

CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

The peer-reviewed scientific specialized medical journal
Рецензований науковий спеціалізований медичний журнал

№ 4 (80) 2022



Особливості патоморфологічних змін
у тканині папілярного раку
щитоподібної залози після лазерної
інтерстиційної термотерапії.
Клінічний випадок

Усунення надлишкового
бактеріального росту в тонкій
кишці як допоміжний метод
лікування цукрового діабету 2 типу

Вплив рівня вітаміну D
у сироватці крові на ризик розвитку
гестаційного цукрового діабету

Ukraine **NOW** ^{ua}



Форксіґа

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ



Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ



ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІґА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію
ниркової недостатності та знижує загальну смертність
у пацієнтів з ХХН^{1*}



ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного коотранспортера глюкози 2 типу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії не обмежений з 30.11.2018

* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drugs.com.ua> дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфозин).¹ Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропаноїлну моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного коотранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіґа потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при такому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.*** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозином пацієнтів з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутність досвіду застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірному зниженню артеріального тиску, це може бути більш вираженою у пацієнтів з дуже високим рівнем тиску в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтами, для яких падіння артеріального тиску викликає застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної ріднини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної ріднини. За наявності підозри на дабелетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Ескреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурунґа, застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії не обмежений з 30.11.2018. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з новою інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа. Ця інформація також доступна на сайті www.astrazeneca.com. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk&form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.**

UK-3788 Approved September 2022

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

AstraZeneca

CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

The peer-reviewed scientific specialized medical journal
Рецензований науковий спеціалізований медичний журнал

4 (80) 2022

**Official journal of the Ukrainian Non-governmental
Organization Ukrainian Association of Endocrine Surgeons**

*Established in June 2002
Quarterly*

Під егідою Всеукраїнської громадської організації
«Українська асоціація ендокринних хірургів»

*Заснований у червні 2002 року
Виходить 4 рази на рік*

Journal indexing | Журнал індексується в міжнародних наукометричних базах та каталогах

CrossRef, Vernadsky National Library of Ukraine, WorldCat®, Google Scholar,
Open AIRE, BASE, Universal Impact Factor, General Impact Factor, ICMJE,
ResearchBib — Academic Resource Index, Citefactor, JOURNAL FACTOR, Directory of Open
Access scholarly Resources, Directory of Research Journals Indexing, The Journals Impact Factor (JIF),
Open Academic Journals Index (OAJI), Scientific Indexing Services (SIS)

Editorial address

Kyiv, 01021, Klovsky uzviz, 13a, phone +380 (44) 044-253-66-26
E-mail: cees@endocenter.com.ua

Адреса редакції

Київ, 01021, Кловський узвіз, 13а, тел. +380 (44) 253-66-26
E-mail: cees@endocenter.com.ua



The journal is printed on acid-free paper
Надруковано на безкислотному папері



UKRAINIAN COUNCIL OF SCIENCE EDITORS
UCSE
РАДА НАУКОВИХ РЕДАКТОРІВ УКРАЇНИ



© **Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery,
transplantation of endocrine organs and tissues of MoH of Ukraine**

© Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України

<http://jcees.endocenter.kiev.ua>

Головний редактор

О. А. Товкай (Київ)

Заступники головного редактора

В. І. Паньків (Київ)

Т. Ю. Юзвенко (Київ)

Редакційна колегія

В. Васько (США), З. Ф. Веселовська (Київ), С. Г. Гичка (Київ),
Є. В. Глоба (Київ), П'єр Джуліанотті (США),
С. М. Завгородній (Запоріжжя), Н. Б. Зелінська (Київ),
С. В. Земсков (Київ), С. В. Зяблицев (Київ),
А. В. Камінський (Київ), Ю. І. Караченцев (Харків),
Є. С. Козачук (Київ), Н. М. Кобиляк (Київ),
Т. В. Коломійченко (Київ), Ю. І. Комісаренко (Київ),
В. Є. Кондратюк (Київ), Ю. Л. Кучин (Київ),
Б. М. Маньковський (Київ), Л. А. Міщенко (Київ),
О. П. Нечай (Київ), Є. Павелко (США),
В. О. Паламарчук (Київ), С. Й. Рибаків (США),
Л. М. Семенюк (Київ), В. О. Сергієнко (Львів),
В. Д. Скрипко (Івано-Франківськ), Л. К. Соколова (Київ),
О. М. Сулаєва (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Франческо
Марія Біанко (США), Чандра Хассан (США),
О. В. Шидловський (Тернопіль)

Відповідальний секретар

Є. С. Козачук (Київ)

Засновник

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

Свідоцтво про державну реєстрацію

KB № 24251-14091ПР від 02.12.2019 р.

Наказом Міністерства освіти і науки України

№ 409 від 17.03.2020 р. журнал внесено
до Переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора
і кандидата наук. Категорія «Б», медичні спеціальності — 222

Рекомендовано Вченою радою Українського
науково-практичного центру ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України
Протокол № 232 від 12.12.2022 р.

Видавець

Товариство з обмеженою відповідальністю «ВІТ-А-ПОЛ»
Адреса: 03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
Тел. (44) 298-00-60. E-mail: vitapol3@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Відповідальний секретар О. М. Берник
Комп'ютерна верстка В. С. Мамчич

Підписано до друку 19.12.2022 р. Наклад 500 прим. Ум. др. арк. 12,78
Друк ФОП Гордукова І. Є. (Код ЄДРПОУ 2228230489)
м. Кам'янець-Подільський, вул. Привокзальна, 20

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець
Передрук опублікованих статей можливий на умовах
ліцензії CC BY-ND 4.0 
Знаком  позначена інформація про лікарські засоби
для медичних працівників

Chief Editor

O. A. Tovkai (Kyiv)

Deputy Editor-in-Chief

V. I. Pan'kiv (Kyiv)

T. Y. Yuzvenko (Kyiv)

Editorial Board

V. Vasko (USA), Z. F. Veselovska (Kyiv), S. G. Gychka (Kyiv),
E. V. Globa (Kyiv), Pier Giulianotti (USA),
S. M. Zavgorodniy (Zaporizhzhia), N. B. Zelinska (Kyiv),
S. V. Zemskov (Kyiv), S. V. Ziablitsev (Kyiv),
A. V. Kaminsky (Kyiv), Y. Karachentsev (Kharkiv),
Y. S. Kozachuk (Kyiv), N. M. Kobylak (Kyiv),
T. V. Kolomiichenko (Kyiv), I. I. Komisarenko (Kyiv),
V. E. Kondratiuk (Kyiv), I. L. Kuchyn (Kyiv),
B. M. Mankovsky (Kyiv), L. A. Mishchenko (Kyiv),
O. P. Nechay (Kyiv), Y. Pavelko (USA),
V. O. Palamarchuk (Kyiv), S. I. Rybakov (USA),
L. M. Semeniuk (Kyiv), V. O. Serhiyenko (Lviv),
V. D. Skripko (Ivano-Frankivsk), L. K. Sokolova (Kyiv),
O. M. Sulaieva (Kyiv), M. Tronko (Kyiv), Francesco
Maria Bianco (USA), Chandra Hassan (USA),
O. V. Shidlovskyi (Ternopil)

Executive Secretary

Y. S. Kozachuk (Kyiv)

Founder

Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery,
transplantation of endocrine organs and tissues
of MoH of Ukraine

State registration certificate

KB No 24251-14091ПР granted December 02, 2019

The Ministry of Education and Science of Ukraine

order 409 from 17.03.2020 journal is included into
the List of scientific professional editions of Ukraine in which the
dissertations results of the competitors of the scientific degrees
of the doctor and/or the candidate of sciences are published.
Category B. Medicine — 222

Approved for print Scientific Council of Ukrainian
scientific and practical center of endocrine surgery,
transplantation of endocrine organs and tissues
of MoH of Ukraine
Protocol No 232 signed December 12, 2022

Publisher

VIT-A-POL limited liability company
Address: Office 3, 19a, Academician Yefremov St., Kyiv, 03179
Tel. (44) 298-00-60. E-mail: vitapol3@gmail.com
Certificate of the subject of the publishing
DK No 4757 granted August 5, 2014

Project Manager O. M. Bernyk
Designed V. S. Mamchych

Signed for printing December 19, 2022. Circulation 500 issues
Printed by FOP Hordukova I. E. (USREOU code 2228230489)
20, Pryvokzalna street, Kamyanyets-Podilskyi

Advertisers are responsible for the advertising materials content
Reprinting of published articles is possible
under the terms of license 
The symbol  denotes information about medicines intended
for healthcare professionals



Тіогама®

МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії¹



Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тійова. Код АТХ A16A X01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югація. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Діти.** Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** оскільки поліпшується утилізація глюкози, знижується рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), сербоз, утруднене дихання. Частота невідома: аутоімунний гіпогікемічний стан, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), сербоз, утруднене дихання. Частота невідома: аутоімунний гіпогікемічний стан, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. **Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.** **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ A16A X01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містить 1,2% мелітоїну сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бічного ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тійової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. **Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.**

1. M. Reljanovic et al.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Rad. Res. 31, 171–179, 1999. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yaksho N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2365–2370.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua. www.woerwagpharma.ua


wörwag
PHARMA

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ,
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН МОЗ УКРАЇНИ

ЗБЕРЕЖЕМО ЕНДОКРИННЕ ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



КОНСУЛЬТАТИВНА
ПОЛІКЛІНІКА

СТАЦІОНАРНА ДОПОМОГА:

- *Хірургічне відділення*
- *Ендокринологічне відділення*
- *Відділення діабетичної стопи*
- *Відділення інтервенційної кардіології та радіології*



ТЕЛ.: (044) 254-54-62
м. Київ, Кловський узвіз, 13А.
WWW.ENDOCENTER.COM.UA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 ОЦІНКА ЗМІНИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ
ПАЦІЄНТІВ З ПАПІЛЯРНИМ РАКОМ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ КАТЕГОРІЇ «LOW RISK»
ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
*О. А. Товкай, Д. М. Квітка,
В. О. Паламарчук, Є. С. Козачук, В. В. Куц*

- 14 УСУНЕННЯ НАДЛИШКОВОГО
БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ В ТОНКІЙ КИШЦІ
ЯК ДОПОМІЖНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ
С. М. Ткач, В. Б. Доготар

- 20 ВПЛИВ РІВНЯ ВІТАМІНУ D У СИРОВАТЦІ КРОВІ
НА РИЗИК РОЗВИТКУ ГЕСТАЦІЙНОГО
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
Т. О. Буднік, А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук

- 26 ДОСВІД ВИКОНАННЯ ОДНОПОРТОВОЇ
РУКАВНОЇ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА У ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ
НА ТЛІ ОЖИРІННЯ
*І. М. Тодуров, С. В. Косюхно,
О. В. Перехрестенко, О. О. Калашніков,
О. І. Плегуца, А. В. Троц, А. А. Гриневич*

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

- 42 МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ
ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО
КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2 ТИПУ
А. В. Кедик, О. О. Куцин

ORIGINAL RESEARCH

- ASSESSMENT OF THE CHANGES
IN QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
WITH THE «LOW RISK» PAPILLARY THYROID
CANCER AFTER SURGICAL TREATMENT
*O. A. Tovkai, D. M. Kvitka,
V. O. Palamarchuk, E. S. Kozachuk, V. V. Kuts*

- ERADICATION OF SMALL INTESTINAL
BACTERIAL OVERGROWTH AS
AN ADJUNCTIVE METHOD FOR THE TREATMENT
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS
S. M. Tkach, V. B. Dogotar

- EFFECTS OF SERUM VITAMIN D LEVELS
ON THE RISK OF GESTATIONAL
DIABETES DEVELOPMENT
T. O. Budnik, A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk

- EXPERIENCE OF SINGLE-INCISION SLEEVE
GASTRECTOMY IN PATIENTS WITH
CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY
*I. M. Todurov, S. V. Kosiukhno,
O. V. Perekhrestenko, O. O. Kalashnikov,
O. I. Plehutsa, A. V. Trots, A. A. Hrynevych*

LITERATURE REVIEW

- METABOLIC EFFECTS
OF SODIUM-GLUCOSE
CO-TRANSPORTER 2 INHIBITOR
A. V. Kedyk, O. O. Kutsyn

- 61 РОЛЬ ВІТАМІНУ D У РОЗВИТКУ,
ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННІ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
В. Є. Кондратюк, А. П. Тарасюк

THE ROLE OF VITAMIN D
IN THE DEVELOPMENT, COURSE
AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION
V. E. Kondratiuk, A. P. Tarasiuk

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

CLINICAL CASE

- 73 ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ
ЗМІН У ТКАНИНІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ЛАЗЕРНОЇ
ІНТЕРСТИЦІЙНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ.
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
*О. А. Товкай, В. О. Паламарчук,
Л. В. Стоцька, Н. І. Белемєць,
Є. С. Козачук*

FEATURES OF PATHOMORPHOLOGICAL
CHANGES IN TISSUE OF PAPILLARY
THYROID CANCER AFTER LASER
INTERSTITIAL THERMOTHERAPY.
CASE REPORT
*O. A. Tovkai, V. O. Palamarchuk,
L. V. Stotska, N. I. Belemets,
Y. S. Kozachuk*

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ

CONFERENCE ABSTRACTS

- 79 ТЕЗИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ
ТА ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ»
29 — 30 ВЕРЕСНЯ 2022 РОКУ

ABSTRACTS OF THE SCIENTIFIC-PRACTICAL
CONFERENCE WITH INTERNATIONAL
PARTICIPATION «TOPICAL ISSUES OF
ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY»
29 — 30 SEPTEMBER, 2022

- 108 УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ
«КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ»

SUBMITTING ARTICLES TO THE JOURNAL
«CLINICAL ENDOCRINOLOGY
AND ENDOCRINE SURGERY»

УДК 616.441:574:477:33.05:316.728+005.6
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-7>

Оцінка зміни якості життя пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози категорії «low risk» після хірургічного лікування



О. А. Товкай¹, Д. М. Квітка¹, В. О. Паламарчук¹,
Є. С. Козачук¹, В. В. Куц²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ

² ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Папілярний рак залишається найпоширенішою формою злоякісних новоутворень щитоподібної залози [1]. П'ятирічна виживаність при вчасній діагностиці та адекватному лікуванні цієї онкопатології становить близько 95 % [2]. Хірургічна тактика лікування папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) переважно представлена двома варіантами операції — тиреоїдектомією та гемитиреоїдектомією. Виконання оперативних втручань, що зберігають орган, при ПРЩЗ категорії середнього та низького ризику стало можливим завдяки активній імплементації сучасних методів доопераційної та інтраопераційної діагностики і контролю за рецидивами. За даними літератури, частота специфічних ускладнень, що виникають при проведенні таких операцій, значною мірою залежить від досвіду хірурга, але загальна кореляція між обсягом операції та частотою специфічних ускладнень зберігається. Так, частота післяопераційних порушень поворотного гортанного нерва, за даними літератури, становить 1—3 %, порушень, пов'язаних із функціонуванням прищитоподібних залоз, — від 3 до 15 % [3]. Перманентні післяопераційні ускладнення знижують якість життя пацієнтів, але у більшості випадків провідним чинником, що може суттєво впливати на фізичне та психологічне функціонування хворого,

є наявність або відсутність ендокринного органу, тому триває вивчення впливу варіанта операції на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (Health-related quality of life (HR-QoL)), пацієнтів з ПРЩЗ. М. D. Shah та співавт. (2006) і L. G. Tan (2006) виявили, що показники якості життя хворих, які перенесли тиреоїдектомію, значно нижчі за такі в загальній популяції [4]. Інше дослідження, проведене у Швеції R. R. Malterling та співавт. (2010) [5], не виявило різниці за якістю життя у пацієнтів після тиреоїдектомії та контрольній групі.

Стандартом оцінки HR-QoL вважають порівняння доопераційних та післяопераційних показників із середньостатистичними у популяції на момент дослідження [6, 7]. На жаль, в Україні немає офіційних даних, які б відображали референтні значення популяційних показників якості життя в загально-медичному аспекті. Кожен опитувальник має референтні значення залежно від методу оцінки HR-QoL, за допомогою яких можна визначити наявність чи відсутність змін. Порівнюючи доопераційні та післяопераційні показники з референтними значеннями опитувальника, можна отримати інформацію щодо змін якості життя пацієнта, а порівняння показників HR-QoL після різних варіантів операцій дає змогу оцінити віддалений вплив лікування на стан пацієнта.

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; **Квітка Дмитро Миколайович**, лікар-хірург. E-mail: dnkvitka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7606-8365>; **Паламарчук Володимир Олександрович**, д. мед. н., керівник відділу ендокринної хірургії. E-mail: paldoc@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; **Козачук Єлизавета Сергіївна**, к. мед. н., вчений секретар. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2453-2496>; **Куц Володимир Васильович**, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій. E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4434-7298>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

ента, крім стандартних показників (ускладнення, рецидивування).

Мета роботи — виявити відмінність у самооцінці психічного та фізичного аспектів HR-QoL до хірургічного лікування з приводу папілярного раку щитоподібної залози низького ризику і через 6 міс; порівняти показники HR-QoL після операцій різного обсягу; визначити, в яких аспектах здоров'я відбулися найбільші зміни.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження — проспективне когортне моноцентрове.

У дослідження було залучено 163 хворих, прооперованих з приводу ПРЩЗ, в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України у період з 2018 до 2021 р. Пацієнтів розподілили на дві групи: групі I (107 (89,2 %) жінок і 13 (10,8 %) чоловіків) виконано тиреоїдектомію, групі II (32 (74,4 %) жінки та 11 (25,6 %) чоловіків) — гемітиреоїдектомію. Групи дослідження статистично значущо не відрізнялися за віком, співвідношенням статей і стадією ПРЩЗ ($p > 0,05$).

Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 (Short Form-36 Health Status Survey), адаптована україномовна версія [8]. Опитувальник містить 36 пунктів, які описують 8 аспектів здоров'я: фізичне функціонування (PF), соціальне функціонування (SF), рольові обмеження через фізичні проблеми (RP), тілесний біль (BP), загальне психічне здоров'я (MH), рольові обмеження через емоційні проблеми (RE), життєздатність (VT) та загальне сприйняття здоров'я (GH) [9]. Усі шкали є 100-бальними. Для оцінки клінічної значущості результатів опитування використовують таку градацію змін:

- 5—10 балів — слабкі;
- 10—20 балів — помірні;
- понад 20 балів — значно виразні.

Пацієнти заповнювали опитувальник безпосередньо перед оперативним лікуванням та через 6 міс після операції. Термін контрольного заповнення опитувальника 6 міс обрано для запобігання похибці, що могла б виникнути у разі рецидиву/персистенції захворювання. Дані вносили в електронні таблиці MS Excel. Розрахунки виконували за алгоритмом, викладеним в «Інструкції з оброблення даних, отриманих за допомогою опитувальника SF-36» [10], за допомогою створеного у MS Excel шаблону, розробленого авторами для спрощення і автоматизації обробки результатів анкетування.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували спеціалізовану статистичну програму StatPlus 7.6 (AnalystSoft Inc., США, ліцензія № 21735752). Числові характеристики варіаційних рядів наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) і стандартного відхилення (SD). Значущість змін параметрів оцінювали за допомогою непараметричного парного тесту Вілкоксона. Значущими вважали результати при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Усі процедури дослідження проводили відповідно до чинного законодавства України з питань етики, принципів Належної клінічної практики (ICH 6CP) та рекомендацій Гельсінської декларації 2013 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Через 6 міс після виконання тиреоїдектомії зафіксовано статистично значуще зниження практично всіх показників фізичного та психологічного компонентів якості життя пацієнтів ($p < 0,05$), окрім показників життєздатності і тілесного болю (табл. 1, рис. 1).

За шкалою BP відзначено мінімальне підвищення ($p < 0,05$), для шкали VT зміни не були значущими ($p = 0,133$).

За клінічною значущістю зміни для шести шкал були слабкими, для шкали SF — помірними, для шкали RE — виразними в усіх випадках, для шкали BP — негативними.

Таблиця 1
Показники якості життя до тиреоїдектомії та через 6 міс після втручання, бал

Показник	До операції	Через 6 міс після операції
Фізичний компонент		
PF	88,2 ± 16,6 (15—100)	82,9 ± 8,9 (60—100)*
RP	88,1 ± 29,3 (0—100)	80,6 ± 16,4 (0—100)*
BP	83,9 ± 24,1 (22—100)	84,5 ± 11,3 (54—100)**
GH	63,2 ± 16,5 (20—97)	59,3 ± 10,2 (25—82)***
Психологічний компонент		
VT	53,4 ± 24,4 (0—100)	50,7 ± 12,9 (25—75)
SF	75,4 ± 21,6 (0—100)	63,6 ± 14,2 (37,5—100)*
RE	54,2 ± 37,4 (0—100)	21,4 ± 25,9 (0—100)*
MH	56,9 ± 18,0 (20—100)	47,6 ± 11,0 (24—88)*

Примітка. Дані наведено у вигляді $M \pm SD$ (min—max).

Статистично значуща різниця щодо показників до операції:

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

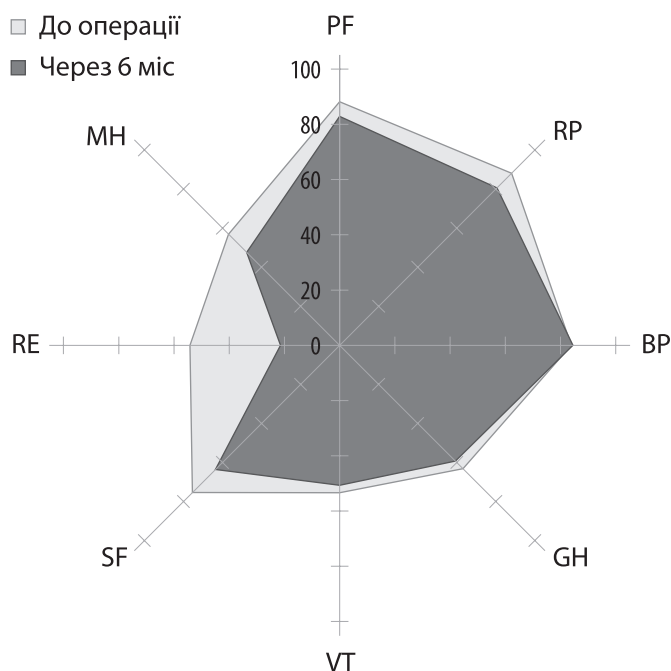


Рис. 1. Порівняння показників якості життя у групі I до операції та після

Однак загальний аналіз не дав змоги відобразити структуру змін показників якості життя всередині групи, оскільки не показує, в якій частині пацієнтів зміни шкал були негативними, а в якій — позитивними, і наскільки ці зміни суттєві.

Аналіз динаміки змін шкал показників фізичного та психологічного компонентів якості життя пацієнтів після тиреоїдектомії дав змогу виділити 7 можливих варіантів змін шкал:

- без змін;
- зміни слабкі позитивні;
- зміни помірні позитивні;
- зміни виразні позитивні;
- зміни слабкі негативні;
- зміни помірні негативні;
- зміни виразні негативні.

Слабкі позитивні зміни шкал у групі I спостерігали переважно за показниками GH (21,7 %) та VT (17,5 %), помірно позитивні — за VT (12,5 %) і SF (13,3 %), виразно позитивні — за RP (12,5 %) та BP (16,7 %). Виразні негативні зміни відзначено переважно за показниками RP, SF і RE (51,7, 39,2 та 60,8 % відповідно). Помірно негативні зміни найчастіше виявляли за показниками PF (26,7 %), BP (27,5 %), MH (37,0 %) і SF (21,7 %), слабкі негативні — за PF (45,8 %), GH (32,5 %), MH (28,6 %) і VT (22,5 %) (рис. 2).

У групі II після гемитиреоїдектомії за більшістю шкал відбулося статистично значуще поліпшення фізичних та психологічних показників якості життя пацієнтів, окрім шкал RE і MH, зміни за якими не були статистично значущими (табл. 2, рис. 3).

