-46; <https://orcid.org/0000-0003-2582-8544>

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.

I.V. Cherniavska¹, L.M. Skrypnyk¹, V.I. Pankiv², N.V. Chaplynska¹, V.T. Rudnyk¹

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 MHU, Kyiv, Ukraine

Association between autoimmune thyroiditis and gut microbiota

Abstract. Autoimmune thyroiditis (AIT) is characterized by thyroid dysfunction and immune disorders. AIT is a T-cell-mediated, organ-specific autoimmune disease caused by interactions between genetic and environmental factors. Patients with AIT show thyroid lymphocyte infiltration and increased thyroid autoimmune antibodies, thereby altering the integrity of thyroid follicular epithelial cells and dysregulating their metabolism and immune function, leading to a decrease in multitissue metabolic activity. Growing attention has been paid toward the state of gut microbiota over the last few decades. Several recent studies have found that gut microbiota composition in patients with AIT has altered. Recent studies have revealed that gut microbiota is involved in the occurrence and development of AIT by influencing the gut-thyroid axis. We conducted a search in the PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane databases. The analysis showed that the diversity and abundance of certain gut microbiota were changed in patients with AIT compared to the control

group. Chao1, the index of microflora richness, increased in the AIT group compared to controls. Some beneficial bacteria such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* decreased in AIT patients, and harmful microbiota like *Bacteroides fragilis* significantly increased compared to the control group. The percentage of other bacteria such as *Bacteroidetes*, *Bacteroides*, and *Lachnospiraceae* increased compared to controls. The bacterial abundance and diversity in patients with AIT reduced significantly, and the relative amount of *Bacteroides*, fecal *Bacillus*, *Prevotella*, and *Lactobacillus* also decreased. The confirmation of whether adjusting the composition of the gut microbiota can improve outcomes in patients with AIT is still pending. This analysis indicates an association between AIT and alteration of microbiota composition. The influence of microbiota on the absorption of trace elements necessary for normal thyroid function is shown.

Keywords: autoimmune thyroiditis; gut microbiota; dysbiosis; dysbacteriosis; microbial metabolites



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055