У пацієнтів групи II найчастіше відзначали виразні позитивні зміни за всіма показниками якості життя,

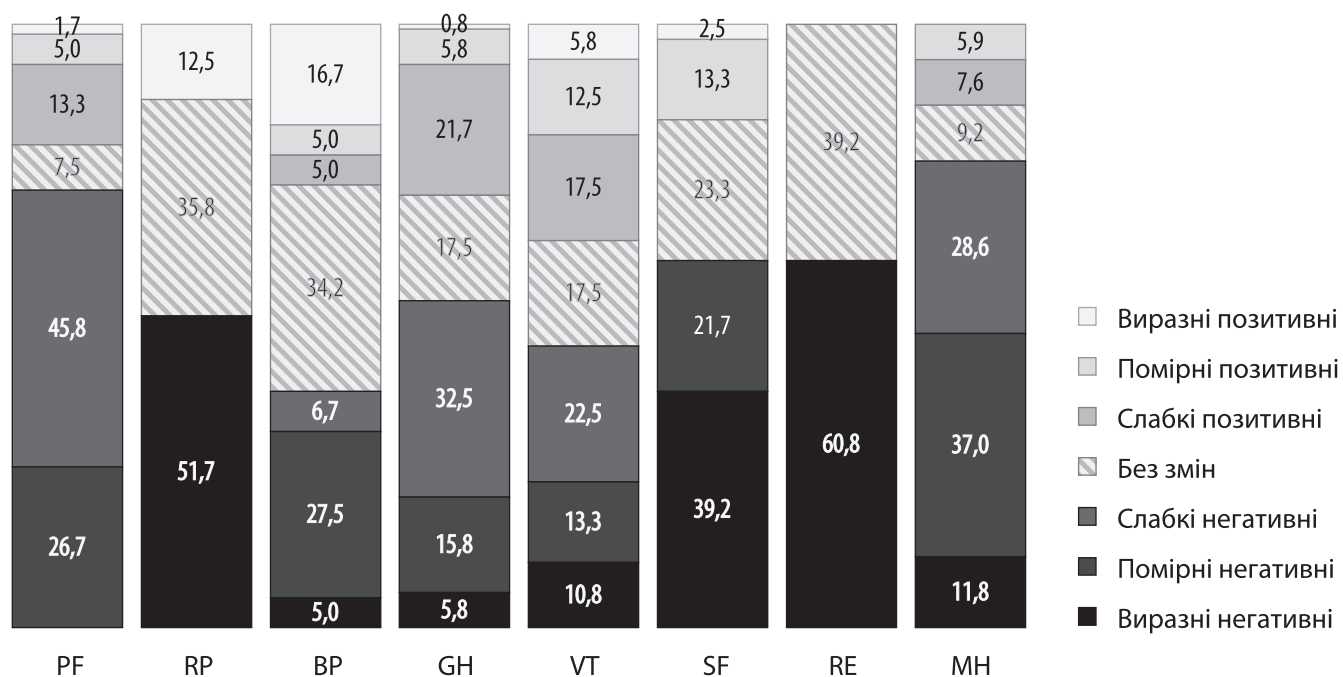


Рис. 2. Зміни за шкалами клінічної значущості результатів опитування пацієнтів групи I протягом періоду спостереження

Таблиця 2

Показники якості життя до гемітиреоїдектомії та через 6 міс після втручання, бал

Показник	До операції	Через 6 міс після операції
Фізичний компонент		
PF	74,9 ± 11,5 (55—90)	91,5 ± 13,7 (60—100)*
RP	50,0 ± 21,8 (0—75)	100 (100—100)*
BP	65,7 ± 24,0 (22—100)	98,5 ± 4,7 (40—97)*
GH	61,2 ± 11,4 (35—77)	67,9 ± 11,2 (40—97)**
Психологічний компонент		
VT	51,6 ± 25,4 (15—80)	91,6 ± 6,7 (75—100)*
SF	60,5 ± 16,1 (37,5—87,5)	77,3 ± 20,6 (37,5—100)*
RE	51,2 ± 36,6 (0—100)	51,2 ± 36,6 (0—100)
MH	51,3 ± 15,9 (20—88)	59,0 ± 15,4 (20—88)**

Примітка. Дані наведено у вигляді $M \pm SD$ (min—max).

Статистично значуща різниця щодо показників до операції:

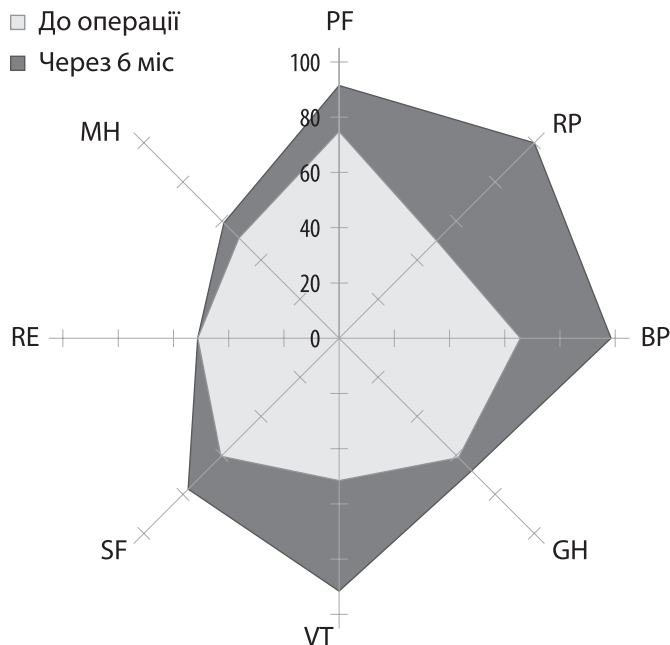
* $p < 0,0001$; ** $p < 0,05$.□ До операції
■ Через 6 міс

Рис. 3. Порівняння показників якості життя у групі II до операції та після

до того ж за показником RP — у 100 % пацієнтів. Помірні позитивні зміни спостерігали переважно за показником PF (32,6 %), слабкі позитивні — за показниками PF (20,9 %) і GH (23,3 %). Виразно негативну динаміку змін виявили у 32,6 % пацієнтів за показником RE (рис. 4).

Отримані результати свідчать про значне поліпшення якості життя через 6 міс після гемітиреоїдектомії та погіршення або незначне погіршення — після тиреоїдектомії.

У нашому дослідженні результати отримано на підставі опитування 163 хворих. Аналогічні дослідження

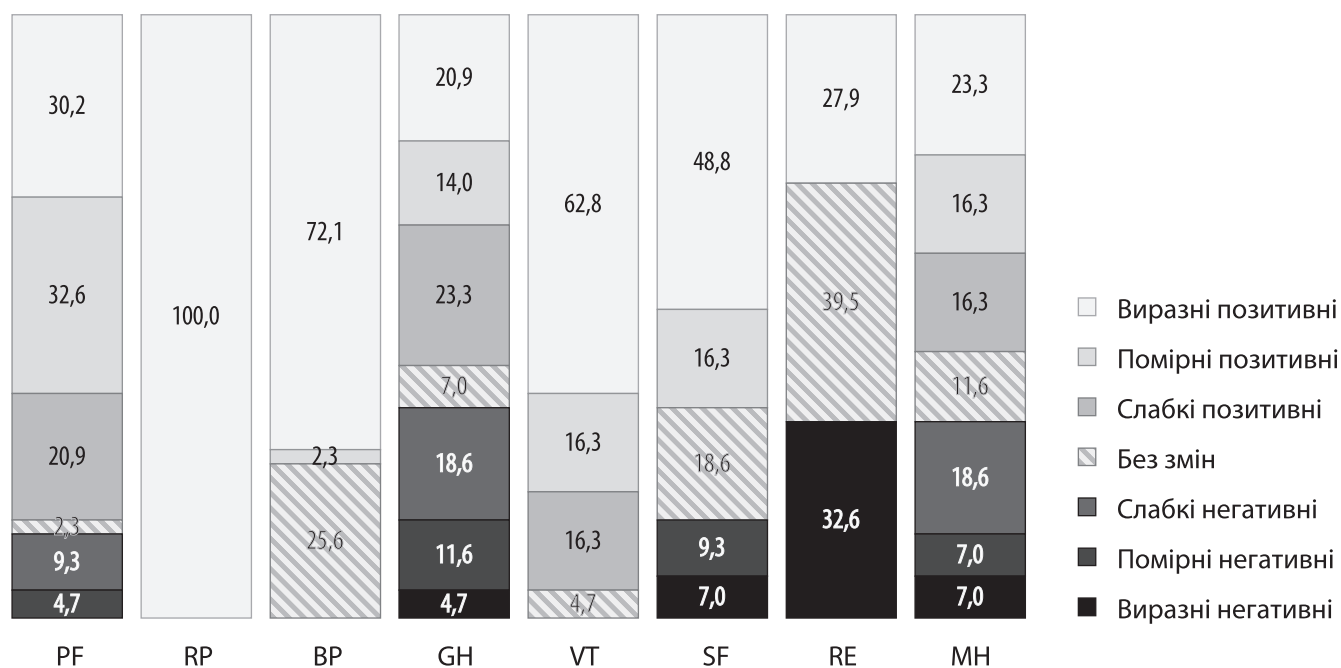


Рис. 4. Зміни за шкалами клінічної значущості результатів опитування пацієнтів групи II протягом періоду спостереження

проведено як на значно більшій кількості респондентів, так і на значно меншій. Зокрема у дослідженні впливу тиреоїдектомії при хворобі Хашимото на якість життя, проведеному у Стенфорді (США), було опитано 19 респондентів [11]. Отримані результати свідчили про позитивні зміни у HR-QoL через 3 міс після операції. У Монреальському медичному університеті (Канада) у березні 2022 р. було проаналізовано 25 досліджень із 13 країн [12]. Мета огляду — визначити зміни якості життя після тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії з приводу диференційованого раку щитоподібної залози. За результатами аналізу однозначного висновку щодо змін якості життя не отримано. Виявлено низку чинників, які прямо або опосередковано можуть впливати на кінцеві показники. Ми свідомо залучали у вибірку осіб працездатного віку. Було вилучено осіб з післяопераційними ускладненнями. Таким чином, на отримані результати впливала лише відсутність або часткова відсутність щитоподібної залози як ендокринного органа. Згідно з референтними значеннями опитувальника SF-36, низькою якістю життя слід вважати зміни значення від 0 до 20 %, зниженою — 21—40 %, середньою — 41—60 %, поліпшеною — 61—80 %, високою — 81—100 %. Розподіл на фізичний та психологічний компоненти здоров'я для оцінки якості життя використано у багатьох дослідженнях [6, 7, 11, 13].

У нашому випадку більшість респондентів до операції мали або середні або поліпшені загальні показники HR-QoL. Зафіксовано нижчий показник RP у групі II на доопераційному етапі порівняно з таким у групі I. Оскільки цей показник належить до фізичного компонента, можна припустити, що рольові обмеження через фізичні проблеми у хворих групи II досить суттєві. При подальшому аналізі виявлено певні негативні зміни після тиреоїдектомії у фізичному компоненті HR-QoL на тлі значного погіршення психологічного компонента за всіма шкалами. Найбільшу негативну зміну у групі I зафіксовано за шкалою RE. Виникнення певних рольових обмежень через емоційні проблеми, ймовірно, пов'язане з отриманням інвалідизації після тотальної тиреоїдектомії з можливою втратою працездатності. У групі II навпаки зафіксовано підвищення всіх показників після операції. Найбільшими були позитивні зміни у загальному сприйнятті здоров'я і поліпшення за шкалою RP. Такий психологічний компонент, як RE, майже не змінився.

Схожі результати щодо змін психологічного компонента отримано у дослідженні Сеульського наці-

онального університету [7]. Однак вибірка була значно більшою, ніж наша. У корейському дослідженні співвідношення чоловічої та жіночої статі становило майже 1 : 1, тоді як у нашому дослідженні 10 : 1 з переважанням жіночої статі. Такі чинники, як шкідливі звички, непрацездатний вік і наявність освіти, не враховували або були свідомо вилучені нами при аналізі. Незначні зміни показників фізичного компонента можуть свідчити про адекватну терапію післяопераційного гіпотиреозу. Специфічні ускладнення (післяопераційний гіпаратиреоз або післяопераційні порушення фонації) зазвичай значно знижують якість життя. Це продемонстровано у дослідженні, проведеному в університетських клініках Нової Зеландії та Данії [14]. Використовували загальну форму SF-36. Зафіксовано зниження показників RP, GH, VT, тоді як у нашому дослідженні — зниження за цими шкалами лише після тиреоїдектомії, а після гемітиреоїдектомії — підвищення за цими шкалами, окрім GH (незначне підвищення). Це пояснюється невеликим розміром вибірки, до якої не залучали хворих зі специфічними ускладненнями. Можна було б уважати, що сама тиреоїдектомія за адекватної корекції післяопераційного гіпотиреозу суттєво не впливає на фізичний компонент HR-QoL, але при аналізі впливу інших чинників (сімейний стан, місце проживання та середньорічний дохід) виявлено значущі зміни в обох компонентах HR-QoL [15]. Це свідчить про те, що для специфічних завдань чи визначення певних чинників впливу слід використовувати вузькоспеціалізовані опитувальники та вибірки респондентів.

ВИСНОВКИ

Виявлено відмінності за загальними показниками якості життя між доопераційним періодом та через 6 міс після операції. Порівняння показників після операцій різного обсягу виявило поліпшення загального сприйняття здоров'я після гемітиреоїдектомії та погіршення практично всіх показників якості життя після тиреоїдектомії.

Найбільш негативні зміни зафіксовано за шкалою рольових обмежень у хворих, які перенесли тотальну тиреоїдектомію, найбільш позитивні зміни — за шкалами рольового сприйняття фізичної проблеми та загального сприйняття здоров'я у хворих після операції, що зберігає орган.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. А. Товкай; залучення пацієнтів в дослідження, написання тексту — Д. М. Квітка; збір та опрацювання матеріалу — Д. М. Квітка, В. О. Паламарчук, Є. С. Козачук, В. В. Куц

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Palamarchuk A, Vlasenko M, Prudius P, Kolomiets V. Epidemiology and morphological features of thyroid cancer in people living in Vinnytsia Region. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016;7:82-5. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.7.79.2016.86423> (in Ukrainian).
2. Hajeer MH, Awad HA, Abdullah NI, Almuhaissen GH, Abudalu LE. The rising trend in papillary thyroid carcinoma. True increase or over diagnosis? *Saudi Med J*. 2018 Feb;39(2):147-53. doi: 10.15537/smj.2018.2.21211. PMID: 29436563; PMCID: PMC5885091.
3. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):271-6. doi: 10.1007/s00268-003-6903-1. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14961204.
4. Shah MD, Witterick IJ, Eski SJ, Pinto R, Freeman JL. Quality of life in patients undergoing thyroid surgery. *J Otolaryngol*. 2006 Aug;35(4):209-15. doi: 10.2310/7070.2006.0011. PMID: 17176794.
5. Malterling RR, Andersson RE, Falkmer S, Falkmer U, Niléhn E, Järhult J. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county-long-term results and quality of life. *Acta Oncol*. 2010 May;49(4):454-9. doi: 10.3109/02841860903544600. PMID: 20092427.
6. Mirallié E, Borel F, Tresallet C, et al. Impact of total thyroidectomy on quality of life at 6 months: the prospective ThyQoL multicentre trial. *Eur J Endocrinol*. 2020 Feb;182(2):195-205. doi: 10.1530/EJE-19-0587. PMID: 31804967.
7. Yu HW, An AR, Kang HI, et al. Does thyroidectomy impact quality of life: retrospective case-control study of post-thyroidectomy patients and matched individuals from the general population. *medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 10;56(11):603. doi: 10.3390/medicina56110603. PMID: 33182641; PMCID: PMC7697461.
8. Феценко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчук ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Укр. пульм. журн*. 2002;3: 9-11.
9. Ware JE J, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992; 30(6):473-83. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>.
10. Феценко ЮІ, Князевич ВМ, Разнатовська ОМ, Гріцова НА. Паліативна та хоспісна допомога хворим на туберкульоз: навч. посіб. К.: ВСВ «Медицина». 2017: 128.
11. Thatipamala P, Noel JE, Orloff L. Quality of life after thyroidectomy for Hashimoto disease in patients with persistent symptoms. *Ear Nose Throat J*. 2022 Aug;101(7):NP299-NP304. doi: 10.1177/0145561320967332. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33090901.
12. Landry V, Siciliani E, Henry M, Payne RJ. Health-Related Quality of Life following total thyroidectomy and lobectomy for differentiated thyroid carcinoma: a systematic review. *Curr Oncol*. 2022 Jun 21;29(7):4386-422. doi: 10.3390/currncol29070350. PMID: 35877210; PMCID: PMC9323259.
13. Aderombi A, Mahfouz Y, Wu F, Beatson K, Ahmed I. A quality improvement project: Engaging and educating our thyroidectomy patients. *Br J Surg*. 2021;108(Suppl 7):vii60.
14. Jørgensen CU, Homøe P, Dahl M, Hitz MF. Postoperative chronic hypoparathyroidism and quality of life after total thyroidectomy. *JBMR Plus*. 2021 Mar 16;5(4):e10479. doi: 10.1002/jbm4.10479. PMID: 33869995.
15. Li J, Xue LB, Gong XY, et al. Risk factors of deterioration in quality of life scores in thyroid cancer patients after thyroidectomy. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 19;11:10593-8. doi: 10.2147/CMAR.S235323. PMID: 31908531.

РЕЗЮМЕ

Хірургічна тактика лікування папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) переважно представлена двома варіантами операції — тиреоїдектомією та гемітиреоїдектомією. Перманентні післяопераційні ускладнення знижують якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям (Health-related quality of life (HR-QoL)). Порівняння показників HR-QoL після різних варіантів операцій дає змогу оцінити віддалений вплив лікування на стан пацієнта, окрім стандартних показників (ускладнення, рецидивування).

Мета роботи — виявити відмінність у самооцінці психічного та фізичного аспектів HR-QoL до хірургічного лікування з приводу ПРЩЗ низького ризику і через 6 міс; порівняти показники HR-QoL після операцій різного обсягу; визначити, в яких аспектах здоров'я відбулися найбільші зміни.

Матеріали та методи. Дизайн дослідження — проспективне когортне моноцентрове. У дослідження було залучено 163 хворих на ПРЩЗ низького ризику, яких розподілили на дві групи: групі I (n = 120) виконали тиреоїдектомію, групі II (n = 43) — гемітиреоїдектомію. Проведено оцінку HR-QoL за допомогою опитувальника SF-36 перед втручанням і через 6 міс після операції.

Результати. У групі I через 6 міс після операції зафіксовано статистично значуще зниження практично всіх показників фізичного та психологічного компонентів HR-QoL (p < 0,05), окрім показників життєздатності (VT) і тілесного болю (BP). Суттєві позитивні зміни спостерігали за показниками «рольові обмеження через фізичні проблеми» (RP) — 12,5 % хворих і BP — 16,7 %, виразно негативні зміни — за показниками RP, «соціальне функціонування» (SF), «рольові обмеження через емоційні проблеми» (RE) — 51,7, 39,2 і 60,8 % відповідно. У групі II за більшістю шкал зафіксовано статистично значуще поліпшення фізичних та психологічних показників HR-QoL, окрім шкал RE і «загальне психічне здоров'я» (MH), за якими зміни були статистично незначущими.

Найчастіше відзначали «виразні позитивні» зміни за всіма показниками HR-QoL, а за показником RP — у 100 % пацієнтів. «Виразно негативну» динаміку змін виявили у 32,6 % пацієнтів групи II за показником RE.

Висновки. Виявлено відмінності між вихідними загальними показниками якості життя та показниками через 6 міс після операції. Установлено поліпшення загального сприйняття здоров'я після гемітиреоїдектомії та погіршення практично всіх показників якості життя після тиреоїдектомії. Найбільші негативні зміни зафіксовано за шкалою рольових обмежень у психологічному компоненті у хворих, що перенесли тотальну тиреоїдектомію, найбільш позитивні зміни — за шкалами рольового сприйняття фізичної проблеми та загального сприйняття здоров'я у хворих після операції, що зберігає орган.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, «low risk», тиреоїдектомія, гемітиреоїдектомія, якість життя.

ABSTRACT

Assessment of the changes in quality of life of patients with the «low risk» papillary thyroid cancer after surgical treatment

O. A. Tovkai¹, D. M. Kvitka¹, V. O. Palamarchuk¹, E. S. Kozachuk¹, V. V. Kuts²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

² SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine», Kyiv

Surgical tactics in papillary thyroid cancer (PTC) treatment are presented with two surgery options: thyroidectomy and hemithyroidectomy. Permanent post-operative complications aggravate patients' quality of life (HR-QoL). In addition to the standard indicators (complications and recurrence rate), the comparison of the HR-QoL indicators after various surgical variants gives the possibility to assess the long-term impact of treatment on a patient's condition.

Objective — to identify differences in self-reported mental and physical indicators of HR-QoL before and 6 months after surgeries for low-risk PTC; to compare

the HR-QoL indicators after surgery of various scope, and to determine which of health aspects were mostly changed.

Materials and methods. The study was designed as a prospective cohort monocenter trial. The study involved 163 patients with «low risk» PTC, who were divided into two groups: I group consisted of 120 patients after thyroidectomy; II group included 43 subjects hemithyroidectomy. To assess HR-QoL, the SF-36 questionnaire was used before surgery and 6 months after surgery.

Results. Assessment of the I group patients 6 months after the surgery demonstrated a significant decrease in almost all indicators of the physical and psychological component of patients' HR-QoL ($p < 0.05$), except for the vitality indicator (VT) and body pain (BP). «Significantly positive» changes were observed for the Role limitations due to physical health (PR (12.5%)) and BP (16.7%), and significantly negative changes — for the RP, Social functioning (SF), and Role limitations due to emotional problems (RE) — 51.7 %, 39.2 %, and 60.8 % of patients, respectively. In the II group, there was a significant improvement in the physical and psychological HR-QoL indicators of the patients on most scales, except for the RE, and Mental health (MH) indicators, where the changes were not significant. Most often, «significant positive» changes were noted for all HR-QoL indicators, and for RP indicators these changes were noted in 100 % of patients. «Significantly negative» dynamics of changes were found in 32.6 % of patients of the II group by the RE indicator.

Conclusions. Differences between the initial general indicators of the quality of life and the indicators 6 months after the operation have been revealed. An improvement in the general perception of health after hemithyroidectomy and a deterioration of almost all indicators of the quality of life after thyroidectomy were established. The mostly negative changes were recorded on the scale of Role limitations due to physical health in patients who underwent total thyroidectomy. The most positive changes were recorded on the scales of role perception of physical problems and general perception of health in patients after organ-sparing surgery.

Keywords: papillary thyroid cancer, «low risk», thyroidectomy, hemithyroidectomy, quality of life.

Дата надходження до редакції 23.09.2022 р.

Дата рецензування 01.11.2022 р.

Дата підписання статті до друку 05.12.2022 р.

Усунення надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці як допоміжний метод лікування цукрового діабету 2 типу



С. М. Ткач, В. Б. Доготар

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

Численними дослідженнями, проведеними останніми роками, встановлено, що одним із важливих чинників, що призводять до розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, є певні зміни кишкової мікробіоти (КМ), тому поряд з генетичними чинниками та способом життя, які є загальновизнаними чинниками ризику цих метаболічних порушень, вивчають КМ організму як потенційний і повноцінний «співучасник» розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу [1—3].

Нові дослідження дали змогу дослідникам визначити основні шляхи впливу КМ на людський метаболізм та багато інших функцій організму-господаря. У дорослих КМ є відносно стабільною, але може швидко змінюватися внаслідок зміни дієти, епігенетичних змін, імунних та метаболічних функцій, застосування різних лікарських засобів або маніпуляцій. Встановлені значні відмінності за складом КМ у дистальних відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) між здоровими особами та хворими на ЦД дали підстави припустити, що кишковий дисбіоз може призвести до розвитку ЦД 2 типу та його наслідків. Зокрема P. D. Cani та співавт. показали, що зниження різноманітності грампозитивних анаеробних бактерій, які продукують бутират, асоціюється з ендотоксемією, хронічним запаленням та розвитком інсулінорезистентності у мишей [4, 5]. Два великі метагеномні дослідження, проведені F. Karlsson і спі-

вавт. та J. Qin і співавт. незалежно один від одного, виявили зниження вмісту бактерій, які продукують бутират (*Roseburia* та *Faecalibacterium prausnitzii*), у КМ пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно зі здоровими особами [6, 7]. Крім того, показано, що збільшення фекальної концентрації *Lactobacillus gasseri* та *Streptococcus mutans*, які живуть у проксимальних відділах кишечника, так само, як і *Escherichia coli*, було предиктором розвитку інсулінорезистентності в жінок з ожирінням у постменопаузі [2]. Однак не зрозуміло, чи є ці зміни КМ причиною або наслідком ЦД 2 типу, а також, чи є ці зміни складу КМ первинними або вторинними щодо порушень гастроінтестинальної моторики і надлишкового бактеріального росту (НБР) у тонкій кишці, що часто спостерігається при ЦД 2 типу.

Відповідно до загальноприйнятого визначення, рекомендованого ВООЗ, у широкому значенні слова кишковий дисбіоз — це дисбаланс КМ, що асоціюється зі шкідливими для господаря наслідками [1, 3]. Коли розглядаються питання, пов'язані з кишковим дисбіозом, слід чітко розуміти, що існують принаймні два його різновиди, які відрізняються за локалізацією (з переважним залученням товстої або тонкої кишки). В Україні товстокишковий дисбіоз традиційно діагностують за результатами мікробіологічних культуральних досліджень калу («аналізу калу на дисбактеріоз»), хоча діагностична цінність цього

дослідження нині сумнівна. Сучасним методом діагностики товстокишкового дисбіозу слід вважати молекулярно-генетичне дослідження зразків калу на вміст основних філотипів КМ та їхніх різновидів [3]. Основними стратегіями корекції цього виду дисбіозу є модифікація КМ шляхом зміни дієти, а також застосування еубіотиків, пребіотиків і пробіотиків або трансплантації фекальної мікробіоти.

Коли йдеться про дисбіоз тонкої кишки, то мається на увазі синдром НБР (СНБР, bacterial overgrowth syndrome). Під цим синдромом розуміють обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки понад 10^3 КУО/мл кишкового вмісту за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, що надходить з верхніх відділів ШКТ, або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенної мікробіоти товстої кишки [8—12]. Умовним золотим стандартом прямої діагностики СНБР є культуральне дослідження тонкокишкового аспірату, яке на практиці через трудомісткість і результати, що погано відтворюються, практично не використовується. Більш доступними, безпечними, недорогими та неінвазивними методами непрямой діагностики СНБР є водневі дихальні тести, такі як H_2 -глюкозний або лактулозний дихальний тести [13]. Основною стратегією лікування СНБР є його усунення за допомогою антибактеріальних препаратів.

Синдром надлишкового бактеріального росту розвивається з певних причин, основними з яких є вікові особливості, ендокринні та метаболічні розлади, синдром подразненої кишки, тривалий прийом інгібіторів протонної помпи, захворювання тонкої кишки, особливо ті, що супроводжуються її гіпомоторикою, дисфункція внутрішніх органів, порушення імунітету тощо [8]. Синдром має важливе клінічне значення, оскільки спричиняє тісно взаємопов'язані місцеві та системні патологічні процеси. Надмірна кількість умовно-патогенної бактеріальної флори в тонкій кишці місцево призводить до порушення бар'єрної функції та пошкодження її слизової оболонки, запальних змін, інактивації травних ферментів, бактеріального гідролізу білків з утворенням аміаку та кетонових кислот, окиснення жирних кислот, їх декон'югації, що поряд зі збереженням гіперосмолярності хімусу знижує всмоктування води, електролітів, білка і жиру. Клінічно це виявляється секреторною та осмотичною діареєю, стеатореєю та явищами мальабсорбції, що супроводжується зниженням маси тіла та недостатністю вітамінів А, D, Е і К. Підвищене споживання бактері-

альною флорою вітаміну В12 може супроводжуватися розвитком макроцитарної анемії. Хоча нерідко СНБР перебігає латентно, часто спостерігається метеоризм, який може спричинити дистензійний больовий синдром (ниючий біль у нижній половині живота та/або пупковій ділянці, що зменшується після відходження газів або дефекації) [8, 11].

Даних літератури щодо дисбалансу основних бактеріальних філотипів при ЦД останніми роками багато, але досліджень, присвячених вивченню частоти СНБР у хворих на ЦД, мало, вони не завжди враховують взаємозв'язок СНБР з типом ЦД, його компенсацією, тривалістю перебігу та ускладненнями, проведеним лікуванням, а результати мають неповний і суперечливий характер [10, 12]. Є поодинокі наукові праці щодо усунення НБР на перебіг ЦД [9].

Мета роботи — уточнити частоту синдрому надлишкового бактеріального росту та значення його усунення у хворих на цукровий діабет 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для уточнення частоти СНБР обстежено 108 пацієнтів із ЦД 2 типу (60 чоловіків і 48 жінок) віком від 32 до 65 років (середній вік — 45 ± 18 років), в яких спостерігалися такі гастроінтестинальні симптоми, як здуття та біль у животі, а також порушення випорожнення. Також обстежено 30 клінічно здорових осіб (середній вік — 33 ± 12 років). У 21 (19,4 %) пацієнта анамнез ЦД був < 5 років, у 47 (43,5 %) — 5—10 років, у 40 (37,0 %) > 10 років. Більш ніж у половини хворих (53,7 %) зафіксовано компенсований перебіг ЦД ($HbA1c < 7,5 \%$), у 37 (34,3 %) — субкомпенсований ($HbA1c = 7,5—9,0 \%$), у 13 (12,0 %) — декомпенсований ($HbA1c > 9,0 \%$).

Усім хворим для діагностики СНБР проведено H_2 -дихальний тест з лактулозою (H_2 -ЛДТ). Лактулоза є синтетичним дисахаридом, що не всмоктується та складається з фруктози і галактози. Після перорального прийому лактулоза проходить без змін по тонкій кишці до сліпої кишки, де вона метаболізується бактеріями ободової кишки до коротколанцюгових жирних кислоти і газів (водень та/або метан), які системно поглинаються та виділяються крізь легені та можуть бути виміряні в повітрі, що видихається. Ці властивості обґрунтовують застосування лактулози в дихальних тестах для оцінки наявності СНБР та часу оро-цекального транзиту. За видихуванням повітрям можна визначити підвищену продукцію водню за наявності СНБР. Утворення водню починається раніше і, відповідно, раніше з'являється «пик»

його концентрації. За даними багатьох дослідників, чутливість H_2 -ЛДТ становить 62,5 %, специфічність — 82,0 % (діагностична точність — 72,0 %) [13]. Зразки повітря, що видихається, збирали перед прийомом 10 г лактулози в 250 мл води і після її прийому з інтервалом 15 хв протягом 2 год. Вимірювання H_2 у повітрі, що видихається, виконували за допомогою газоаналізатора (EC60 Gastrolyzer 2, Bedfont Scientific Ltd, Rochester, Велика Британія). Позитивними результатами вважали рівень H_2 у повітрі, що видихається, > 20 ppm за наявності подвійного піка рівня водню, раніше збільшення (протягом 90 хв) > 20 ppm або стійке зростання більш ніж на 12 ppm порівняно з вихідним рівнем водню протягом перших 40—60 хв. За 4 тиж перед дослідженням пацієнти припиняли прийом антибактеріальних препаратів і не проводили процедур, що потребували очищення кишечника (колоноскопія, пасаж барію по ШКТ), за тиждень — не приймали проносних засобів. За день перед дослідженням із раціону харчування вилучали харчові продукти, багаті на клітковину. Напередодні за 12 год до дослідження пацієнти вживали легку вечерю. Дослідження проводили натще. Під час дослідження заборонялося вживати будь-яку їжу, пити воду, палити, жувати жуйку. Перед дослідженням ротову порожнину обробляли розчином хлоргексидину для запобігання впливу бактерій ротової порожнини на ферментацію глюкози [13].

Хворих з позитивними результатами H_2 -ЛДТ простим сліпим методом залежно від лікування рандомізували на дві групи. У першій групі 24 пацієнти продовжували отримувати раніш призначену базисну пероральну цукрознижувальну терапію, у другій групі 26 пацієнтам додатково до базисної терапії для усунення НБР призначали рифаксимін- α («Альфа Нормікс») у добовій дозі 1200 мг протягом 14 днів. Рифаксимін — це антибіотик для перорального прийому, що не всмоктується, та має широкий спектр дії як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних анаеробних і аеробних бактерій. В Україні рифаксимін- α вже давно застосовують під торговельною назвою «Альфа Нормікс®» у таблетках по 200 мг для лікування синдрому подразненої кишки, СНБР, діареї мандрівників, печінкової енцефалопатії та інших захворювань. Цього року рифаксимін- α у таблетках по 550 мг зареєстрований в Україні під брендовою назвою «Ксифаксан».

Після закінчення лікування повторно виконували H_2 -ЛДТ. Первинним критерієм ефективності лікування вважали частку пацієнтів з негативним

результатом H_2 -ЛДТ після лікування, вторинними критеріями — частку пацієнтів з клінічним поліпшенням (зменшення абдомінального болю, здуття та порушень випорожнення) через 2 тиж лікування, а також пацієнтів з компенсацією ЦД через 2 міс після закінчення лікування.

Для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної та стандартної похибки середньої арифметичної) та оцінкою їхньої варіабельності. Для оцінки статистичної значущості різниці між порівнюваними групами застосовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами H_2 -ЛДТ, наявність СНБР зафіксовано у 50 із 108 хворих на ЦД 2 типу (46,3 %) та 2 (6,6 %) осіб із групи контролю. Середні показники концентрації H_2 у хворих на ЦД були статистично значущо вищими, ніж у контрольній групі ($26,6 \pm 2,9$ проти $13,5 \pm 1,2$; $p < 0,05$). Дані щодо частоти СНБР залежно від тривалості перебігу ЦД та рівня HbA1c наведені в табл. 1.

При аналізі частоти СНБР залежно від тривалості перебігу ЦД 2 типу виявилось, що його статистично значущо частіше діагностували у хворих з анамнезом ЦД 2 типу понад 10 років (77,5 %), ніж у пацієнтів з анамнезом ЦД 2 типу до 5 років та 5—10 років

Таблиця 1
Частота синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від тривалості анамнезу та рівня HbA1c ($n = 50$)

Покзник	Кількість пацієнтів
Тривалість анамнезу, років	
До 5 ($n = 21$)	4 (19,0 %)
5—10 ($n = 47$)	15 (31,9 %)*
Понад 10 ($n = 40$)	31 (77,5 %)*
Рівень HbA1c, %	
До 7,5 ($n = 58$)	17 (29,3 %)
7,5—9,0 ($n = 37$)	23 (62,1 %)*
Понад 9,0 ($n = 13$)	10 (76,9 %)*

Примітка. * Різниця щодо показників інших груп статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Ефективність лікування

Кількість хворих після лікування	Група 1 (n = 24)	Група 2 (n = 26)
Негативний результат Н ₂ -ЛДТ	2 (8,3 %)	20 (76,9 %)*
Клінічне поліпшення	5 (20,8 %)	19 (73,8 %)*
Компенсований ЦД через 2 міс	14 (58,4 %)	21 (80,8 %)*

Примітка. * Різниця щодо показників групи 1 статистично значуща ($p < 0,01$).

(відповідно, 19,0 та 31,9 %, $p < 0,05$). Також СНБР статистично значущо частіше реєстрували у пацієнтів з декомпенсацією та субкомпенсацією ЦД (відповідно у 76,9 і 62,1 %) порівняно з хворими з компенсацією ЦД (29,3 %, $p < 0,01$).

Результати лікування хворих на ЦД із супутнім СНБР наведено у табл. 2.

Усунення НБР після 14-денного застосування рифаксиміну- α у дозі 1200 мг/добу зафіксовано у 20 (76,9 %) хворих на ЦД 2 типу (див. табл. 2), тоді як серед пацієнтів, яким антибактеріальну терапію не проводили, — лише у 2 (8,3 %, $p < 0,01$). Безпосередньо після закінчення лікування рифаксиміном- α клінічне поліпшення у вигляді значного зменшення здуття живота та поліпшення випорожнення реєстрували набагато частіше, ніж у контрольній групі (73,8 % проти 20,8 %, $p < 0,01$). Через 2 міс у групі хворих, які приймали рифаксимін- α , кількість осіб з компенсованим ЦД 2 типу була статистично значущо більшою, жоден із пацієнтів режиму та дози цукрознижувальних препаратів не змінював. Будь-яких клінічно значущих побічних ефектів при лікуванні рифаксиміном не спостерігали.

У значної кількості хворих на ЦД 2 типу (46,3 %) результати Н₂-ЛДТ були позитивними, що свідчить про наявність супутнього СНБР. Частота виявлення СНБР у хворих на ЦД, отримана нами, узгоджується з результатами дослідження S. C. Reddymasu та співавт. [11] (60 %), але вище показників, установлених M. Virally-Monod та співавт. [14] і L. Cuoco та співавт. [9] (43 і 28 % відповідно). Можливо, відмінності пов'язані з тим, що в нашому дослідженні велика кількість хворих (46,3 %) мала тривалий анамнез ЦД 2 типу та субкомпенсований або декомпенсований перебіг захворювання. Ми виявили, що статистично значущо частіше результати Н₂-ЛДТ, що свідчили про наявність СНБР, зафіксовані у хворих з тривалішим перебігом ЦД та рівнем HbA1c $> 7,5$ %, що узгоджується

з даними інших дослідників [12, 15]. Висока частота СНБР, установлена в нашому дослідженні, може бути наслідком того, що при ЦД часто має місце уповільнення випорожнення шлунка або діабетичний гастропарез, а також діабетична ентеропатія з гіпомоторикою тонкої кишки, що є гастроінтестинальним виявом діабетичної автономної нейропатії.

Додаткове призначення хворим на ЦД 2 типу із супутнім СНБР рифаксиміну- α було безпечним та добре переносилося, у 76,9 % випадків сприяло його усуненню, у 73,8 % — супроводжувалось клінічним ефектом, у 80,8 % — протягом наступних 2 міс сприяло компенсації ЦД 2 типу, що статистично значущо вище, ніж у контрольній групі. Отримані нами дані щодо ефективності рифаксиміну узгоджуються з результатами метааналізу 32 клінічних досліджень (7 рандомізованих клінічних досліджень, 24 когортних дослідження та 1 перехресне дослідження за участю 1221 пацієнта із СНБР), що підтвердили його ефективність та безпечність при СНБР [16]. Попри високу гетерогенність досліджень (دوزи і тривалість лікування суттєво варіювали), середня загальна ефективність рифаксиміну- α щодо усунення НБР становила 70,8 % (95 % довірчий інтервал — 61,4—78,2), незначні побічні ефекти спостерігали лише у 4,6 % випадків. Ще у 2 дослідженнях ефективність застосування рифаксиміну- α для усунення НБР становила 76—78 % [17, 18]. В останніх клінічних рекомендаціях Американського коледжу гастроентерології з ведення хворих із СНБР рифаксимін- α вважають одним з найефективніших та безпечних препаратів при цьому стані [19].

Таким чином, результати наших досліджень та дані літератури свідчать, що призначення рифаксиміну- α у дозі 1200 мг/добу протягом 14 днів слід вважати доцільним додатковим методом лікування хворих на ЦД 2 типу із супутнім СНБР.

ВИСНОВКИ

Синдром надлишкового бактеріального росту діагностували у значної кількості (46,3 %) хворих на ЦД 2 типу, що підтверджує припущення, що кишковий дисбіоз і зокрема СНБР можуть відігравати важливу роль у патогенезі ЦД 2 типу. Частота СНБР зростає у хворих з тривалішим перебігом ЦД 2 типу та його субкомпенсацією і декомпенсацією. За наявності СНБР додаткове до базисної пероральної цукрознижувальної терапії призначення рифаксиміну- α у добовій дозі 1200 мг протягом 2 тиж сприяло його зникненню та клінічному поліпшенню у більшості

хворих, а також розвитку компенсації ЦД. Тому рифаксимін- α можна розглядати як безпечний та ефективний додатковий патогенетичний засіб лікування хворих на ЦД 2 типу із супутнім СНБР.

Роботу виконано за підтримки ТОВ «Сона-Фармексім».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження написання тексту — С. М. Ткач; збір та обробка матеріалу, редагування — В. Б. Доготар.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013;27:73-83.
2. Hartstra A, Bouter K, Backhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:159-65.
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80.
4. Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
5. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013 Dec;13:935-40.
6. Karlsson FH, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498:99-103.
7. Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55-0.
8. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2978-90.
9. Cuoco L, Montalto M, Jorizzo RA, et al. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1582-6.
10. Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, et al. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(6):419-23.
11. Reddymasu SC, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis: are there any predictors? *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e8-13.
12. Roza AM, Edmiston CE Jr, Frantzides C, et al. Untreated diabetes mellitus promotes intestinal microbial overgrowth. *Am J Surg*. 1992;163:417-21.
13. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1964-72.
14. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab*. 1998;24:530-6.
15. Zietz B, Lock G, Straub RH, Braun B, Schölmerich J, Palitzsch KD. Small-bowel bacterial overgrowth in diabetic subjects is associated with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2000;23:1200-1.
16. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:604-16.
17. Deng L, Liu Y, Zhang D, et al. Prevalence and treatment of small intestinal bacterial overgrowth in postoperative patients with colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2016;4:883-7.

18. Zhang Y, Feng Y, Cao B, et al. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:2954-7.

19. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:165-78. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>; published online January 8, 2020.

РЕЗЮМЕ

Досліджень, присвячених вивченню частоти синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, мало, а їх результати мають неповний і суперечливий характер. Є лише поодинокі наукові праці щодо впливу усунення СНБР на перебіг ЦД 2 типу.

Мета роботи — уточнити частоту синдрому надлишкового бактеріального росту та значення його усунення у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 108 пацієнтів із ЦД 2 типу (60 чоловіків і 48 жінок) віком від 32 до 65 років (середній вік — (45 ± 18) років), в яких спостерігалися такі гастроінтестинальні симптоми, як здуття та біль у животі, а також порушення випорожнення. Також обстежено 30 клінічно здорових осіб (середній вік — (33 ± 12) років). Усім хворим для діагностики СНБР проводили H_2 -дихальний тест з лактулозою (H_2 -ЛДТ). Пацієнтів з позитивними результатами H_2 -ЛДТ (50 пацієнтів) простим сліпим методом залежно від лікування рандомізували на дві групи. У першій групі 24 пацієнти продовжували отримувати раніш призначену базисну пероральну цукрознижувальну терапію, у другій групі 26 пацієнтам додатково до базисної терапії для усунення СНБР призначали рифаксимін- α («Альфа Нормікс») у добовій дозі 1200 мг протягом 14 днів. Первинним критерієм ефективності лікування вважали частку пацієнтів з негативним результатом H_2 -ЛДТ після лікування, вторинними критеріями — частку пацієнтів з клінічним поліпшенням (зменшення абдомінального болю, здуття та порушень випорожнення) через 2 тиж лікування, а також пацієнтів з компенсацією ЦД через 2 міс після закінчення лікування.

Результати. За результатами H_2 -ЛДТ, наявність СНБР зафіксовано у 50 із 108 хворих на ЦД 2 типу (46,3 %) та 2 (6,6 %) осіб із контрольної групи. Частота СНБР зростала у хворих з тривалишим перебігом ЦД 2 типу та його субкомпенсацією і декомпенсацією. Додаткове призначення хворим на ЦД 2 типу із супутнім СНБР рифаксиміну- α у дозі 1200 мг/добу протягом 14 днів було безпечним та добре переносилося, у 76,9 % випадків — сприяло ерадикації СНБР, у 73,8 % — супроводжувалось клінічним ефек-

том, у 80,8% — протягом наступних 2 міс сприяло компенсації ЦД 2 типу, що статистично значущо більше, ніж в контрольній груп.

Висновки. Синдром надлишкового бактеріального росту діагностували у значної кількості (46,3%) хворих на ЦД 2 типу, що підтверджує припущення, що кишковий дисбіоз і зокрема СНБР можуть відігравати важливу роль у патогенезі ЦД 2 типу. За наявності СНБР додаткове до базисної пероральної цукрознижувальної терапії призначення рифаксиміну- α у добовій дозі 1200 мг протягом 2 тиж сприяло його зникненню та клінічному поліпшенню у більшості хворих, а також розвитку компенсації ЦД. Рифаксимін- α можна розглядати як безпечний та ефективний додатковий патогенетичний засіб лікування хворих на ЦД 2 типу із супутнім СНБР.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром надлишкового бактеріального зростання

ABSTRACT

Eradication of small intestinal bacterial overgrowth as an adjunctive method for the treatment of type 2 diabetes mellitus

S. M. Tkach, V. B. Dogotar

*Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of MoH of Ukraine, Kyiv*

The number of investigations to study frequency of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is extremely low, and their results are incomplete and contradictory. Only single scientific papers give considerations for the effects of SIBO eradication on the course of DM2.

Objective — to clarify the frequency of SIBO and the effects of its eradication in patients with DM2.

Materials and methods. The examinations involved 108 patients with DM2 (60 men, 48 women) aged 32 to 65 years (the mean age — 45 ± 18 years), all of them suffered from such gastrointestinal symptoms as bloating and abdominal pain, as well as stool disorders. In addition, 30 clinically healthy subjects (the mean age — 33 ± 12 years) were examined. To diagnose SIBO, the patients underwent the H₂ breath test with

lactulose (H₂-LBT). All subjects with positive H₂-LBT results (50 patients) were randomized into 2 groups by a simple blind method, depending on the treatment. In the first group, 24 patients continued to receive previously administered basic oral hypoglycemic therapy, and 26 patients of the second group received rifaximin- α (Alfa Normix) in a daily dose of 1200 mg for 14 days in addition to the basic therapy with the aim of eradicating SIBO. The primary efficacy criterion was the percentage of patients with negative H₂-LBT results after treatment. The percentage of patients with clinical improvement (reduction of abdominal pain, bloating, and stool disorders) after 2 weeks of treatment, as well as the proportion of patients with DM2 compensation 2 months after the end of treatment, were established as secondary efficacy criteria.

Results. According to the H₂-LBT results, the SIBO presence was recorded in 50 of 108 patients with DM2 (46.3%) and 2 (6.6%) subjects from the control group. The SIBO frequency increased in groups of patients with a longer course of DM2 and its sub- and decompensation. The additional administration of rifaximin- α in a dose of 1200 mg/day for 14 days to patients with DM2 with concomitant SIBO was safe and well tolerated, in 76.9% of cases it resulted in SIBO eradication, in 73.8% of cases it was accompanied by a clinical effect and in 80.8% of cases contributed to the DM2 compensation during the next 2 months, which was significantly higher than in the control group of patients.

Conclusions. The small intestinal bacterial overgrowth syndrome was diagnosed in a significant number (46.3%) of patients with DM2, which confirms existing assumptions that intestinal dysbiosis, particularly SIBO, may play a significant role in the DM2 pathogenesis. In case of concomitant SIBO, the additional appointment of rifaximin- α resulted in its disappearance and clinical improvement in the vast majority of patients, and also contributed to the development of diabetes compensation. In this regard, rifaximin- α can be considered as a safe and effective additional pathogenetic agent for the treatment of patients with DM2 with concomitant SIBO.

Keywords: diabetes mellitus, small intestinal bacterial overgrowth.

Дата надходження до редакції 06.10.2022 р.

Дата рецензування 09.11.2022 р.

Дата підписання статті до друку 25.11.2022 р.

Вплив рівня вітаміну D у сироватці крові на ризик розвитку гестаційного цукрового діабету



Т. О. Буднік, А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) розглядають як порушення вуглеводного обміну з підвищенням рівня глікемії, що вперше виникає у жінки у період вагітності [1]. Причина таких розладів полягає не в дефіциті ендogenous інсуліну, а у фізіологічному розвитку інсулінорезистентності у жінки, зумовленої підвищеною продукцією плацентарних гормонів — фізіологічних супресорів дії інсуліну [2]. Це одне із найпоширеніших ускладнень вагітності, яке призводить до збільшення частоти материнської та неонатальної патології. Гестаційний цукровий діабет має найближчі та віддалені негативні наслідки для здоров'я жінок та їхнього потомства [3].

Нині спостерігають збільшення поширеності ГЦД на тлі надмірної маси тіла та ожиріння [4]. З'ясовано роль кількох чинників ризику розвитку ГЦД, таких як ожиріння, наявність цукрового діабету 2 типу в родині, вік матері [5], але значення інших чинників ризику остаточно не встановлено. Оскільки ГЦД асоціюється з посиленням резистентності до інсуліну в периферичних тканинах, досліджують можливу участь дефіциту вітаміну D у патогенезі ГЦД [6, 7].

Установлено, що дефіцит вітаміну D не лише впливає на кістковий метаболізм, а й призводить до низки позаскелетних розладів, зокрема до порушень імунної системи, підвищеного ризику серцево-судинних захворювань і артеріальної гіпертензії [8]. Виявлення рецепторів вітаміну D майже у всіх клітинах організму свідчить, що опосередковані

вітаміном D ефекти відіграють певну роль у регулюванні обміну речовин [9].

Дефіцит вітаміну D призводить до порушення регуляції метаболізму вуглеводів за рахунок підвищення резистентності до інсуліну через порушення функції та кількості β -клітин [10]. Результати попередніх досліджень не з'ясували впливу дефіциту вітаміну D на розвиток ГЦД. М. Makgoba і співавт. [11] повідомили про відсутність асоціації між низьким рівнем вітаміну D у першому триместрі та ризиком розвитку ГЦД у пізні терміни вагітності, тоді як інші дослідники [12, 13] вказують на наявність достовірного взаємозв'язку.

У нещодавньому метааналізі 26 обсерваційних досліджень дефіциту вітаміну D і ГЦД М. Amraei і співавт. [14] виявили прямо пропорційний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та ГЦД у 7 дослідженнях і жодної асоціації — в 19. Однак ці частково суперечливі результати пояснюються відмінностями у референсних значеннях адекватного вмісту вітаміну D, а також різними критеріями для діагностики ГЦД. При цьому не враховували інших важливих чинників, таких як колір шкіри, вплив довкілля та споживання вітаміну D, які також можуть впливати на взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку ГЦД.

Мета роботи — дослідити взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D у сироватці крові впродовж першого триместру вагітності та ризиком розвитку гестаційного цукрового діабету в третьому триместрі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 2021—2022 рр. проведено проспективне дослідження за участю 68 вагітних, обстежених у першому триместрі (6—13 тиж вагітності), з них 52 взяли участь у скринінгу ГЦД у третьому триместрі (24—28 тиж вагітності).

Визначали рівень вітаміну D у сироватці крові, біохімічні, антропометричні параметри.

Використовували метод логістичної регресії для аналізу зв'язків між дефіцитом вітаміну D та виникненням ГЦД.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам. Від усіх пацієнток отримано інформовану згоду на залучення в дослідження та проведення обстеження.

Роботу виконано на кафедрі акушерства та гінекології ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського на базі пологового будинку з гінекологічним відділенням Тернопільської міської комунальної лікарні № 2. Вона є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних і жінок з обтяженим соматичним анамнезом» (номер держреєстрації 0121U108167).

Критерії вилучення з дослідження: наявність в анамнезі ГЦД, цукрового діабету 1 або 2 типу, преєклампсія, синдром полікістозних яєчників, захворювання щитоподібної або прищитоподібних залоз, метаболічні захворювання кісток, порушення функції печінки, нирок, багатоплідна вагітність, прийом препаратів, пов'язаних з метаболізмом кальцію та вітаміну D, за винятком звичайних вітамінних добавок, призначених під час вагітності, проблеми з психічним здоров'ям (депресія).

Біохімічні дослідження крові проводили на біохімічному аналізаторі Cobas 6000 (Україна) за допомогою стандартних реактивів і методик у сертифікованій біохімічній лабораторії Тернопільської обласної клінічної лікарні. Як нормативні показники при аналізі лабораторних досліджень використовували стандарти біохімічних лабораторій.

Вагітним проводили 2-годинний пероральний тест толерантності до глюкози у терміни 24—28 тиж, що дало змогу виділити групу вагітних із ГЦД. Результат тесту вважали позитивним, якщо глікемія натще та/або після навантаження перевищувала норматив-

ні показники: відповідно $\geq 5,5$ ммоль/л і $\geq 7,8$ ммоль/л (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010). Рівень глюкози у сироватці крові та постпрандіальної глікемії (через 2 год після їди) визначали гексокіназним методом.

Для оцінки забезпеченості вітаміном D проводили визначення в сироватці крові рівня 25(OH)D імуноферментним методом з використанням аналізатора Multiskan FC (KHP) і тестового набору 25-OH Vitamin D ELISA (Euroimmun, Німеччина). Збір крові здійснювали зранку натще, після 10—12-годинного нічного голодування. Визначення рівня вітаміну D у сироватці крові проводили в період з вересня до травня, щоб мінімізувати сезонний вплив на вміст 25(OH)D.

Відповідно до методичних рекомендацій щодо лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи [15] дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих розглядають як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові ($< 20,0$ нг/мл).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel і пакета статистичних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Нормальність розподілу ознак оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро—Уїлка. Показники наведено у вигляді середньої арифметичної величини та її стандартної похибки ($M \pm m$), частоту виявлених ознак — частки зі стандартною похибкою (sp). Для якісних ознак визначали розподіл результатів. Порівняння якісних ознак проводили за критерієм χ^2 (точним критерієм Фішера при малому числі спостережень за окремими групами). Вірогідність розбіжності середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Стюдента, критерію Вілкоксона для парних порівнянь та критерію Манна—Уїтні для порівняння груп. Логістичний регресійний аналіз використовували для оцінки відносного ризику (BP) розвитку ГЦД та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) як залежної змінної величини та рівня вітаміну D у сироватці крові вагітної як незалежної змінної в нескоригованій моделі. Іншими параметрами були вік, кількість вагітностей, індекс маси тіла (ІМТ), родинний анамнез цукрового діабету (ЦД) у скоригованій моделі. Статистично значущими вважали відмінності між групами порівняння при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл) у першому триместрі діагностовано у 42 (61,8 %) жінок (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика обстежених вагітних у першому триместрі

Показник	Без дефіциту вітаміну D (n = 26)	З дефіцитом вітаміну D (n = 42)	Разом (n = 68)
Вік, років	26,7 ± 4,5	28,1 ± 4,8	27,3 ± 3,8
Перша вагітність	21 (80,8 %)	27 (64,3 %)*	48 (70,6 %)
Друга вагітність	5 (19,2 %)	15 (35,7 %)*	20 (29,4 %)
ІМТ до вагітності, кг/м ²	24,3 ± 2,1	29,3 ± 2,4*	27,2 ± 2,8
25(OH)D, нг/мл	25,7 ± 4,2	14,8 ± 3,5*	19,3 ± 3,9

Примітка. Статистична значущість різниці щодо групи вагітних без дефіциту вітаміну D ($p < 0,05$).

У третьому триместрі в 14 (26,9 %) вагітних діагностовано ГЦД за результатом перорального тесту на толерантність до глюкози, з них у 11 з дефіцитом вітаміну D у першому триместрі.

Ризик ГЦД був статистично значущо вищим у жінок з дефіцитом вітаміну D порівняно з вагітними з нормальним його вмістом (табл. 2).

Вагітні з ГЦД були статистично значущо старшими, мали більший ІМТ до настання вагітності порівняно з жінками без ГЦД, а також вказували на обтяжений щодо діабету родинний анамнез. Відзначено збільшення ризику розвитку ГЦД у жінок упродовж другої вагітності.

Установлено, що частота ГЦД у жінок з дефіцитом вітаміну D перевищувала у 6,67 разу аналогічний показник у жінок з нормальним забезпеченням вітаміном D. Після аналізу з використанням інших чинників, які впливають на рівень вітаміну D, констатовано, що цей ризик був у 10,4 разу більшим (див. табл. 2).

Гестаційний цукровий діабет належить до поширених ускладнень перебігу вагітності і негативно

впливає на здоров'я матері та дитини [16]. У нашому дослідженні в 61,8 % жінок установлено дефіцит вітаміну D у перший триместр вагітності, у третьому триместрі у 26,9 % з них діагностовано ГЦД за результатом глюкозотолерантного тесту. Нами встановлено, що величина ІМТ до настання вагітності, кількість попередніх вагітностей та наявність ЦД у родині статистично значущо асоційовані з рівнем 25(OH)D у жінок з ГЦД.

Відсутня єдина думка щодо взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку ГЦД [14, 17]. За результатами нашого дослідження, поширеність ГЦД у третьому триместрі вагітності становила 78,6 % серед жінок з дефіцитом вітаміну D у першому триместрі. Аналогічні показники (82,6 %) виявлено в дослідженні, проведеному в Саудівській Аравії [18].

Однак інші автори не встановили статистично значущого взаємозв'язку між виникненням ГЦД і дефіцитом вітаміну D [19, 20]. Це можна пояснити різним розміром вибірки, відмінностями у географічному положенні та сезоні визначення рівня вітаміну D.

Відомо, що вітамін D впливає на вивільнення інсуліну і зменшення інсулінорезистентності [10]. У метааналізі Y. Zhang та співавт. (87 спостережень і 25 рандомізованих контрольованих досліджень) повідомляється, що нижчі рівні вітаміну D були пов'язані з вищим ризиком виникнення ГЦД (BP 1,85; 95 % ДІ 1,47—2,33) [7].

A. Vosoughi та співавт. [21] установили, що серед 68 вагітних з Ірану ризик розвитку ГЦД на тлі дефіциту вітаміну D був статистично значущо вищим порівняно з жінками з адекватним забезпеченням вітаміном D (BP 0,44; 95 % ДІ 0,04—4,81 та BP 0,16; 95 % ДІ 0,01—1,48 відповідно). У дослідженні за участю 3318 вагітних B. Shao і співавт. виявили, що у вагітних з дефіцитом вітаміну D у разі підвищення рівня 25(OH)D на 6,7 нг/мл знижується ризик виникнення ГЦД на 29 % ($p < 0,05$; 95 % ДІ 0,52—0,95) [22].

Таблиця 2

Взаємозв'язок між виникненням гестаційного цукрового діабету та дефіцитом вітаміну D (метод логістичної регресії)

Рівень 25(OH)D, нг/мл	Нескоригований ВР	Скоригований ВР, модель 1	Скоригований ВР, модель 2
> 20	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
< 20	6,67 (3,56—15,57)	9,26 (4,10—18,66)	10,40 (2,82—39,76)
p (для тренду)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примітка. Скоригована модель 1: вік матері, кількість вагітностей, ІМТ до вагітності, наявність ЦД у родині; скоригована модель 2: усі показники з першої моделі, а також вміст вітаміну D у сироватці крові. У дужках наведено 95 % ДІ.

У проведеному нами дослідженні частота ГЦД у жінок з дефіцитом вітаміну D у 6,67 разу перевищувала аналогічний показник у жінок з нормальним забезпеченням вітаміном D. Після аналізу з використанням інших чинників, які впливають на рівень вітаміну D, цей ризик зростав у 10,4 разу.

Одним з найбільш значущих чинників ризику розвитку ГЦД є ожиріння [23]. Рівень вітаміну D нижчий в осіб з ожирінням. Доведено наявність обернено пропорційної залежності між масою жирової тканини та сироватковим рівнем 25(OH)D [24]. Цей факт пояснюється нагромадженням вітаміну D у жировій тканині зі зниженням його активності. Вітамін D у жировій тканині індукуює ліпогенез шляхом збільшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію в адипоцитах [25]. Дослідники зазначають, що дефіцит вітаміну D спричиняє підвищення рівня глікемії під час вагітності у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням з подальшим підвищенням ризику виникнення ГЦД. Наші результати також підтверджують вплив значення ІМТ до вагітності на рівень забезпечення вітаміном D і ризик виникнення ГЦД. М. Val і співавт. [26] установили, що більша кількість вагітностей і вік жінки також належать до важливих чинників ризику ГЦД у вагітних. Нами також зафіксоване підвищення ризику розвитку ГЦД у жінок з другою вагітністю, середній вік жінок з ГЦД був більшим, ніж у жінок без ГЦД.

На рівень вітаміну D у жінок впливають індивідуальні чинники (стиль одягу, який закриває все тіло, перебування тривалий час у приміщенні, використання сонцезахисних кремів) та чинники довкілля (географічне положення, забруднення повітря тощо) [27]. Впливу зазначених чинників не вивчали у проведеному нами дослідженні.

Обмеженнями нашого дослідження були відсутність даних щодо впливу сонячного світла і споживання вітаміну D з їжею, невеликий розмір вибірки і порівняно невелика кількість жінок з ГЦД. Дизайн нашого дослідження є ще одним обмеженням, оскільки ми не визначали неонатальних результатів завершення вагітності.

ВИСНОВКИ

Установлено дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл) у першому триместрі у 42 (61,8 %) вагітних.

Гестаційний цукровий діабет діагностовано у третьому триместрі в 14 (26,9 %) вагітних, з них у 11 з дефіцитом вітаміну D у першому триместрі. Вагітні з ГЦД були статистично значущо старшими, мали

більший ІМТ до настання вагітності порівняно з жінками без ГЦД, а також вказували на обтяжений щодо діабету родинний анамнез.

Ризик ГЦД був статистично значущо вищим у жінок з дефіцитом вітаміну D порівняно з вагітними з його нормальним вмістом. Частота ГЦД у жінок з дефіцитом вітаміну D перевищувала у 6,67 разу аналогічний показник у жінок з нормальним забезпеченням вітаміном D. Після аналізу з використанням інших чинників, які впливають на рівень вітаміну D, констатовано, що цей ризик був у 10,4 разу більшим.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — А. В. Бойчук; збір та опрацювання матеріалу — Т. О. Буднік, Ю. Б. Якимчук; написання тексту — Т. О. Буднік.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Kourtis A, Athanasiadis A, Filopoulou D, Dagklis T. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus: An Overview of National and International Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2021;76(6):367-81. doi: 10.1097/OGX.0000000000000899.
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, et al. [Gestational diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):91-102. In German. doi: 10.1007/s00508-018-1419-8. PMID: 30980150.
3. McIntyre HD, Kapur A, Divakar H, Hod M. Gestational diabetes mellitus-innovative approach to prediction, diagnosis, management, and prevention of future NCD-Mother and Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:614533. doi: 10.3389/fendo.2020.614533. PMID: 33343512; PMCID: PMC7744927.
4. Gomes D, von Kries R, Delius M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(10):e1002681. doi: 10.1371/journal.pmed.1002681. PMID: 30372451; PMCID: PMC6205663.
5. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8. PMID: 31296866.
6. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015;36(4):399-406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307. PMID: 25828275; PMCID: PMC4404472.
7. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018;125(7):784-93. doi: 10.1111/1471-0528.15060. PMID: 29244241.
8. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(2):96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z. PMID: 34815552; PMCID: PMC8609267.

9. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360. PMID: 35057541; PMCID: PMC8780067.
10. Rasouli N, Brodsky IG, Chatterjee R, Kim SH, Pratley RE, Staten MA, Pittas AG; D2d Research Group. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion in prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):230-40. doi: 10.1210/clinem/dgab649. PMID: 34473295; PMCID: PMC8684490.
11. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1091-3. doi: 10.2337/dc10-2264. PMID: 21454797; PMCID: PMC3114479.
12. Rajput R, Vohra S, Nanda S, Rajput M. Severe 25(OH)vitamin-D deficiency: A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):985-7. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.004. PMID: 31336556.
13. Aslan Çin NN, Yalçın M, Yardimci H. Vitamin D deficiency during the first trimester of pregnancy and the risk of developing gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2022;51(5):526-35. doi: 10.1016/j.jogn.2022.06.038. PMID: 35932884.
14. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:Article 7. https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00.
15. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical PRACTICE IN THE PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VITAMIN D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9131781.
16. Uma R, Bhavadharini B, Ranjani H, Mahalakshmi MM, Anjana RM, Unnikrishnan R, Kayal A, Malanda B, Belton A, Mohan V. Pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus using a structured model of care : WINGS project (WINGS-10). *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(3):468-75. doi: 10.1111/jog.13249. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28026897.
17. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946. PMID: 35613728; PMCID: PMC9131781.
18. Al-Ajlan A, Al-Musharaf S, Fouda MA, et al. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):86. doi: 10.1186/s12884-018-1723-3. PMID: 29631547; PMCID: PMC5891955.
19. Park S, Kim DS, Kang S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- γ expression in nonobese Type 2 diabetic rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;27(1):257-65. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.013.
20. Rodrigues A, Esteban GR, Basterretxea M, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*. 2015;122(12):1695-704. https://doi.org/10.1111/1471-0528.13074.
21. Vosoughi A, Aliasgarzadeh A, Bahrami A, et al. Concentration of maternal serum 25-hydroxyvitamin D and gestational 2 diabetes mellitus risk. *Pharmaceutical Sciences*. 2017;23(3):189-92. https://doi.org/10.15171/PS.2017.28.
22. Shao B, Mo M, Xin X, et al. The interaction between prepregnancy BMI and gestational vitamin D deficiency on the risk of gestational diabetes mellitus subtypes with elevated fasting blood glucose. *Clinical Nutrition*. 2020;39(7):2265-73. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.015 S.
23. Poblete JA, Olmos P. Obesity and gestational diabetes in pregnant care and clinical practice. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(2):154-64. doi: 10.2174/1570161118666200628142353. PMID: 32598260.
24. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and obesity: current evidence and controversies. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):162-80. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1. PMID: 33792853.
25. Borges CC, Salles AF, Bringhenti I, Mandarim-DE-Lacerda CA, Aguila MB. Vitamin D deficiency increases lipogenesis and reduces beta-oxidation in the liver of diet-induced obese mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(2):106-115. doi: 10.3177/jnsv.64.106. PMID: 29710028.
26. Bal M, Ersoy G, Demirtas O, Kurt S, Tas A. Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with diabetes mellitus development in pregnant women at low risk for gestational diabetes. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 13(1):23-9. https://doi.org/10.4274/tjod.10170.
27. Al-Yatama FI, AlOtaibi F, Al-Bader MD, Al-Shoumer KA. The effect of clothing on vitamin D status, bone turnover markers, and bone mineral density in young kuwaiti females. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:6794837. doi: 10.1155/2019/6794837. PMID: 31341474; PMCID: PMC6612396.

РЕЗЮМЕ

У світі спостерігається підвищення частоти гестаційного цукрового діабету (ГЦД) на тлі різкого зростання надмірної маси тіла та ожиріння. Гестаційний цукровий діабет має негативні найближчі та віддалені наслідки для здоров'я жінок та їхнього потомства. З'ясовано роль кількох чинників ризику розвитку ГЦД, таких як ожиріння, наявність цукрового діабету 2 типу в родині, вік матері. Однак значення інших чинників ризику остаточно не визначено. Оскільки ГЦД асоціюється з посиленням резистентності до інсуліну в периферичних тканинах, розглядають можливу участь дефіциту вітаміну D у патогенезі ГЦД.

Мета роботи — дослідити взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D у сироватці крові впродовж першого триместру вагітності та ризиком розвитку ГЦД в третьому триместрі.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження за участю 68 вагітних, обстежених у першому триместрі (6—13 тиж вагітності), з них 52 взяли участь у скринінгу ГЦД у третьому триместрі (24—28 тиж вагітності). Визначали рівень вітаміну D у сироватці крові, біохімічні, антропометричні пара-

метри. Використовували метод логістичної регресії для аналізу зв'язків між дефіцитом вітаміну D і виникненням ГЦД.

Результати. Дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл) у першому триместрі зареєстровано у 42 (61,8 %) вагітних. У третьому триместрі в 14 (26,9 %) вагітних діагностовано ГЦД за результатами перорального тесту на толерантність до глюкози, з них у 11 вагітних, які мали дефіцит вітаміну D у першому триместрі. Ризик ГЦД був статистично значущо вищим у жінок з дефіцитом вітаміну D порівняно з вагітними з нормальним його рівнем (відносний ризик — 6,67; $p < 0,001$, 95 % довірчий інтервал — 3,56—15,57). Цей ризик значно підвищувався після внесення поправок на вік, кількість вагітностей, величину індексу маси тіла, наявність цукрового діабету у родині (відносний ризик — 10,4; $p < 0,001$, 95 % довірчий інтервал — 2,82—39,76).

Висновки. Дефіцит вітаміну D у першому триместрі статистично значущо збільшує ризик виникнення ГЦД.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, дефіцит вітаміну D, чинники ризику

ABSTRACT

Effects of serum vitamin D levels on the risk of gestational diabetes development

T. O. Budnik, A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

The increasing frequency of gestational diabetes mellitus (GDM) is being observed worldwide against the background of a sharp increase in overweight and obesity. GDM has significant short- and long-term negative consequences for the health of women and their offspring. The role of several risk factors for the GDM development have been established, including obesity,

family history of type 2 diabetes mellitus, and age of a mother. However, the significance of other risk factors has not been definitively established. Since GDM is associated with increased insulin resistance in peripheral tissues, the possibility of participation of vitamin D deficiency in the pathogenesis of GDM is considered.

Objective — to investigate the relationship between serum vitamin D deficiency during the first trimester of pregnancy and the risk of GDM development in the third trimester.

Materials and methods. A prospective study was conducted with participation of 68 pregnant women examined in the first trimester (6—13 weeks of pregnancy), from them 52 subjects participated in screening for GDM in the third trimester (24—28 weeks of pregnancy). Serum vitamin D levels, biochemical and anthropometric parameters were determined. The logistic regression method was used to analyze the relationship between vitamin D deficiency and the GDM occurrence.

Results. Vitamin D deficiency (< 20 ng/ml) in the first trimester was established in 42 (61.8 %) pregnant women. In the third trimester, 14 pregnant women (26.9 %) were diagnosed with diabetes during an oral glucose tolerance test. At the same time, 11 pregnant women who had vitamin D deficiency in the first trimester were diagnosed with diabetes. The risk of GDM was significantly higher in vitamin D-deficient women compared to non-vitamin D-deficient pregnant women. The risk of GDM among vitamin D-deficient women was maintained or significantly increased after adjusting for age, number of pregnancies, body mass index, presence of diabetes in the family (RR 10.4; $p < 0.001$, 95 % confidence interval 2.82—39.76).

Conclusions. Vitamin D deficiency in the first trimester significantly increases the risk of gestational diabetes.

Keywords: gestational diabetes, vitamin D deficiency, risk factors.

Дата надходження до редакції 20.09.2022 р.

Дата рецензування 02.11.2022 р.

Дата підписання статті до друку 05.12.2022 р.

УДК 616.33-089.873-089.12-089.168.

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-26>

Досвід виконання однопортової рукавної резекції шлунка у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну на тлі ожиріння



**І. М. Тодуров, С. В. Косюхно, О. В. Перехрестенко,
О. О. Калашніков, О. І. Пlegуца, А. В. Троц, А. А. Гриневич**

ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

Малоінвазивна лапароскопічна хірургія знижує травму черевної стінки при суворому дотриманні хірургічних принципів відкритої хірургії. Завдяки обґрунтованій та науково доведеній корисності лапароскопічний підхід став золотим стандартом для таких втручань, як холецистектомія, антирефлюксні операції при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та баріатричні операції [1—3]. У колоректальній хірургії, переважно у разі онкологічної патології, частота виконання лапароскопічних оперативних втручань, як і раніше, низька, в кращому разі — 40 % [4—6].

Такі операції є досить складними, потребують тривалого навчання і належної підготовки хірургів [7, 8]. Занепокоєння щодо онкологічної безпечності оперативних втручань пояснює низьку частоту оволодіння лапароскопічними методиками.

Вперше лапароскопічна колектомія описана в 1991 р. [9]. Опубліковано чотири основні клінічні дослідження, проведені у 2002 і 2004 р., щоб переконати скептично налаштованих хірургів у перевагах лапароскопії над відкритою хірургією в колоректальній хірургії [10—12].

Зменшення післяопераційного болю і ускладнень з боку рани, утворення внутрішньочеревних

спайок, тривалості перебування у стаціонарі, що сприяє зменшенню витрат на медичну допомогу, раннє повернення до професійної діяльності та поліпшення косметичних результатів є достовірними перевагами стандартного мультипортового лапароскопічного доступу порівняно зі звичайним лапаротомним, оскільки розріз живота асоціюється з потенційними ризиками (виникнення кровотечі та розвиток грижі).

Досягнення мультипортової лапароскопічної хірургії та постійні технологічні вдосконалення сприяли появі ще менш інвазивних оперативних втручань.

Мета роботи — поліпшити результати лікування хворих з порушенням вуглеводного обміну на тлі ожиріння шляхом впровадження в клінічну практику однопортової хірургії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 15 пацієнтів (4 чоловіки та 11 жінок) з порушенням вуглеводного обміну, асоційованим з ожирінням, яким у період з 2019 до 2022 р. виконали метаболічні оперативні втручання в обсязі однопортової лапароскопічної рукавної

Тодуров Іван Михайлович, д. мед. н., проф., директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»; **Косюхно Сергій Вікторович**, к. мед. н., зав. відділу мініінвазивної хірургії; **Перехрестенко Олександр Васильович**, к. мед. н., заст. директора з наукової роботи, пров. наук. співр.; **Калашніков Олександр Олександрович**, к. мед. н., зав. хірургічного відділення; **Пlegуца Олександр Іларійович**, ст. наук. співр. відділу ендокринної та метаболічної хірургії; **Троц А.В.**, наук. співр. відділу мініінвазивної хірургії; **Гриневич А.А.**, к. мед. н., старший наук. співр. відділу малоінвазивної хірургії

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

резекції шлунка (РРШ). Середній вік хворих становив $(36,9 \pm 12,2)$ року.

Середній рівень глікемії до операції — $(6,6 \pm 0,9)$ ммоль/л, середній вміст С-пептиду до операції — $(3,9 \pm 1,5)$ нг/мл, глікованого гемоглобіну — $(6,1 \pm 0,4)$ %, значення індексу НОМА-IR — $5,9 \pm 0,9$.

Маса тіла до операції у середньому становила $(96,6 \pm 16,0)$ кг (від 80 до 128 кг), надлишок маси тіла — $(37,2 \pm 13,2)$ кг (від 25,7 до 64,8 кг), індекс маси тіла (ІМТ) — $(33,9 \pm 4,5)$ кг/м² (від 30,1 до 44 кг/м²).

Ожиріння I ступеня мали 11 (73,4 %) пацієнтів, II — 2 (13,3 %), морбідне ожиріння — 2 (13,3 %).

Хірургічна техніка виконання однопортової рукавної резекції шлунка

Положення хворого на операційному столі. Хворий на початку операції перебував у горизонтальному положенні на операційному столі із розведеними руками та ногами (французька позиція). Після встановлення порту в черевну порожнину, операційний стіл переводили у положення Фовлера з опущеними на 30—45° нижніми кінцівками, під які

встановлювали підставки для фіксації та запобігання зісковзування хворого з операційного столу. Пацієнта додатково фіксували за допомогою спеціального поясу на «липучках» на рівні лобка (рис. 1).

Хірург, який проводить операцію, розташовувався між ногами пацієнта, камеро-асистент — ліворуч від хірурга, біля правої верхньої кінцівки пацієнта, другий асистент — праворуч від хірурга, біля лівої верхньої кінцівки пацієнта, операційна медична сестра — праворуч від хірурга, позаду другого асистента, столик з інструментами — поруч з лівою нижньою кінцівкою пацієнта, монітори — біля голови пацієнта, наркозний апарат — біля правого плеча пацієнта (рис. 2).

Розріз та розміщення порту. Перед розрізом шкіри для постановки порту шкіру знеболювали місцевим анестетиком (0,25 % розчином лонгокаїну) у вигляді «лимонної кірки» об'ємом до 2—4 мл. Розріз завдовжки 2,0—4,0 см проводили по серединній лінії в ділянці пупка, попередньо вивернувши його на поверхню шкіри із глибини та зафіксувавши затискачем Мікуліча по осі серединної лінії (рис. 3).



Рис. 1. Положення пацієнта на операційному столі для виконання однопортової лапароскопічної рукавної резекції шлунка. Власне спостереження

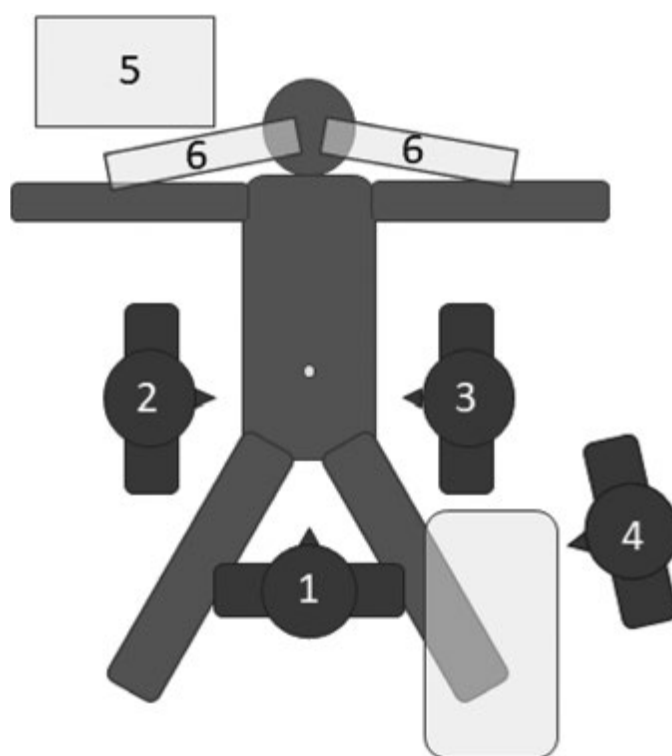


Рис. 2. Схематичне розміщення операційної бригади при виконанні однопортової лапароскопічної рукавної резекції шлунка: 1 — хірург, який проводить операцію; 2 — камеро-асистент; 3 — другий асистент; 4 — операційна медична сестра; 5 — наркозний апарат; 6 — відео-монітори

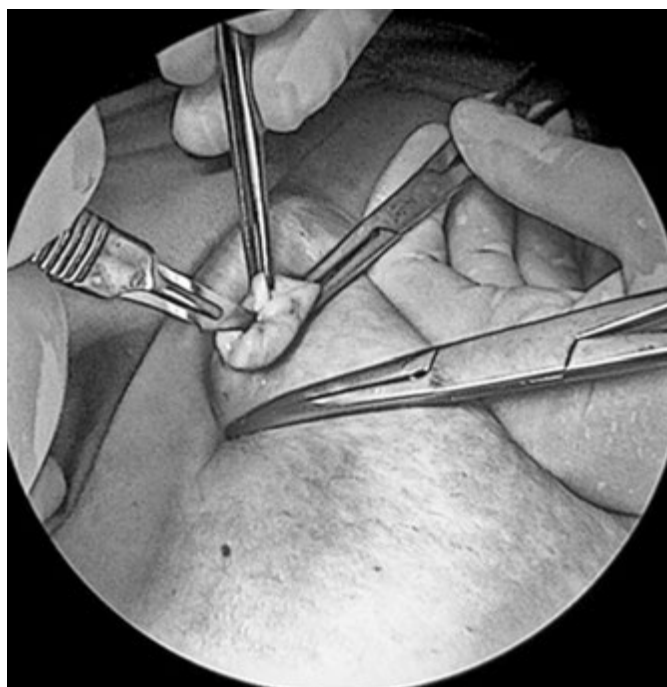


Рис. 3. Розріз у ділянці пупка після попередньої інфільтраційної анестезії 0,25 % розчином лонгокаїну. Власне спостереження

Підшкірно-жирову клітковину в ділянці пупка мобілізували до рівня передніх листків прямих м'язів живота, відшаровуючи шкіру пупка від апоневротичних структур передньої черевної стінки.

Мобілізацію в межах підшкірно-жирового шару проводили за допомогою ножиць, поблизу пупкового кільця, де пупок кріпиться до апоневротичних структур. Під візуальним контролем апоневроз у ділянці пупкового кільця розсікали на 3,0—4,0 см, знаходили парієтальну очеревину та розсікали її до 4,0 см. У черевну порожнину вводили силіконове кільце (плівку для захисту рани (Vi-Drape wound protector 35 in. × 35 in. «Cardinal Health», Німеччина)) діаметром до 7,0 см, установлювали порт (S-Port® «Karl Storz», Tutlengen, Німеччина) (рис. 4) і створювали карбоксиперитонеум (з робочим тиском у черевній порожнині 12—14 мм рт. ст.). У верхній канал порту вводили телескоп діаметром 5,5 мм («Karl Storz», Німеччина) довжиною 55 см для ревізії черевної порожнини. Під візуальним контролем, після попереднього знеболювання шкіри та преперитонеального шару 0,25 % лонгокаїном (4—6 мл), у лівому підребер'ї по передній аксілярній лінії на 2,0—4,0 см нижче за реберну дугу вводили 3-міліметровий порт («Karl Storz», Німеччина) (рис. 5).

S-Port® являє собою однопортову платформу, що підходить також для гібридних комбінованих опера-

тивних втручань (лапароскопія/метод одного порту), при яких однопортовий доступ використовують також як місце для видалення препарату. Він має чотири канали зі зйомними ковпачками діаметром 5 та 10 мм, розміщеними по вертикалі та по горизонталі порту. При заведенні крізь порт 12-міліметрового лінійного степлерного апарата для пересічення шлунка ковпачок знімали. Перевагами цього порту є те, що він має модульну систему, велику свободу рухів, стабільну платформу для точного управління оптикою та інструментами, простота видалення із черевної порожнини резектованої частини шлунка,



Рис. 4. S-Port®

вибір довжини розрізу, рентабельність, багаторазове використання, за винятком wound protector (плівки для захисту рани), можливість комбінування з інструментами типу Rotatip з поворотними браншами і тубусом.

За рахунок 55-сантиметрового телескопа під час операції руки хірурга не пересікались та не перехрещувались із руками камеро-асистента, що давало змогу працювати в комфортних умовах та виконувати маніпуляції в черевній порожнині за відсутності тріангуляції.

При використанні мультипортової техніки є переваги в розміщенні та постановці портів порівняно з однопортовими інструментами: троакари можна розмістити під кутами 60—70° до рівня фасції, таким чином зменшуючи навантаження на інструменти та зап'ястя хірурга; канали на S-Port® розташовані на відстані 1,0 см один від одного, що створює менший кут маніпуляцій (< 15°), що утруднює зашивання та зав'язування вузлів порівняно з мультипортовою технікою; чотири канали цього порту розташовані у різних вертикальних площинах, щоб мінімізувати зіткнення між інструментами як всередині, так і ззовні живота. Схожий тип розміщення портів спостерігається при використанні гелевого одноразового порту (Applied Medical), який ми також застосовували під час тренінгу.

Інструменти. Ми використовуємо довгий (55 см) 5,5-міліметровий 30-градусний телескоп (рис. 5) та переважно подовжені (42 см) інструменти. Для дисекції та мобілізації великої кривизни шлунка як електрохірургічний генератор застосовували G11 Harmonic («Ethicon Endo-Surgery», Китай), який є ультразвуковим дисектором з набором інструментів для електричного лігування судин «Enseal». Це біполярний коагулятор-дисектор нового покоління

з мінімальним пошкодженням навколишніх тканин. Також використовували енергетичну платформу Force Triad («Covidien», США) з набором інструментів для біполярного лігування судин «LigaSure».

Для виконання однопортової (SILS) +1 ППШ застосовували подовжені інструменти — ENSEAL™ X1 Curved Jaw (NSLX145C) завдовжки 45 см та діаметром 5 мм і LigaSure Blunt Tip Laparoscopic Sealer/Divider (LF1844) завдовжки 44 см та діаметром 5 мм.

Для виконання резекції шлунка використовували подовжені ендоскопічні степлери фірми «Covidien» (США) — «Endo GIA Universal XL 12 мм з довжиною ручки 26 см та відповідний набір касет «Endo GIA Universal Reticulator» чи картриджів із технологією «Tri-Staple» завдовжки 60 мм та/або фірми «Ethicon» (США) — «Echelon Flex Endopath EC LONG60A» з довжиною степлера 44 см та довжиною касети 60 мм з різною висотою загнутих скобок. При застосуванні апарата «Echelon Flex» використовували касети ECR60G (висота відкритої скобки — 4,1 мм, загнутої — 2 мм), ECR60D (висота відкритої скобки — 3,8 мм, загнутої — 1,8 мм) та ECR60B (висота відкритої скобки — 3,5 мм, загнутої — 1,5 мм).

Як додатковий інструмент (+ 1) використовували 3-міліметровий затискач фірми «Karl Storz» (CLICK-line Grasping Forceps, with especially fine atraumatic serration, fenestrated) завдовжки 36 см, який вводили у черевну порожнину як робочий інструмент другого асистента в лівому підребер'ї по передній аксілярній лінії на 2,0—4,0 см нижче за реберну дугу (рис. 6), інколи як додатковий інструмент — ретрактор Nathanson, який вводили в епігастрій для ретракції лівої частки печінки (рис. 7).

Ретракція печінки. Після ревізії органів черевної порожнини вирішували питання щодо ретракції печінки для адекватної візуалізації та роботи



Рис. 5. Вигляд 5,5-міліметрового подовженого (55 см) телескопа для виконання однопортової рукавної резекції шлунка



Рис. 6. Триміліметровий затискач фірми «Karl Storz»

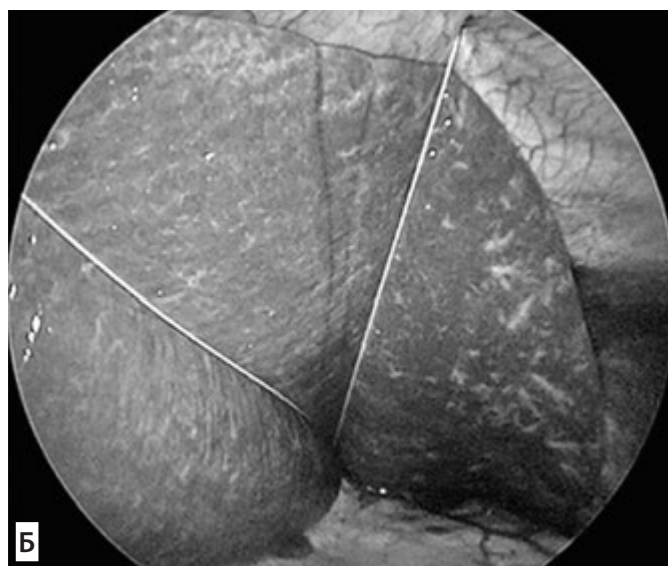
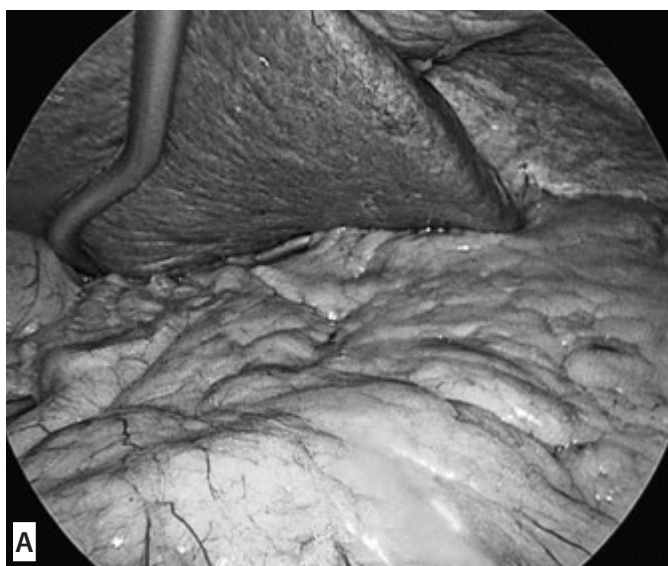


Рис. 7. Ретракція печінки за допомогою ретрактора Nathanson (А) і транскутанної лігатури (Б). Власне спостереження

в ділянці великої кривизни і дна шлунка, які майже завжди прикриті збільшеною лівою часткою печінки. Хоча в деяких випадках оперативне втручання можна проводити без ретракції печінки, на нашу думку, це важливо для візуалізації гастроезофагального переходу, кардії та стравохідного отвору діафрагми. Існують різні методи ретракції. Ми найчастіше використовували три методики: ретракцію за допомогою ретрактора Nathanson, транскутанної лігатури (Ethibond Green 0), яку фіксували до правої ніжки діафрагми, один кінець виводили на передню черевну стінку в епігастральній ділянці, інший — у ділянці правого під ребер'я (праворуч від круглої зв'язки печінки) та фіксували на передній черевній стінці затискачами (рис. 7), а також за допомогою

10-міліметрового затискача Беккока, який вводили у верхній канал S-Port® або 3-міліметрового асистентського затискача (рис. 8).

Дисекція. Перед початком маніпуляцій у черевній порожнині спорожнювали шлунок за допомогою шлункового зонда діаметром 36 Fr (12 мм). Особливу увагу приділяли евакуації із дна шлунка задля адекватної та безпечної мобілізації в ділянці його задньої стінки. Зонд під час оперативного втручання використовували як калібрувальний.

Операцію розпочинали з формування доступу в чепцеву сумку по великій кривизні шлунка (в точці, яка є протилежною його куту) за допомогою подовженого інструмента для електричного лігування судин «LigaSure» (рис. 9).

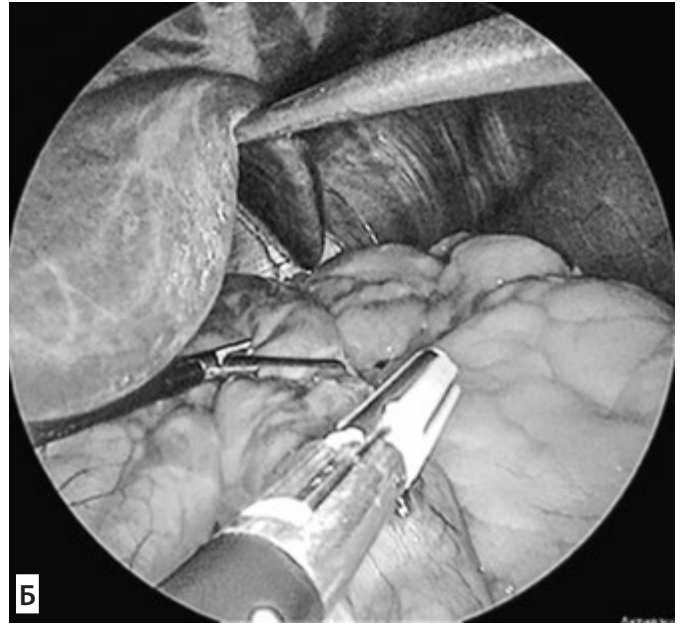
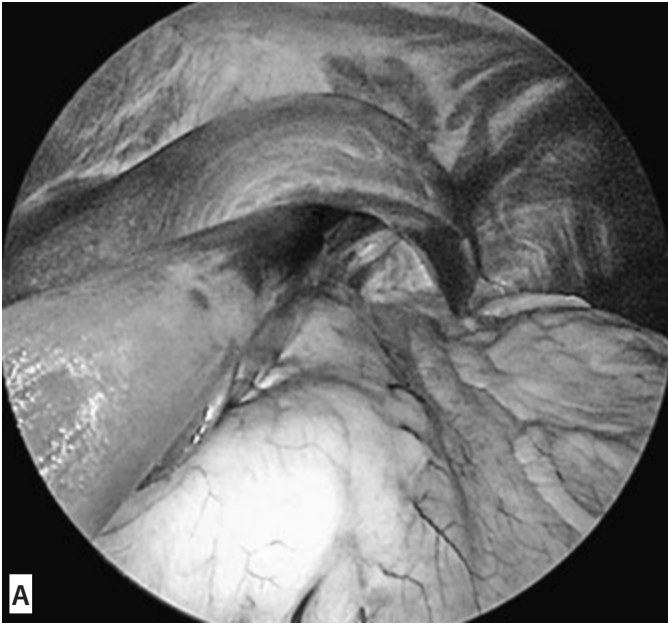


Рис. 8. Ретракція печінки за допомогою 10-міліметрового затискача Бабкока (А) та 3-міліметрового асистентського затискача (Б). Власне спостереження



Рис. 9. Початок мобілізації великої кривизни шлунка за допомогою «LigaSure Blunt Tip Laparoscopic Sealer/Divider» (довжиною 44 см та діаметром 5 мм). Власне спостереження

За допомогою електрохірургічних інструментів «LigaSure Blunt Tip Laparoscopic Sealer/Divider» (LF1844) діаметром 5 мм та довжиною 44 см на калібрувальному зонді 12 мм (36 Fr) виконували мобілізацію великої кривизни і дна шлунка з рівня 4,0 см від воротаря шлунка з електричним лігуванням шлункових гілок правих та лівих шлунково-чеп-

цевих судин, коротких судин і задніх судин шлунка з обов'язковим пересіченням шлунково-діафрагмальної та шлунково-панкреатичної зв'язок (рис. 10) і візуалізацією лівої ніжки діафрагми (рис. 11), що вважали основними критеріями адекватності мобілізації дна шлунка та майбутньої шлункової трубки. Для ідентифікації шлунково-стравохідного перехо-



Рис. 10. Пересічення шлунково-панкреатичної зв'язки. Власне спостереження

ду виконували мобілізацію та резекцію ліпоматозних відкладень по передній поверхні кардії, що полегшувало правильне позиціонування степлера в ділянці кута Гіса (на 1,0 см латеральніше).

При виконанні мультипортової РРШ мобілізація шлунка досягається медіальною та латеральною тракцією його стінки по великій кривизні, тоді як при однопортової РРШ — за рахунок підняття великої кривизни шлунка по його передній стінці. Мобілізацію спочатку виконували в проксималь-

ному напрямку до дна шлунка (рис. 12), а потім — у дистальному напрямку до препілоричного відділу шлунка, а саме до першої гілки шлунково-чепцевої артерії, що йде поперечно до осі антрального відділу шлунка (рис. 13). За наявності злукового процесу в ділянці чепцевої сумки обов'язково проводили вісцероліз для адекватного застосування степлерів та профілактики натягу в ділянці степлерного шва.

Застосування степлерів. Після закінчення мобілізації проводили оцінку гемостазу. Після цього проводили калібрувальний зонд у дванадцятипалу кишку та забезпечували його положення вздовж малої кривизни.

Перше степлерне прошивання здійснювали крізь лівий канал S-Port® (рис. 14). У більшості випадків степлерне прошивання та пересічення крізь лівий канал виконували до рівня кута шлунка, попередньо знявши ковпачок із каналу (лінійним степлером «Endo GIA Universal XL 12 мм, США» фірми «Covidien» з довжиною ручки 26 см та відповідним набором картриджів із технологією «Tri-Staple» довжиною 60 мм і спеціальним покриттям полігліколієвою кислотою (полісорбом), яке повністю розсмоктується (піддається деградації та розщепленню в результаті гідролізу) протягом 15 тиж.

Пересічення стінки шлунка здійснювали за помірної латеральної тракції великої кривизни суворо за лінію мобілізації. Це виконував другий асистент крізь додатковий 3-міліметровий троакар.

Особливу увагу при формуванні шлункової трубки приділяли контролю її оптимальної ширини

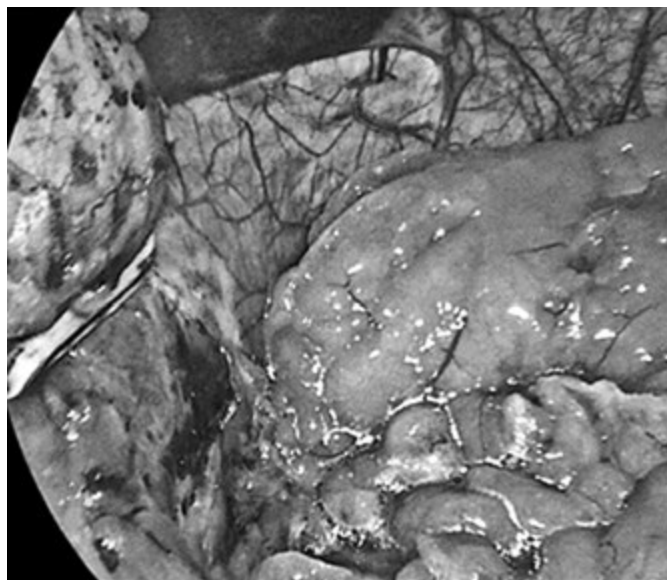
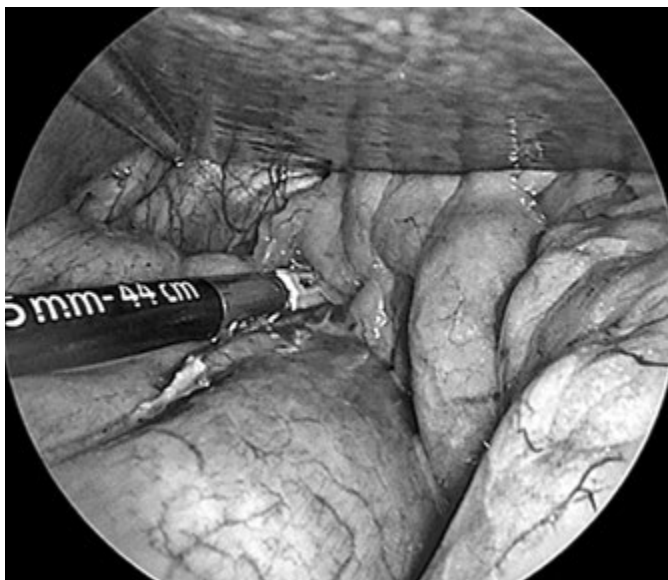


Рис. 11. Мобілізація в ділянці дна шлунка з візуалізацією лівої ніжки діафрагми. Власне спостереження

в ділянці кута шлунка і адекватній резекції дна шлунка. Після двох прошивань шлунка лінійний степлер заводили в черевну порожнину крізь правий канал S-Port® та продовжували пересічення шлунка в напрямку лівої ніжки діафрагми. Останнє пересічення стінки шлунка виконували із дотриманням відстані 1,0 см від проксимальної точки степлерного шва до стравохідно-шлункового переходу (рис. 15). Особливу увагу приділяли адекватній оцінці відпо-

відності довжини картриджа залишку стінки шлунка, який належало пересікти. Такий підхід давав змогу уникнути форсованого просування степлера в проксимальному напрямку та, як наслідок, «гофрування» стінки шлунка.

Після завершення резекційного етапу проводили контроль гемостазу лінії степлерного шва. За наявності кровотечі її зупиняли шляхом додаткового кліпування джерела (рис. 16).

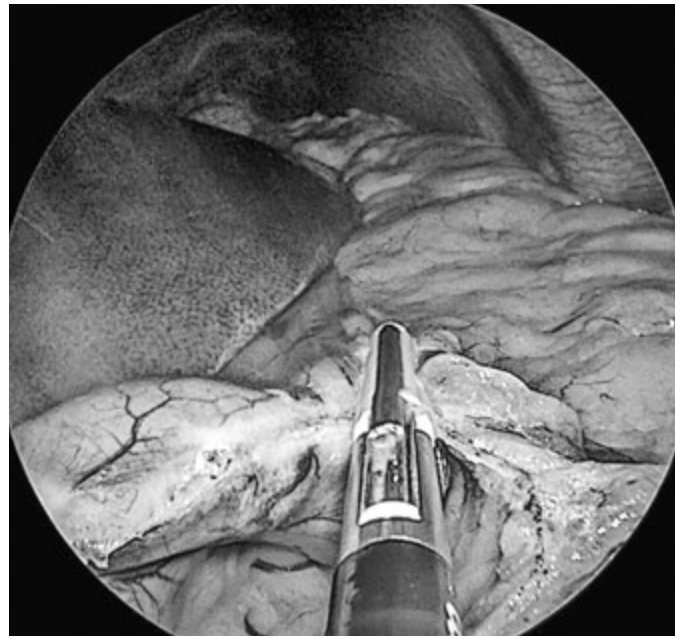
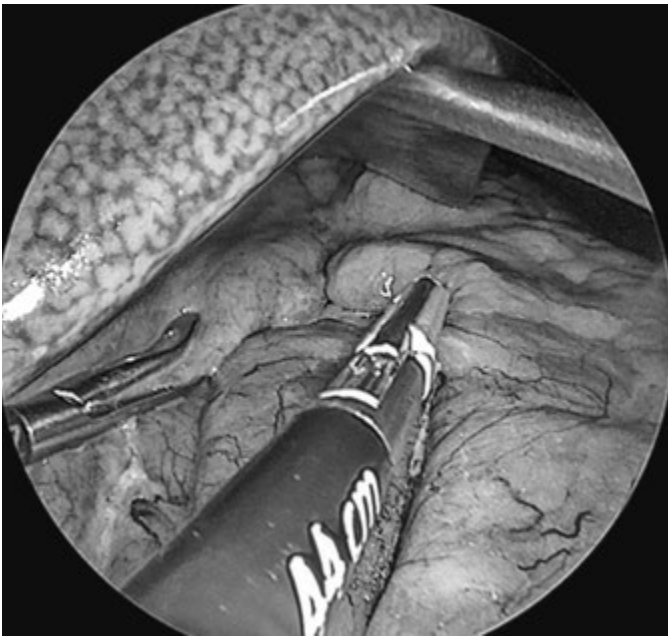


Рис. 12. Мобілізація великої кривизни шлунка в проксимальному напрямку. Власне спостереження

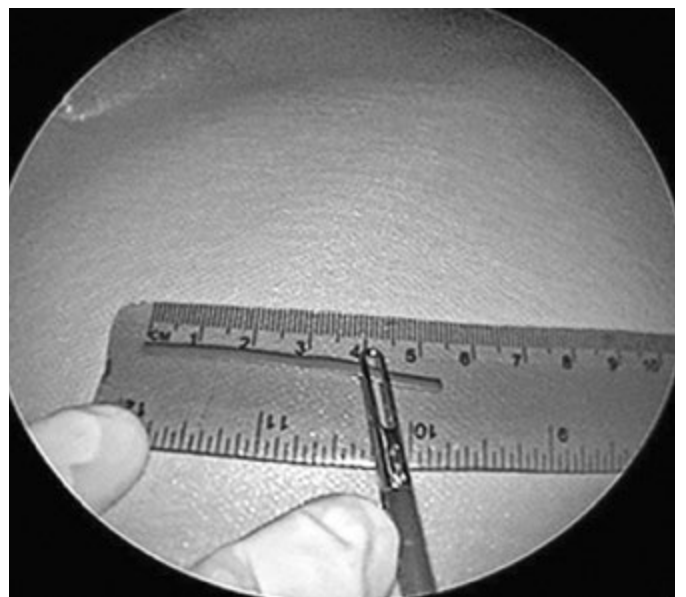


Рис. 13. Локалізація першої гілки правої шлунково-чепцевої артерії, що йде в поперечному напрямку до осі антрального відділу шлунка (праворуч), та вимірювання відстані від неї до воротаря шлунка. Власне спостереження

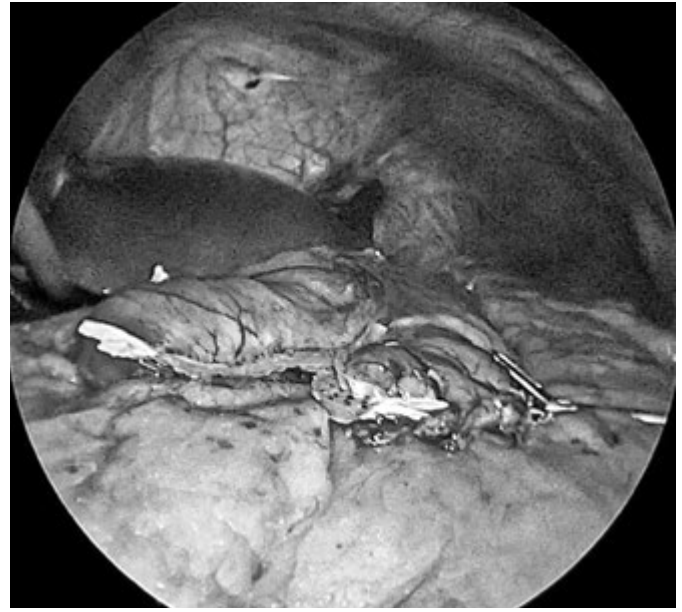
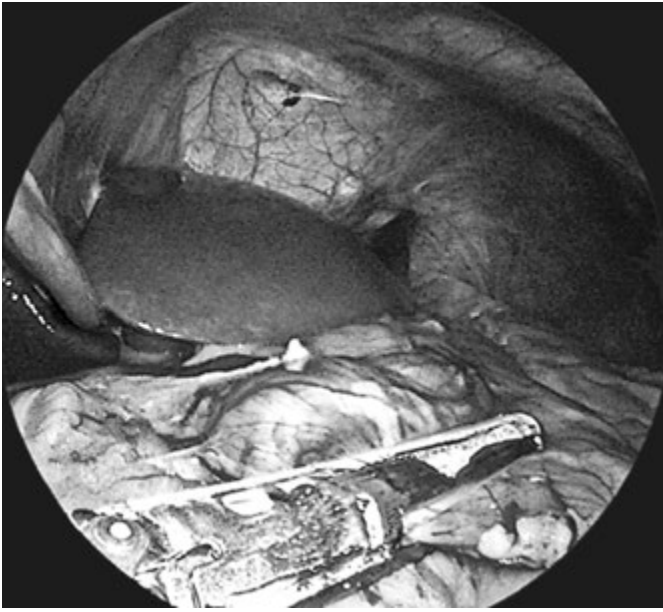


Рис. 14. Перше stapлерне прошивання шлунка при виконанні однопортової рукавної резекції шлунка. Власне спостереження

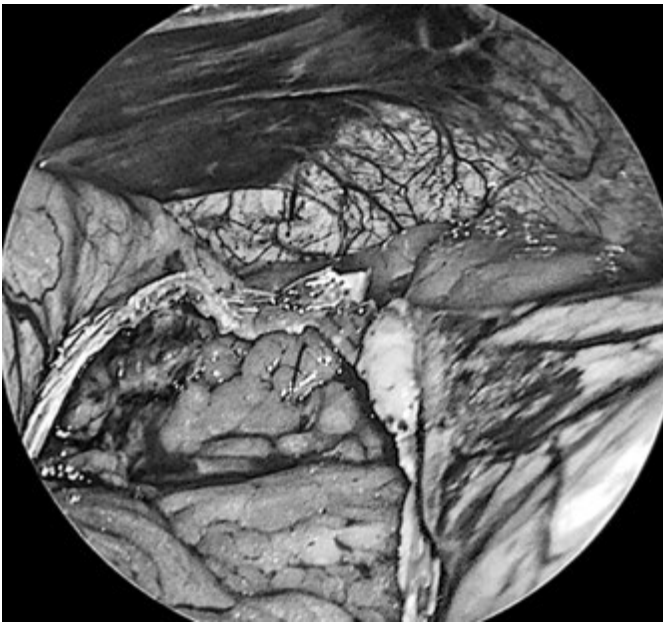


Рис. 15. Проксимальне пересічення дна шлунка з формуванням шлункової трубки та дотриманням відстані 1,0 см до стравохідно-шлункового переходу. Власне спостереження

Після зміщення калібрувального зонда до рівня стравохідно-шлункового переходу та перетискання шлунка в ділянці його воротаря виконували контрастну пробу з метиленовим синім на герметичність лінії степлерного шва (рис. 17).

Перитонізації лінії степлерного шва, як прийнято при виконанні мультипортової РРШ, чи в разі

використання картриджів/касет без покриття, ми не виконували. Після декомпресії черевної порожнини протягом 5 хв на робочому для хворого тиску (в деяких випадках анестезіолог проводив штучну артеріальну гіпертензію (на 10—20 мм рт. ст. вище за робочий тиск хворого)) здійснювали остаточний контроль гемостазу. Не виконували дренування черевної порожнини. Препарат видаляли із черевної порожнини крізь порт, попередньо знявши його проксимальну частину з каналами (рис. 18).

Після виконання РРШ проводили вивчення резектованої частини (великої кривизни та дна) шлунка з виконанням її динамічної волюмометрії шляхом введення води в порожнину видаленого препарату за допомогою 50-міліметрового шприца (рис. 19).

Можливість введення в просвіт резектованої частини шлунка понад 1000 мл води вважали додатковою непрямою ознакою адекватного об'єму сформованої шлункової трубки (для адекватної метаболічної відповіді).

Зашивання рани. Фасціальний дефект у ділянці пупка ушивали під візуальним контролем безперервним швом з використанням монофіламентної нитки (PDS або Махон петлі 0 чи 1). Шкіру ушивали вузловими монофіламентними швами ниткою PDS або Махон 3—0 на різучій голці.

Рану в ділянці постановки 3-міліметрового порту не зашивали, а її краї зводили Steri-Strip (6 × 100 мм) фірми «3M Health Care» (Китай). Фінальний етап зашивання пупка має задовільний косметичний ефект (рис. 20).

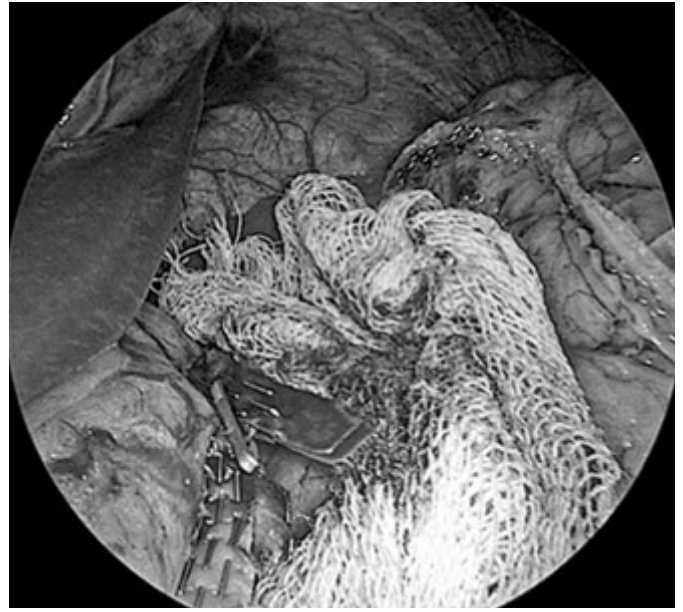


Рис. 16. Додаткове клінування лінії степлерного шва для зупинки кровотечі. Власне спостереження



Рис. 17. Інтраопераційне проведення контрастної проби з метиленовим синім на герметичність лінії степлерного шва. Власне спостереження

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Уперше виявлений цукровий діабет (ЦД) 2 типу діагностовано у 2 (13,3 %) пацієнтів, переддіабет — у 13 (86,7 %), із середнім рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) — $(6,0 \pm 0,3) \%$.

У ранній післяопераційний період у жодного пацієнта не зафіксовано клінічно і лабораторно значу-

щої гіпоглікемії та ускладнень з боку рани. Ранніх і віддалених ускладнень та летальних наслідків не було. Середня тривалість оперативного втручання — $(127,3 \pm 19,8)$ хв (від 100 до 170 хв).

Через 1 рік результати лікування оцінено у 14 (93,3 %) пацієнтів, через 2 роки — у 12 (80,0 %), через 3 роки — у 11 (73,3 %).

Нормалізація вуглеводного обміну спостерігалась у всіх пацієнтів, залучених у дослідження з періодом спостереження до 3 років.

Нині лапароскопічний доступ у бариатричній і зокрема у метаболічній хірургії є золотим стандартом [9]. Перевагами лапароскопічного доступу є менший больовий синдром, реалізація протоколу прискореного післяопераційного відновлення, скорочення терміну госпіталізації, а отже, зменшення ризику нозокоміальної інфекції, та кращий косметичний ефект. Концепція мінімізації травми черевної стінки реалізувалась у розробці та впровадженні однопортових лапароскопічних (SILS) та ендолюмінальних втручань (NOTES). З огляду на еволюцію лапароскопічних методик можна стверджувати, що однопортові операції посіли проміжне місце між традиційною лапароскопією та NOTES-технологією, зокрема за технічною складністю втручання. Впровадження будь-якої новітньої технології потребує дослідження можливості її виконання та безпечності [10, 11].

Техніка однопортової бариатричної/метаболічної хірургії описана більше 10 років тому. N. T. Nguyen та співавт. першими повідомили про однопортове бан-

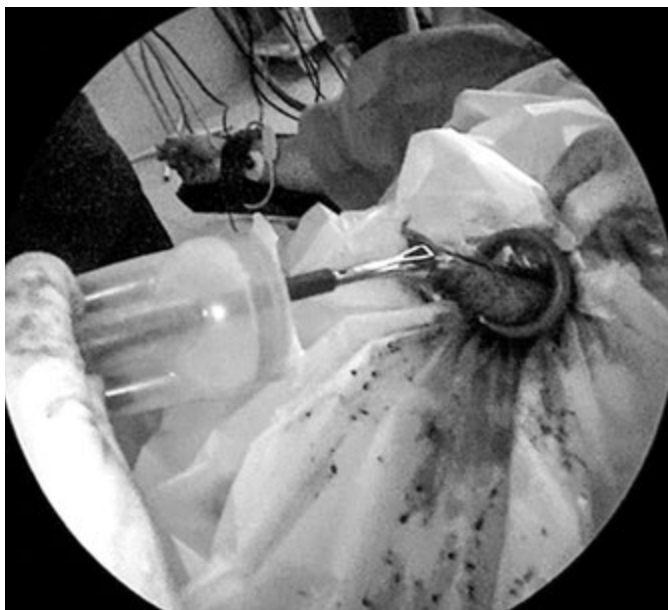


Рис. 18. Видалення резектованої частини шлунка із черевної порожнини крізь S-Port® (ліворуч) та візуальна оцінка лінії степлерного шва видаленого препарату (праворуч). Власне спостереження



Рис. 19. Видалений препарат після динамічної волюмометрії (об'єм введеної H_2O — 2200 мл). Власне спостереження

дажування шлунка в 2008 р. [12]. А. А. Saber та співавт. першими описали однопортову РРШ у 7 пацієнтів [13]. У 2009 р. С. К. Huang та співавт. і А. А. Saber та співавт. вперше представили опис однопортового шунтування шлунка за Ру [14, 15]. У 2011 р. М. А. Lakdawala та співавт. провели рандомізоване пілотне дослідження, в якому порівняли SILS РРШ із мультипортовою РРШ, за участю 100 пацієнтів (50 виконано SILS РРШ) [16]. Автори дійшли висновку щодо можливості виконання SILS РРШ, яка є ефективною для

зменшення надлишкової маси тіла та регресу супутньої патології, зокрема цукрового діабету 2 типу, має кращий косметичний ефект завдяки відсутності видимих рубців на шкірі, та менш виразний больовий синдром у післяопераційний період.

Е. К. Chouillard та співавт. у 2013 р. доповіли про 127 пацієнтів, яким була виконана SILS РРШ. Вони дійшли висновку, що тривалість виконання SILS РРШ є більшою порівняно із традиційною мультипортовою РРШ, але після SILS-операції менш виразний больовий синдром у післяопераційний період і менший термін перебування у стаціонарі за однакових показників неспроможності лінії степлерного шва, втрати надлишку маси тіла та грижоутворення протягом 1 року спостереження [17].

Щодо «кривої навчання» то, без сумніву, вона є довшою для оволодіння технічними аспектами виконання однопортової баріатричної операції. Вона виглядає ще крутішою для складніших операцій, таких як шунтування шлунка за Ру, порівняно з простішими втручаннями (РРШ та бандажування шлунка).

За останні 3 роки ми маємо досвід проведення SILS баріатричних операцій, так само, як і інших втручань (апендектомії, холецистектомії, трансоральної степлерної дивертикулоезофагостомії та операцій як на верхніх відділах ШКТ, так і на тонкій кишці). Розвиток та стандартизація нашої техніки відбувалися поступово, з подоланням нових труднощів під час виконання SILS-операцій. Таким чином,



Рис. 20. Фінальний вигляд пупка. Власне спостереження

кожен крок в операції був стандартизований для того, щоб інші хірурги змогли їх відтворити після тренування на тренажерах під наглядом експертів.

Показання та протипоказання до виконання однопортової рукавної резекції шлунка

Нашою командою виконано близько 600 мультипортових традиційних лапароскопічних РРШ. Першу SILS РРШ проведено в березні 2019 р., а до березня 2022 р. — ще 14 SILS +1 РРШ.

За даними літератури, показання до виконання SILS РРШ такі самі, як і до традиційних мультипортових РРШ. Однак є деякі обмеження залежно від кривої навчання. На початку тренінгу зазвичай є деякі обмеження щодо селекції хворих, тобто відносні протипоказання до виконання SILS РРШ, особливо у пацієнтів з ІМТ $> 50 \text{ кг/м}^2$, тобто із супутнім суперожирінням, низьким розташуванням пупка (відстань від мечоподібного відростка до пупка $> 25 \text{ см}$ або високий зріст ($> 180 \text{ см}$)), оскільки для адекватної маніпуляції в ділянці стравохідного отвору та лівої ніжки діафрагми потрібні подовжені до 50 см лапароскопічні інструменти, які виготовляють лише під індивідуальне замовлення [18].

Абсолютними протипоказаннями до виконання SILS РРШ є попередні втручання на верхньому відділі черевної порожнини, наявність рубців на черевній стінці від попередніх відкритих оперативних втручань, а також гриж у ділянці передньої черевної стінки.

Встановлення порту

Існує кілька варіантів розрізу пупка при виконанні однопортової РРШ. Для встановлення портів більшість хірургів використовують поперечний розріз

пупка завдовжки 3,0—4,0 см та апоневрозу на таку саму довжину.

Використовують дві методики однопортового доступу. Одна із них передбачає постановку однопортового пристрою крізь один розріз, інша — мультипортової техніки крізь один розріз, коли лапароскопічні інструменти вводять у черевну порожнину крізь окремі розрізи в апоневрозі, відстань між якими становить 1,5—2,0 см для збереження принципу мінімальної триангуляції між портами. У літературі описано багато варіантів розрізу пупка при мультипортовій техніці: ω -подібний розріз у верхньому полюсі пупка, зворотній ω -подібний розріз у нижньому полюсі пупка та вертикальний розріз у верхньому полюсі пупка (якому ми віддаємо перевагу при установці S-Port®). У всіх випадках проводять дисекцію та мобілізацію підшкірного простору для встановлення кількох троакарів (щонайменше трьох).

За даними літератури, косметичний ефект у пупковій ділянці залежить від трьох складових: овально-вертикальної форма пупка, глибини пупка та наявності верхньої шкірної складки («капюшона») пупка. Деякі хірурги не проводять дисекції в ділянці підшкірно-жирової клітковини та не мобілізують пупок від апоневрозу, аргументуючи це профілактикою виникнення некрозу шкіри та інфікування рани [19].

Ми завжди проводимо мобілізацію пупка від апоневрозу без перев'язки та пошкодження перфорантних навколорупкових судин і зазначених ускладнень не спостерігали.

Фасціальні дефекти, що виникають після постановки троакарів при використанні мультипортової техніки крізь один розріз, за даними літера-

тури, закриваються окремо. На думку авторів, це потенційно зменшує можливість виникнення грижі порівняно з одним великим фасціальним розрізом, необхідним для встановлення порту, при якому з високою ймовірністю можна пропустити кути при зашиванні. Ми ретельно зашиваємо нижній та верхній кути апоневротичного дефекту після постановки S-Port® і не спостерігали в жодному випадку утворення грижі. Таким чином, ризик формування троакарних гриж при застосуванні нашої техніки не перевищує такий при традиційній лапароскопії.

Інструментальне забезпечення

Інструментарій відіграє важливу роль в ергономічності однопортової лапароскопічної хірургії, незважаючи на те, що тріангуляції при виконанні цього типу оперативних втручань досягти важко. Описано багато лапароскопічних інструментів, зокрема вигнуті та подвійно вигнуті, з артикуляцією та без неї. Існують лапароскопічні односпрямовані ротикуючі інструменти, в яких кінчик обертається під кутом разом із рухами ротаційного коліщати та 360°-ротикуючі інструменти, в яких кінчик вигинається під кутом в тому самому напрямку, що і рухається ручка інструмента. Також на ринку представлені стаціонарні вигнуті інструменти, названі на честь хірургів, які їх розробили та впровадили в хірургічну практику, — затискачі Dapri та Cuschieri. На той час це були інноваційні розробки, які нині рідко застосовують деякі хірурги [20, 21].

Наш досвід засвідчив, що використання звичайних лапароскопічних інструментів було практичнішим, оскільки нам не потрібно було опановувати не зовсім логічні рухи, яких потребує конструкція зазначених вище інструментів. Ми використовували подовжені традиційні лапароскопічні інструменти при SILS-техніці, та вважаємо це найкращим вибором, оскільки при виконанні SILS PPШ вектор руху хірурга збігається із вектором виконання цієї операції та не потребує додаткового навчання використанню спеціально вигнутих інструментів.

Через відсутність відстані між інструментами та наявності феномену їх «клінчування» в SILS-техніці, рухи, які виконує хірург під час оперативного втручання, більше спрямовані «вперед і назад» уздовж поздовжньої осі, ніж «з боку у бік», як при виконанні мультипортової лапароскопічної операції [22].

Нині, ми використовуємо подовжену (50 см) 5 мм 30° оптику зі світловим адаптером, що йде під косим кутом.

Ретракція печінки

Для отримання адекватної візуалізації, а саме візуалізації лівої ніжки та стравохідного отвору діафрагми, та забезпечення якісного хірургічного втручання, абсолютно необхідною є адекватна ретракція лівої частки печінки. Досягнення адекватної ретракції печінки без необхідності встановлення додаткового порту саме по собі стало «кривою навчання». У літературі є описи різних технік ретракції печінки при однопортових операціях [23]. Вибір техніки залежить від розмірів лівої частки печінки, оскільки кожна техніка забезпечує різний ступінь доступу до стравохідного отвору та лівої ніжки діафрагми. Існують техніки, що ґрунтуються на «підвішуванні» лівої частки печінки та її ретракції в бік передньої черевної стінки. У найбільш поширених модифікаціях використовують лігатури, фрагмент дренажної трубки, а також лапароскопічні інструменти діаметром 3 та 5 мм.

Інші техніки ретракції печінки, описані в літературі, передбачають використання лапароскопа [24], 5-міліметрового ретрактора Nathanson [25] та голки Veress [26], які вводять крізь невеликий розріз в епігастральній ділянці, та багато інших ретракторів з використанням затискачів типу «бульдог» і фіксаційних гачків [27].

Техніка рукавної резекції шлунка

Наша техніка виконання однопортової РРШ проходить такі самі етапи, що й традиційна мультипортова РРШ. Найбільшою складністю в наших перших випадках було ушивання нижньої третини степлерної лінії за наявності нестабільного гемостазу, хоча в усіх випадках використовували касети із покриттям. У таких випадках ми були змушені встановлювати додатковий 3-міліметровий порт по лівій середньоключичній лінії, щоб забезпечити можливість формування шва, але з часом ми змогли досягти таких самих результатів без додаткових портів. Наша техніка схожа на техніку вперше описану А. А. Saber та співавт. [15].

Коли потрібно переходити на конверсію в традиційну мультипортову лапароскопію?

Незважаючи на досвід хірургічної бригади з виконання SILS PPШ, якщо виникають обставини, що загрожують життю пацієнта і потребують постановки додаткових портів, то без сумніву слід переходити на конверсію в мультипортову лапароскопію. На нашу думку, до таких обставин належать кровотеча

з коротких судин шлунка або інших судин органів черевної порожнини, неможливість (за потреби) прошивання лінії степлерного шва шлункової трубки (особливо в ділянці кута Гіса), неможливість адекватної маніпуляції в ділянці дна шлунка чи стравохідного отвору діафрагми.

ВИСНОВКИ

Згідно з нашими даними, однопортова рукавна резекція шлунка є безпечною та ефективною бариатричною/метаболічною операцією у хворих на цукровий діабет 2 типу, асоційований з ожирінням.

Однак однопортова лапароскопічна рукавна резекція шлунка має бути адаптована відповідно до антропометричних даних пацієнта (IMT < 45 кг/м² і зріст < 180 см).

Оскільки SILS-методика потребує набагато більших навичок, ніж звичайна мультипортова лапароскопічна РРШ, її мають виконувати лише досвідчені хірурги, які пройшли «криву навчання» в бариатричній хірургії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І. М. Тодуров, С. В. Косюхно, О. В. Перехрестенко; збір та опрацювання матеріалу — О. О. Калашніков, О. І. Плегуча, А. В. Троц, А. А. Гриневич.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kemp JA, Finlayson SR. Outcomes of laparoscopic and open colectomy: a national population-based comparison. *Surg Innov.* 2008;15:277-83.
- Delaney CP, Chang E, Senagore AJ, Broder M. Clinical outcomes and resource utilization associated with laparoscopic and open colectomy using a large national database. *Ann Surg.* 2008;247:819-24.
- Harinath G, Shah PR, Haray PN, Foster ME. Laparoscopic colorectal surgery in Great Britain and Ireland — Where are we now? *Colorectal Dis.* 2005;7:86-9.
- Schwab KE, Dowson HM, Van Dellen J, Marks CG, Rockall TA. The uptake of laparoscopic colorectal surgery in Great Britain and Ireland: a questionnaire survey of consultant members of the ACPGBI. *Colorectal Dis.* 2009;11:318-22.
- Romy S, Eisenring MC, Bettschart V, Petignat C, Francioli P, Troillet N. Laparoscope use and surgical site infections in digestive surgery. *Ann Surg.* 2008;247:627-32.
- Hubner M, Diana M, Zanetti G, Eisenring MC, Demartines N, Troillet N. Surgical site infections in colon surgery: the patient, the procedure, the hospital, and the surgeon. *Arch Surg.* 2011;146:1240-5.
- Diana M, Hubner M, Eisenring MC, Zanetti G, Troillet N, Demartines N. Measures to prevent surgical site infections: What surgeons (should) do? *World J Surg.* 2011;35:280-8.
- Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg.* 2005;242:83-91.
- Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg.* 2001 Sep;234(3):279-91. <https://doi.org/10.1097/0000658-200109000-00002>.
- Lakdawala MA, Muda NH, Goel S, et al. Single-incision sleeve gastrectomy versus conventional laparoscopic sleeve gastrectomy — A randomised pilot study. *Obes Surg.* 2011 Nov;21(11):1664-70. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0478-y>.
- Huang CK, Tsai JC, Lo CH, Hwang JY, Chen YS, Chi SC, Lee PH. Preliminary surgical results of single-incision transumbilical laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(3):391-6.
- Nguyen NT, Hinojosa MW, Smith BR, et al. Single laparoscopic incision transabdominal (SLIT) surgery-adjustable gastric banding: a novel minimally invasive surgical approach. *Obes Surg.* 2008;18(12):1628-31.
- Saber AA, Elgamal MH, Itawi EA, et al. Single incision laparoscopic sleeve gastrectomy (SILS): a novel technique. *Obes Surg.* 2008;18(10):1338-42.
- Huang C-K, Hwang J-Y, Chiang C-J, et al. Single incision transumbilical laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a first case report. *Obes Surg.* 2009;19:1711-5.
- Saber A, El-Ghazaly TH, Minnick DB. Single port access transumbilical laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass using the SILS port: first reported case. *Surg Innov.* 2009;16 (4):343-7.
- Lakdawala MA, Muda NH, Goel S, Bhasker A. Single-incision sleeve gastrectomy versus conventional laparoscopic sleeve gastrectomy — A randomised pilot study. *Obes Surg.* 2011;21:1664-70.
- Chouillard EK, Daher R, Khoury G, Chahine E, Trelles N. Single-incision sleeve gastrectomy versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study. *SAGES. Session: Poster Presentation; Program Number: P454.*
- Dimitrakellis N, Alexandrou A, Schizas D, Angelou A, Pikoulis E, Liakos T. Single-incision laparoscopic sleeve gastrectomy: review and a critical appraisal. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2017;27(3):217-26.
- Huang CK, Tsai JC, Lo CH, et al. Preliminary surgical results of single-incision transumbilical laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(3):391-6.
- Dapri G, Cadière GB, Greve JW. Transumbilical single-access laparoscopic sleeve gastrectomy plus 1.8-mm trocarless grasping forceps. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(4):942-5. doi:10.1016/j.soard.2015.03.023.
- Tang B, Hou S, Cuschieri SA. Ergonomics of and technologies for single-port laparoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012;21(1):46-54. doi:10.3109/13645706.2011.627924.
- Lyu K, Yang L, Song C. Motion measurement and analysis of different instruments for single-incision laparoscopic surgery. *Appl Bionics Biomech.* 2022;2022:3057485. Published 2022 Jun 1. doi:10.1155/2022/3057485.
- Palanivelu P, Patil KP, Parthasarathi R, et al. Review of various liver retraction techniques in single incision laparoscopic surgery for the exposure of hiatus. *J Minim Access Surg.* 2015;11(3):198-202. <https://doi.org/10.4103/0972-9941.140202>.
- Gentileschi P, Camperchioli I, Benavoli D, et al. Laparoscopic single-port sleeve gastrectomy for morbid obesity: preliminary series. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(6):665-9. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.01.011>.

25. Rogula T, Daigle C, Dua M, et al. Laparoscopic bariatric surgery can be performed through a single incision: a comparative study. *Obes Surg.* 2014 Jul;24(7):1102-8. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1291-1>.
26. Maluenda F, Leon J, Csendes A, et al. Single-incision laparoscopic sleeve gastrectomy: initial experience in 20 patients and 2-year follow-up. *Eur Surg.* 2014;46(1):32-7. <https://doi.org/10.1007/s10353-013-0246-4>.
27. Galvani CA, Choh M, Gorodner MV. Single-incision sleeve gastrectomy using a novel technique for liver retraction. *JSL J Soc Laparoendosc Surg.* 2010; 14(2):228-33. <https://doi.org/10.4293/108680810X12785289144278>.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — поліпшити результати лікування хворих з порушенням вуглеводного обміну на тлі ожиріння шляхом впровадження в клінічну практику однопортової хірургії.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 15 пацієнтів (4 чоловіки та 11 жінок) з порушенням вуглеводного обміну, асоційованим з ожирінням, яким у період з 2019 до 2022 р. виконали метаболічні оперативні втручання в обсязі однопортової лапароскопічної рукавної резекції шлунка (ППШ). Середній вік хворих становив $(36,9 \pm 12,2)$ року. Середній рівень глікемії до операції — $(6,6 \pm 0,9)$ ммоль/л, середній вміст С-пептиду до операції — $(3,9 \pm 1,5)$ нг/мл, глікованого гемоглобіну — $(6,1 \pm 0,4)\%$, значення індексу HOMA-IR — $5,9 \pm 0,9$. Маса тіла до операції у середньому становила $(96,6 \pm 16,0)$ кг (від 80 до 128 кг), надлишок маси тіла — $(37,2 \pm 13,2)$ кг (від 25,7 до 64,8 кг), індекс маси тіла — $(33,9 \pm 4,5)$ кг/м² (від 30,1 до 44 кг/м²). Ожиріння I ступеня мали 11 (73,4 %) пацієнтів, II — 2 (13,3 %), морбідне ожиріння — 2 (13,3 %).

Результати. Вперше виявлений цукровий діабет 2 типу діагностовано у 2 (13,3 %) пацієнтів, переддіабет — у 13 (86,7 %) із середнім рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) — $(6,0 \pm 0,3)\%$. Через 1 рік результати лікування оцінено у 14 (93,3 %) пацієнтів, через 2 роки — у 12 (80,0 %), через 3 роки — в 11 (73,3 %). Нормалізація вуглеводного обміну спостерігалась у всіх пацієнтів, залучених у дослідження з періодом спостереження до 3 років. У жодного пацієнта не зафіксовано клінічно і лабораторно значущої гіпоглікемії та ускладнень з боку рани. Ускладнень і летальних наслідків не було. Середня тривалість оперативного втручання становила $(127,3 \pm 19,8)$ хв (від 100 до 170 хв).

Висновки. Установлено високу ефективність однопортової хірургії у лікуванні пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну, асоційованим з ожирінням. Однопортова метаболічна хірургія показана для використання в клінічній практиці для поліп-

шення результатів лікування хворих із порушенням вуглеводного обміну, асоційованим з ожирінням, з дотриманням суворих критеріїв селекції пацієнтів, за підготовленості хірургічної команди та належної матеріально-технічної бази клініки.

Ключові слова: однопортова рукавна резекція шлунка, пацієнти з порушенням вуглеводного обміну, цукровий діабет 2 типу, ожиріння.

ABSTRACT

Experience of single-incision sleeve gastrectomy in patients with carbohydrate metabolism disorders against the background of obesity

*I. M. Todurov, S. V. Kosiukhno,
O. V. Perekhrestenko, O. O. Kalashnikov,
O. I. Plehutsa, A. V. Trots, A. A. Hrynevych*

*NSI «Center for Innovative Medical Technologies
of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv*

Objective — to improve the results of treatment of patients with impaired carbohydrate metabolism associated with obesity by introducing single-port surgery into clinical practice.

Materials and methods. The study included 15 patients (4 men and 11 women) with impaired carbohydrate metabolism associated with obesity, who underwent metabolic surgical interventions in the scope of single-port laparoscopic sleeve resection of the stomach in the period of 2019 to 2022 years. The mean age of the patients was 36.9 ± 12.2 years. The average level of glycemia before the operation was 6.6 ± 0.9 mmol/L. The mean value of C-peptide before surgery is 3.9 ± 1.5 ng/ml. The average value of glycated hemoglobin before the operation was $6.1 \pm 0.4\%$. The average value of the HOMA-IR index before the operation was 5.9 ± 0.9 . The average body weight before the operation was 96.6 ± 16 kg (from 80 to 128 kg), the average value of excess body weight was 37.2 ± 13.2 kg (from 25.7 to 64.8 kg). The average value of the body mass index before the operation was 33.9 ± 4.5 kg/m² (from 30.1 to 44 kg/m²). The I degree obesity was established in 11 (73.4 %) patients, II degree in 2 (13.3 %) patients and morbid obesity in 2 (13.3 %) patients.

Results. Type 2 DM was diagnosed for the first time in 2 patients, which accounted for 13.3 % of all patients with obesity-associated carbohydrate metabolism disorders. Prediabetes was diagnosed in 13 (86.7 %) patients with a glycated hemoglobin level of $6 \pm 0.3\%$. The results after 1-year post-surgery were followed up in 14 (93.3 %) patients, after 2 years in 12 (80 %) patients, and after 3 years,

11 (73.3%) patients remained in the study. Normalization of carbohydrate metabolism was observed in all patients who were included in this study with a follow-up period of up to 3 years. Clinically and laboratory-significant hypoglycemia and wound complications were not recorded in any patient. There were no complications or deaths. The average time of surgical intervention was 127.3 ± 19.8 minutes (from 100 to 170 minutes).

Conclusions. The high efficiency of single-port surgery in the treatment of patients with impaired carbohydrate

metabolism associated with obesity has been established. Single-port metabolic surgery is indicated for use in clinical practice to improve the results of treatment of patients with impaired carbohydrate metabolism associated with obesity, following strict criteria for patient selection, preparedness of the surgical team, and under appropriate conditions of the clinic's material and technical base.

Keywords: single-incision sleeve gastrectomy, patients with impaired carbohydrate metabolism, type 2 diabetes mellitus, obesity.

Дата надходження до редакції 02.11.2022 р.

Дата рецензування 07.12.2022 р.

Дата підписання статті до друку 09.12.2022 р.

УДК 16.12-008.46-036.8-084-085.252.349.7
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-42>

Метаболічні ефекти інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу



А. В. Кедик, О. О. Куцин

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Антигіперглікемічний ефект ІНЗКТГ2

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2) — ефективний клас засобів для лікування гіперглікемії при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. Вони дають змогу досягти зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 7—10 ммоль/моль (0,6—0,9 %) порівняно з плацебо [1]. З огляду на інгібування реабсорбції глюкози з первинної сечі, цукрознижувальний ефект ІНЗКТГ2 виникає лише в гіперглікемічному/глюкозуричному стані. На відміну від інших гіпоглікемічних препаратів їх ефект не залежить від функції β-клітин підшлункової залози, чутливості периферичних тканин до інсуліну. Прийом ІНЗКТГ2 не супроводжується ризиком гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету [2].

Антигіперглікемічна ефективність ІНЗКТГ2 прогресивно знижується зі зменшенням концентрації глюкози в крові, тому у пацієнтів з добре контрольованим діабетом спостерігається лише легка глюкозурія. Призначення гліфлозину особам без діабету з нормоглікемією супроводжується екскрецією невеликої кількості глюкози із сечею і незначним зниженням глікемії [3]. Гіпоглікемія при використанні ІНЗКТГ2, принаймні у вигляді монотерапії, є рідкістю. Іншим чинником, що впливає на ступінь цукрознижувального ефекту, є розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ): що вище рШКФ, то більшою є абсолютна кількість глюкози, яка виділяється з сечею і навпаки, що нижче рШКФ, то менше глюкозурія. рівень HbA1c за нормальної

функції нирок у середньому знижується на 0,79 %, при рШКФ 30—59 мл/(хв · 1,73 м²) — на 0,3—0,4 %, при рШКФ < 30 мл/(хв · 1,73 м²) гіпоглікемічний ефект майже відсутній [4].

Застосування ІНЗКТГ2 спричиняє зміну рівня гормонів, які залучені в метаболізм глюкози, ймовірно, компенсаторно у відповідь на посилення глюкозурії, що виявляється зниженням вмісту інсуліну та підвищенням концентрації глюкагону в плазмі [3, 5]. Установлено, що на тлі ІНЗКТГ2 збільшується експресія гена пре-проглюкагону, що впливає безпосередньо на α-клітини підшлункової залози [5].

Довговічність ІНЗКТГ2

Довговічність цукрознижувального засобу — це здатність підтримувати контроль HbA1c певний час, що дає змогу відтермінувати потребу в інтенсифікації протидіабетичного лікування. Прогресування втрати функції β-клітин, що характеризує природний перебіг ЦД 2 типу, є основним причинним чинником загрозливого погіршення глікемічного контролю.

Лише у кількох дослідженнях оцінювали довговічність ІНЗКТГ2. Установлено, що час нейтральності HbA1c (повернення показника HbA1c до вихідного рівня (перед призначенням препаратів)) становив 6—8 років для канагліфлозину та повної дози емпагліфлозину і був порівнянним з таким для максимальної дози розиглітазону і піоглітазону, але кращим, ніж для метформіну (5 років), інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) та препаратів

Кедик Антоніна Володимирівна, к. мед. н., асистент, кафедра госпітальної терапії. E-mail: kedyk.tonja@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-9644>; **Куцин Олександр Олександрович**, к. мед. н., доцент, кафедра госпітальної терапії. E-mail: kutsyns@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7902-4598>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

класу сульфонілсечовини (3—4 роки) [6]. Нещодавно опублікований аналітичний звіт дослідження EMPA-REG OUTCOME задокументував довговічність емпагліфлозину на підставі відстроченого часу до початку інсулінотерапії: імовірність нової ініціації інсулінотерапії через 4 роки терапії емпагліфлозином на 60 % нижче порівняно з плацебо. Відмінність між групами спостерігали вже через півроку (рис. 1). У цьому дослідженні також зафіксовано раннє, але стійке зниження добової дози інсуліну у пацієнтів, які вже отримували його (рис. 2) [7].

Поліпшення функції β -клітин на тлі прийому ІНЗКТГ2 і чутливості периферичних тканин до дії інсуліну пояснює відтермінування/зменшення потреби в інсуліні. Ці ефекти, продемонстровані як на експериментальних моделях, так і в дослідженнях за участю людей, можуть бути результатом зниження глюкозотоксичності, зменшення маси тіла і жиру в печінці, зниження тканинного запалення, зміни продукції цитокінів адипоцитами та збільшення проліферації β -клітин [5, 8—10].

Комбінація ІНЗКТГ2 з іншими антигіперглікемічними препаратами

Застосування ІНЗКТГ2 у комбінації з іншими протидіабетичними препаратами було предметом вивчення у різноманітних дослідженнях. Викорис-

тання ІНЗКТГ2 з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) може запобігти зниженню рівня інсуліну та підвищенню вмісту глюкагону в плазмі крові, спричиненому гліфлозинами, а також більше знизити концентрацію глюкози в циркулюючій крові та масу тіла [11]. За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД), призначення максимальної дози арГПП-1 додатково до ІНЗКТГ2 порівняно з ізольованим використанням ІНЗКТГ2 сприяло зниженню рівня HbA1c на 0,91 %, маси тіла — на 1,95 кг, систолічного артеріального тиску (САТ) — на 3,64 мм рт.ст. Однак це супроводжувалося підвищенням ризику будь-якої гіпоглікемії та шлунково-кишкових побічних явищ [12].

У систематичному огляді та метааналізі 14 РКД за участю 4 828 пацієнтів, які раніше не отримували лікування або отримували лише метформін, комбінована терапія ІНЗКТГ2 з іДПП-4 порівняно з монотерапією іДПП-4 значущо знизила вміст HbA1c (–0,71 %), масу тіла (–2,05 кг) і САТ (–5,90 мм рт.ст.), але підвищила рівень загального холестерину (ЗХС) на 3,24 %, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) — на 6,15 %, холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) — на 2,55 % і ризик генітальних інфекцій порівняно з монотерапією іДПП-4 [13]. Крім того, показано, що низькі дози ІНЗКТГ2 можуть

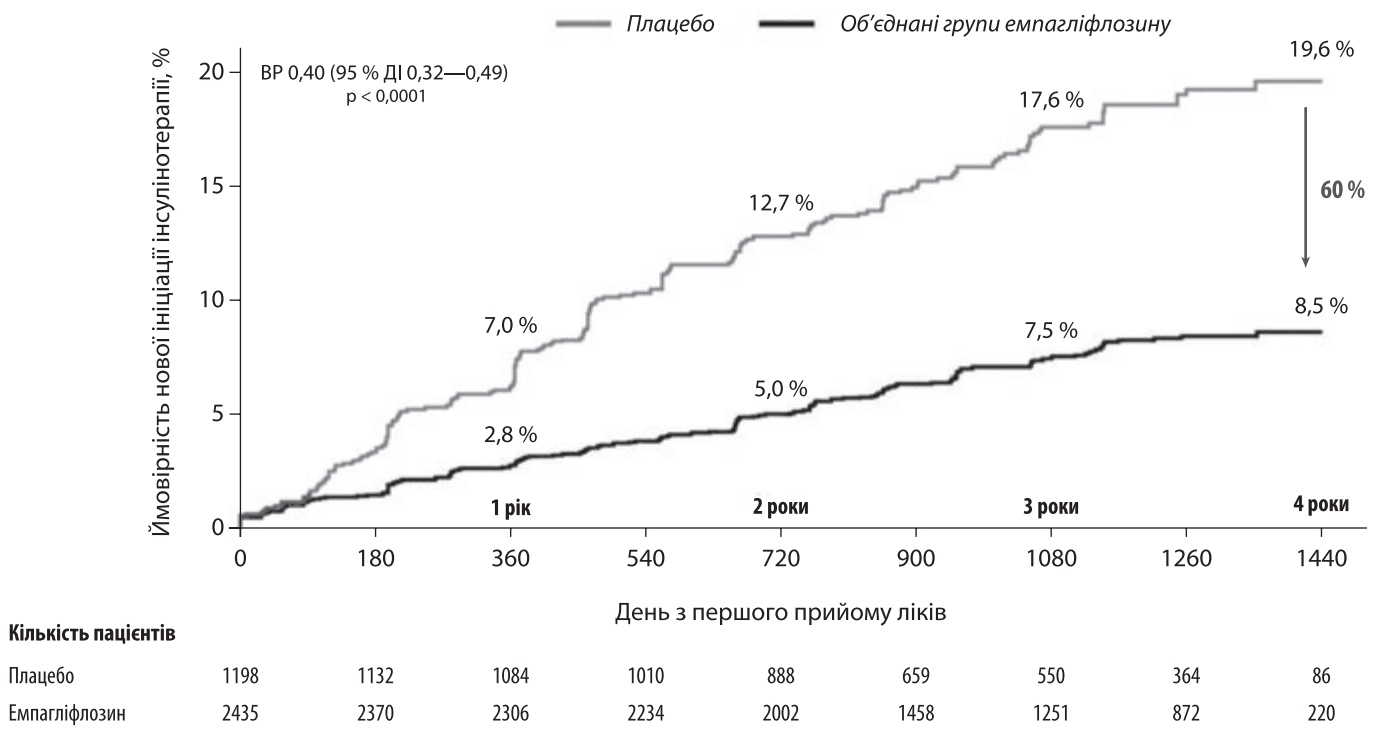


Рис. 1. Вплив емпагліфлозину на початок інсулінотерапії в інсулін-наївних пацієнтів ($n = 3633$) [7]

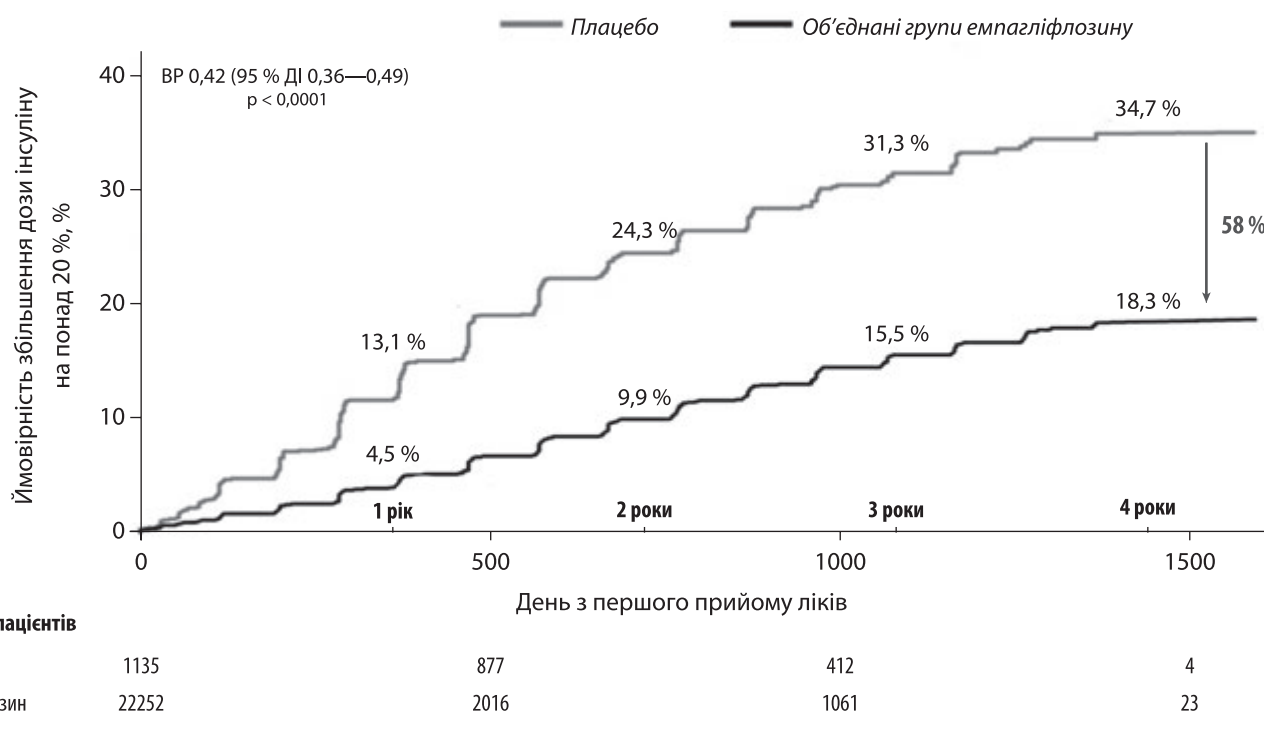


Рис. 2. Вплив емплагліфлозину на загальнодобову дозу інсуліну (n = 3387) [7]

бути кращим вибором, коли потрібна комбінована терапія. Така терапія асоціюється з незначним, але значущим зниженням маси тіла і діастолічного АТ з меншим негативним впливом на показники ліпідограми (майже не спостерігається підвищення вмісту ЗХС та ХС ЛПНГ). За результатами метааналізу з непрямим порівнянням, використання ІНЗКТГ2 дало змогу досягти кращого контролю глікемії та більшого зниження маси тіла, ніж застосування іДПП-4, без підвищення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу, які, незважаючи на використання інсуліну, не мали адекватного контролю глікемії [16].

Нещодавній огляд узагальнив переваги, виявлені у клінічних випробуваннях і метааналізі, комбінованого використання ІНЗКТГ2 та інсулінотерапії як схеми лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Порівняно з плацебо ІНЗКТГ2 у поєднанні з інсулінотерапією можуть значно знизити рівень HbA1c, добову потребу в інсуліні та масу тіла. Іншими перевагами є поліпшення резистентності до інсуліну і функції β-клітин, а також зниження артеріального тиску та вмісту вісцерального жиру. Однак при цьому підвищується ризик генітальних інфекцій, еуглікемічного діабетичного кетоацидозу і рівень гематокриту. Загалом комбінована терапія є ефективним терапевтичним варіантом для інсулінотерапії ЦД 2 типу за умов ретельного моніторингу побічних явищ [17, 18].

Комбінована терапія ІНЗКТГ2 з піоглітазоном може теоретично мати кілька переваг. Діуретичний ефект гліфлозину може зменшити затримку рідини, яка провокується піоглітазоном, особливо у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності (СН). Накопичення жиру в організмі і збільшення маси тіла, що спостерігається при застосуванні тіазолідиндіону, також можуть бути зменшені при використанні ІНЗКТГ2 [19]. Відомо, що комбінація ІНЗКТГ2 з піоглітазоном може поліпшити контроль глікемії та зменшити як масу тіла, так і САТ, але при цьому зростає ризик генітальних інфекцій [20].

У подвійному сліпому дослідженні дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу та концентрацією HbA1c 7—10 %, незважаючи на лікування метформіном та консультації щодо дієти і фізичних вправ, розподілили випадковим чином у співвідношенні 1:1 за допомогою штучно генерованої випадкової послідовності, стратифікованої за HbA1c і рШКФ, у групу емплагліфлозину (25 мг один раз на добу перорально) або глімепіриду (1—4 мг один раз на добу перорально) як доповнення до метформіну на 104 тижні терапії [19]. Первинною кінцевою точкою була зміна рівня HbA1c порівняно з вихідним показником на 52-му та 104-му тижнях. Емплагліфлозин за ефективністю був порівняним з глімепіридом як на 52-й, так і на 104-й тижень, але був пов'язаний з меншою у 12 разів

кількістю епізодів гіпоглікемії (2 порівняно з 24 %; відносний ризик (BP) 0,102 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,065—0,162); $p < 0,0001$) [20].

Оновлені настанови Американської діабетичної асоціації (2022) рекомендують використовувати ІНЗКТГ2 з продемонстрованою користю (емпагліфлозин, канагліфлозин) у пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ССЗ) або кількома чинниками ризику ССЗ, щоб знизити ризик великих (серйозних) серцево-судинних подій та/або госпіталізацій з приводу СН. Це стосується як пацієнтів, які вже приймають метформін, так і тих, хто лише розпочинає лікування діабету та не залежить від досягнення цільових рівнів показників глікемічного контролю. У хворих на ЦД 2 типу при встановленому діагнозі СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка рекомендовано використовувати ІНЗКТГ2 з доведеною користю (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ертугліфлозин) для зниження ризику погіршення перебігу СН (декомпенсації) та запобігання смерті від серцево-судинних подій [21]. Ці настанови рекомендують при лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу з діабетичною нефропатією (рШКФ ≤ 25 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²), співвідношення альбумін/креатинін у сечі ≥ 300 мг/г) використовувати канагліфлозин, емплагліфлозин або дапагліфлозин для зменшення прогресування діабетичної нефропатії та серцево-судинних подій [22].

Рекомендації KDIGO 2020 р. у разі поєднання хронічної хвороби нирок і цукрового діабету

Як першу лінію терапії розглядають застосування метформіну та ІНЗКТГ2 за наявності хронічної хвороби нирок (ХХН), навіть якщо це не потрібно для контролю глікемії.

Для пацієнтів, у яких додаткове зниження рівня глюкози може збільшити ризик розвитку гіпоглікемії (наприклад, ті, хто лікується інсуліном або сульфонілсечовиною і досягають цільових показників глікемії), може знадобитися припинення або зменшення дози антигіперглікемічного препарату, але не метформіну, щоб полегшити додавання ІНЗКТГ-2.

Особливості функціонування нефрону у хворих на ЦД

Об'єм ниркової реабсорбції глюкози підвищується при ЦД через надмірну експресію НЗКТГ2 у клітинах проксимальних звивистих каналців, що можна пояснити постійним впливом на них високого рівня

глюкози [23]. Дослідження на тваринних моделях з ЦД показали підвищення вироблення матричними РНК НЗКТГ2 на 38—56 %, пов'язане з посиленою експресією у гепатоцитах ядерного транскрипційного фактора-1 α [24, 25]. Нещодавнє дослідження показало, що рівень глюкози в плазмі регулює як утворення, так і вплив цього фактора транскрипції на експресію НЗКТГ2 [26]. Відомо, що пацієнти з ЦД мають вищий поріг екскреції глюкози із сечею та вищий ступінь реабсорбції глюкози, ніж здорові особи [27, 28]. Ці патофізіологічні зміни мінімізують глюкозурію та створюють хибне коло, яке підсилює затримку глюкози в організмі.

Збільшення натрій-залежної реабсорбції глюкози при гіперглікемії через НЗКТГ1 і НЗКТГ2-канали призводить до зниження концентрації натрію у низхідному коліні каналців [29]. Наприкінці петлі Генле клітинами щільної плями юстагломерулярного апарату ця концентрація хибно сприймається як ефективна гіповолемія, що запускає механізм каналцево-клубочкового зворотного зв'язку. Зокрема високий рівень натрію в клітинах пригнічує перетворення АТФ на потужний вазодилататор аденозин. У результаті активується менше рецепторів аденозину, що призводить до зменшення вазодилатації аферентної артеріоли. З іншого боку, внутрішньониркова активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи звужує еферентну артеріолу [30, 31]. Наслідком таких змін є підвищення внутрішньоклубочкового тиску, що супроводжується гіперфільтрацією і пошкодженням клубочків із виділенням альбуміну із сечею. Абсолютне та понаднормове підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) спостерігається на ранніх стадіях розвитку у 10—67 та 6—73 % пацієнтів із ЦД 1 та ЦД 2 типів відповідно [32].

Для задоволення потреб у синтезі АТФ, необхідного для функціонування транспортерів, нирки фізіологічно потребують дуже великої кількості кисню, що поступається лише потребам серця. Оскільки близько 80 % енергії нирок витрачається на реабсорбцію натрію з первинної сечі, більша частина кисню споживається у проксимальних звивистих каналцях [33]. Таким чином, ще одним наслідком глюкозурії є збільшення витрат енергії на активність Na⁺/K⁺-АТФази та підвищення потреби кіркового шару і зовнішнього мозкового шару нирок у кисні, що зумовлює локальну гіпоксію [34]. На тваринних моделях з ЦД продемонстровано збільшення ниркового споживання кисню на 40 % у кортикальних сегментах і на 16 % — у сегменті збірних трубочок [35].

Інші механізми роблять діабетичну нирку особливо схильною до гіпоксії. При діабетичній нефропатії не відбувається збільшення кількості генів, регуляція яких здійснюється індукованим гіпоксією фактором 1 α , зокрема не зростає рівень еритропоєтину. Це, ймовірно, пов'язано з тубулоінтерстиціальною дисфункцією, спровокованою гіпоксією, що призводить до зменшення кількості еритроцитів і подальшого зниження доставки кисню [36, 37]. Крім того, гіпоксія стимулює активацію запальних і профіброзних процесів, що спричиняє втрату навколоканальцевих капілярів та ішемічне пошкодження, яке посилює гіпоксію [38].

Ниркові ефекти пригнічення ІНЗКТГ2: корекція гіперфільтрації, альбумінурії та гіпоксії

Спільне розташування NHE3-транспортерів і ІНЗКТГ забезпечує потенційний механізм, за допомогою якого ІНЗКТГ2 може здійснювати захист нирок при діабеті, впливаючи на обидва транспортери [39]. Блокування ІНЗКТГ2 і NHE3-транспортерів коригує надмірну реабсорбцію у проксимальних звивистих канальцях, типову для ЦД. ІНЗКТГ2 посилюють глюкозурію та натрійурез, відновлюють канальцево-клубочковий зворотний зв'язок шляхом збільшення доставки натрію до *macula densa* і сприяють вазоконстрикції аферентних та вазодилатації еферентних артерій [40].

Змінюючи ниркову гемодинаміку, ІНЗКТГ можуть зменшити клубочкову гіпертензію, гіперфільтрацію та їхні наслідки (баротравма і альбумінурія). Усі ці ранні ефекти ІНЗКТГ мають важливе значення для профілактики розвитку діабетичної нефропатії та гальмування її прогресування у віддалений період. Це виявлено на моделях гризунів з ЦД 2 типу, в яких спостерігали клубочкову гіперфільтрацію [41—44]. У нещодавньому дослідженні на мишачій моделі з ЦД 1 типу емплагіфлозин збільшив виділення аденозину із сечею та зменшив гіперфільтрацію через звуження аферентних артерій, вимірюване *in vivo* за допомогою багатофотонної мікроскопії [45]. Ренопротекція, продемонстрована у великих проспективних дослідженнях у пацієнтів з ЦД 2 типу, може бути спричинена іншими механізмами, відмінними від описаних для ЦД 1 типу. Жорсткість стінки артерій, типова для пацієнтів старшого віку з ЦД 2 типу, може обмежити потенціал прегломерулярної вазоконстрикції, що пояснює нижчий внутрішньоклубочковий тиск і менш виразну гіперфільтрацію порівняно з пацієнтами із ЦД 1 типу. У таких пацієнтів нефропротекторну

роль може відігравати збільшення продукції простагландину, який запобігає канальцево-клубочковому механізму прегломерулярної вазоконстрикції і стимулює постгломерулярну вазодилатацію [46].

Як повідомлялося в кількох дослідженнях, зміни ниркової гемодинаміки під впливом ІНЗКТГ2 можуть призвести до початкового падіння рШКФ з наступною стабілізацією [45, 47—49]. Тривале лікування ІНЗКТГ2 порівняно з плацебо пов'язане з повільнішим зниженням рШКФ і зменшенням альбумінурії на 30—50 % у пацієнтів із ЦД 2 типу [50, 51]. Ці кінцеві точки були досягнуті незалежно від змін артеріального тиску (АТ) або контролю рівня глюкози навіть в осіб із явною діабетичною нефропатією [52, 53]. Збільшення екскреції альбуміну, що спостерігається у пацієнтів як із ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу, пов'язане переважно з порушенням клубочково-фільтраційного бар'єра та ураженням подоцитів [54, 55].

Підвищений парціальний тиск кисню у нирках є вторинним, він виникає через зниження використання кисню для реабсорбції натрію і може сприяти нефропротекторним ефектам ІНЗКТГ [56, 57].

З огляду на посилену активність та експресію NHE3 на тлі гіперглікемії у мезангіальних клітинах, можна припустити, що інгібування NHE3 у цих клітинах є потенційним механізмом, за допомогою якого ІНЗКТГ2 може запобігти гломерулосклерозу та уповільнити прогресування діабетичної нефропатії [58].

Ниркові ефекти пригнічення ІНЗКТГ2: вплив на метаболізм у нирках

Серцево-судинні переваги при застосуванні ІНЗКТГ2 виникають не через корекцію метаболічних порушень, пов'язаних з гіперглікемією. По-перше, ці переваги непропорційні відносно невеликому ступеню зниження вмісту HbA1c (0,6—1,0 %), по-друге, ІНЗКТГ2 мають такий ефект у пацієнтів з діабетом і без нього, по-третє, прагнення до інтенсивного контролю глікемії у великих клінічних дослідженнях не призвело до отримання значущого результату щодо впливу на серцево-судинні події. Субаналіз EMPA-REG OUTCOME показав незначний внесок зниження рівня HbA1c у виявленні у РКД кардіопротекторні ефекти емплагіфлозину [59]. Як і артеріальна гіпертензія, хронічна гіперглікемія є основним чинником ризику розвитку діабетичної нефропатії, прогресування ниркових порушень та основною причиною діалізу і ниркової трансплантації у світі [60].

Реабсорбція глюкози у нирках є незалежним від інсуліну процесом і збільшується пропорційно кон-

центрації глюкози у плазмі. При ЦД або перевантаженні глюкозою клітини клубочків та проксимальних звивистих каналців переключаються на негліколітичні шляхи утилізації глюкози. Це призводить до глікозилювання білків, генерації кінцевих продуктів глікозилювання і активації відповідних рецепторів, які спричиняють мітохондріальну дисфункцію, окисний стрес, запалення і апоптоз [61]. Знижуючи рівень глюкози в плазмі, ІНЗКТГ2, як і будь-яка цукрознижувальна терапія, може запобігти цим несприятливим метаболічним ефектам. Однак ренопротекція, яка спостерігалася в дослідженні CREDENCE, є непропорційною щодо помірного зниження рівня глюкози в крові, а препарати з більшою ефективністю зниження рівня глюкози не продемонстрували таких саме швидких та значущих переваг, як ІНЗКТГ2 [62].

Вплив ІНЗКТГ на масу тіла

ІНЗКТГ2 був спеціально розроблений для сприяння глюकोзурії, а отже, втраті калорій, що є унікальною особливістю порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами. За розрахунками, щоденні втрати енергії через глюкозурію на тлі ІНЗКТГ2 становлять 200—300 ккал. Втраті маси тіла сприяє також активація катаболічних процесів (посилення ліполізу та окиснення жиру) [63].

Клінічні випробування ІНЗКТГ2 зафіксували втрату маси тіла на 2—3 кг протягом перших 6—12 міс терапії. Підтвердили втрату маси тіла, пов'язану з використанням цього класу препаратів, результати метааналізу 29 РКД з низьким ризиком зміщення, який показав, що середня втрата маси тіла у 12 тис. пацієнтів становила від 2,26 до 0,79 кг [64]. Спочатку втрата маси тіла відбувалася переважно через втрату рідини, згодом — через втрату жирової тканини, зокрема з вісцеральних депо [65]. Хоча підвищений індекс маси тіла є добре відомим чинником серцево-судинного ризику (ССР), незалежно пов'язаним із більшим ризиком ХХН та потреби у гемодіалізі, помірна втрата маси тіла не може пояснити значного зниження смертності від серцево-судинних подій [66—68].

Вплив ІНЗКТГ2 на рівень сечової кислоти в сироватці крові

Підвищений рівень сечової кислоти пов'язаний із ССЗ, запаленням і оксидантним стресом та є потенційним чинником ризику розвитку та прогресування ХХН [69, 70]. Гіперурикемія спричиняє запалення в адипоцитах, а також ендотеліальну дисфункцію,

що знижує біодоступність оксиду азоту та призводить до інсулінорезистентності. Підвищений рівень сечової кислоти погіршує поглинання глюкози скелетними м'язами [71]. Гіперінсулінемія при ЦД 2 типу призводить до підвищення рівня сечової кислоти через зниження її ниркової екскреції [72].

Регуляція транспорту та концентрації сечової кислоти відбувається за допомогою білків GLUT9a і GLUT9b, локалізованих на апікальній та базальній поверхні клітин проксимальних звивистих каналців. Установлено, що виділення сечової кислоти із сечею прямо пропорційно корелює з екскрецією глюкози із сечею. Підвищена концентрація глюкози в сечі через дію ІНЗКТГ2 може зменшувати реабсорбцію сечової кислоти в проксимальному звивистому каналці через GLUT9b [73]. Частково зниження урикемії може відбуватися внаслідок зменшення маси тіла на тлі застосування ІНЗКТГ2. Попередні дослідження показали сильну прямо пропорційну кореляцію між індексом маси тіла та рівнем сечової кислоти у сироватці крові [74, 75].

Згідно з результатами субаналізу РКД EMPA-REG OUTCOME впливу емпагліфлозину на рівень сечової кислоти, призначення протиподагричних препаратів та виникнення нападів подагри, емпагліфлозин знижував рівень сечової кислоти у плазмі крові (у середньому на 22,0 мкмоль/л, більш виражене зниження було характерне для пацієнтів із вихідним показником сечової кислоти $\geq 416,4$ мкмоль/л), сукупний показник перших нападів подагри та призначення протиподагричних препаратів: із 6607 пацієнтів, які не приймали протиподагричних препаратів на початковому етапі, 5,2 % у групі плацебо мали перший епізод подагри або розпочали лікування антигіперурикемічними препаратами проти 3,6 % у групі емпагліфлозину (співвідношення ризиків 0,67 (95 % ДІ 0,53—0,85; $p = 0,001$). Отримані результати були порівнянними для доз 10 та 25 мг емпагліфлозину і не залежали від наявності ХХН [76].

Метааналіз 62 РКД (34 941 пацієнт із ЦД 2 типу) надає переконливі докази помірного зниження рівня сечової кислоти у плазмі крові (на 37,73 мкмоль/л, 95 % ДІ 40,51—34,95; 73,5 %) на тлі застосування будь-якого ІНЗКТГ2, яке зберігається протягом усього періоду лікування цими препаратами, але відсутнє у пацієнтів із рШКФ < 60 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²). Лікування емпагліфлозином має найбільший вплив на зниження сироваткового рівня сечової кислоти порівняно з іншими представниками цього класу (зниження на 45,83 мкмоль/л (95 % ДІ 53,03—38,63)) [77].

У метааналізі 31 РКД вивчено зміни сироваткового рівня сечової кислоти на тлі застосування 5 препаратів ІНЗКТГ2 у 13 650 пацієнтів із ЦД 2 типу. Усі ІНЗКТГ2 значно знижували рівень урикемії порівняно з плацебо: канагліфлозин — на 37,02 мкмоль/л (95 % ДІ 38,41—35,63), дапагліфлозин — на 38,05 мкмоль/л (44,47—31,62), емплагліфлозин — на 42,07 мкмоль/л (46,27—37,86), тофогліфлозин — на 18,97 мкмоль/л (28,79—9,16), іпрагліфлозин — на 19,75 мкмоль/л (28,17—11,34) [78].

Метааналіз 55 РКД дав змогу оцінити дані 23 494 пацієнтів, які отримували ІНЗКТГ2, порівняно з даними 12 721 особи, що отримувала плацебо. Середнє зниження урикемії становило близько 34,07 мкмоль/л (95 % ДІ 37,00—31,14; I² = 78,8 %) у хворих на ЦД 2 типу. Емплагліфлозин продемонстрував найбільший потенціал щодо зниження рівня сечової кислоти, тоді як іпрагліфлозин сприяв найменшим змінам урикемії [79].

Вплив ІНЗКТГ2 на ризик нефролітіазу

Нещодавно опубліковані дані обсерваційного дослідження за участю 24 650 осіб з ЦД 2 типу (12 325 пацієнтів приймали ІНЗКТГ2, 12 325 — арГПП-1) показали, що терапія ІНЗКТГ2 пов'язана зі зниженням на 50 % ризику розвитку нефролітіазу порівняно з терапією арГПП-1 [80].

Згідно з результатами метааналізу 20 РКД (15 081 пацієнт з ЦД 2 типу, з них 10 177 приймали емплагліфлозин у дозі 10 або 25 мг, 4904 — плацебо), прийом емплагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби на 40 % порівняно з плацебо [81].

Близько 75—80 % ниркових каменів складаються із солей кальцію (оксалату кальцію, фосфату кальцію), решта — із сечової кислоти, струвиту або цистину. Підвищена концентрація літогенних речовин у сечі разом зі зниженим відтоком сечі спричиняє кристалізацію солей, що утворюють камені. Одним із запропонованих механізмів зниження ризику утворення каменів при застосуванні ІНЗКТГ2 є збільшення швидкості сечовипускання внаслідок осмотичного діурезу, спричиненого глюкозурією, натрійурезу та подальших змін концентрації літогенних речовин у сечі. Об'єм сечі збільшується на 200—400 мл/добу на початку лікування ІНЗКТГ2 і, ймовірно, супроводжується відповідним збільшенням споживання рідини. Терапія ІНЗКТГ2 призводить до значного збільшення екскреції цитрату із сечею, що призводить до підвищення рН сечі, знижує концентрацію кальцію в сечі шляхом утворення комплексів цитра-

ту з іонами кальцію та робить сечу менш літогенною [82]. Крім того, у лужному середовищі добре розчиняються кристали сечової кислоти, тому навіть високий вміст уратів у сечі не супроводжується утворенням каменів у нирках [82].

Для оцінки впливу емплагліфлозину на надмірне насичення сечі оксалатом кальцію, фосфатом кальцію та сечовою кислотою в осіб із сечокам'яною хворобою без ЦД проводиться РКД SWEETSTONE, результати якого очікуються наприкінці 2022 р. [83]. Вивчення літогенного профілю сечі в осіб із сечокам'яною хворобою після інгібування ІНЗКТГ-2 сприятиме розумінню точних механізмів, що лежать в основі зниження ризику нефролітіазу, спричиненого цією групою препаратів.

Вплив ІНЗКТГ2 на вміст ліпідів у сироватці крові

Проведено метааналіз 36 РКД (17 561 пацієнт із ЦД 2 типу), згідно з результатами якого, на тлі застосування ІНЗКТГ2 щонайменше протягом 24 тиж спостерігається помірне зниження рівня тригліцеридів і підвищення вмісту холестерину ЛПВГ і ХС ЛПНГ [84].

З патофізіологічного погляду ІНЗКТГ2 можуть збільшити забезпечення печінки субстратами холестерину шляхом посилення ліполізу, що призводить до збільшення синтезу холестерину, зниження активності рецепторів ЛПНГ у гепатоцитах і, як результат, до підвищення рівня холестерину ЛПНГ у сироватці крові. З іншого боку, посилення ліполізу та збільшення чутливості до інсуліну внаслідок зменшення системної глюкозотоксичності може знизити вміст тригліцеридів у сироватці крові та підвищити рівень холестерину ЛПВГ [85]. Зміни ліпідного профілю, спричинені ІНЗКТГ2, значною мірою відповідають необхідним корекціям «атерогенної тріади», компонентами якої є гіпертригліцеридемія, високий рівень ХС ЛПНГ та знижений рівень ХС ЛПВГ [85].

ІНЗКТГ2 і атеросклероз

Хоча наявних доказів антиатеросклеротичного механізму дії ІНЗКТГ2 недостатньо, деякі доклінічні та клінічні дослідження на тваринах доводять, що ІНЗКТГ2 здатні уповільнити прогресування атеросклерозу, впливаючи на рівень прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові, пригнічуючи ендотеліальну дисфункцію, проліферацію та міграцію судинних молекул адгезії, макрофагів, утворення піністичних клітин, активацію тромбоцитів та утворення вільних радикалів. Оскільки дослідження EMPA-REG OUTCOME показало сприятливий вплив емплагліфло-

зину на осіб зі встановленими атеросклеротичними ССЗ, зокрема з ішемічною хворобою серця, дослідження EMPA-CARD було розроблено, щоб зосередитися на молекулярних ефектах емплагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2 типу та ішемічною хворобою серця та краще зрозуміти вплив цього препарату на процеси запалення як одного з найважливіших механізмів розвитку атеросклерозу [86]. Первинною кінцевою точкою дослідження є вплив емплагліфлозину на зміну рівня інтерлейкіну-6 у плазмі крові через 26 тиж лікування, вторинними кінцевими точками — інших запальних біомаркерів (інтерлейкіну-1 β і високочутливого С-реактивного білка), маркерів оксидантного стресу, функції тромбоцитів та глікемічного статусу. Дослідження триває, результати будуть відомі пізніше.

Хоча клінічні дослідження ІНЗКТГ2 щодо впливу на серцево-судинні події показали значне зниження смертності від них, але не продемонстрували жодних переваг щодо зменшення нефатальних атеросклеротичних серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт. Можливими причинами є провідна роль інших механізмів у зниженні смертності від серцево-судинних подій і короткий період спостереження [87—89].

ІНЗКТГ-2 та когнітивні порушення

Когнітивна дисфункція у хворих на ЦД є багатофакторною проблемою, яка спричинена комбінацією механізмів інсулінорезистентності, епізодів гіпоглікемії, церебральної мікроангіопатії та макроангіопатії внаслідок гіперглікемії, а також відкладанням амілоїду. Цукровий діабет асоціюється з підвищенням ризику когнітивної дисфункції в 1,5 разу, деменції — в 1,9 разу, інсульту — в 2,2 разу [90]. Згідно з результатами метааналізу, проведеного J. Zhang, та співавт., пацієнти з ЦД 2 типу мають на 53 % вищий відносний ризик виникнення хвороби Альцгеймера порівняно з особами без діабету (ВР 1,53; 95 % ДІ 1,42—1,63) [91]. Доведено, що при хворобі Альцгеймера порушується метаболізм глюкози у центральній нервовій системі, тому її іноді називають «діабетом 3 типу» або «діабетом мозку».

ІНЗКТГ2 може мати потенційний нейропротекторний ефект при виникненні церебральної ішемії. У 12 дослідженнях *in vivo* та *in vitro* вивчали основний механізм впливу ІНЗКТГ2 на розвиток ішемії при інсульті. Лікування емплагліфлозином після двобічної оклюзії сонної артерії, спричиненої ішемією та наступною реперфузією, у щурів дозозалежно

зменшувало розмір інфаркту та поліпшувало нейроповедінкові функції [92].

З'являється дедалі більше доказів того, що ІНЗКТГ2 мають нейропротекторний потенціал, оскільки в мишачій змішаній моделі ЦД і хвороби Альцгеймера емплагліфлозин зменшив церебральні мікросудинні та когнітивні розлади [93]. Багатообіцяючий вплив ІНЗКТГ2 на центральну нервову систему описано S. Bathina та співавт. для емплагліфлозину, який значно підвищив церебральний рівень мозкового нейротрофічного фактора у мишей, який бере участь у рості, виживанні та пластичності нейронів, передачі сигналів між нейронами та є важливим чинником для процесів навчання та запам'ятовування [94].

ІНЗКТГ 2 є жиророзчинними та проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Вони мають здатність безпосередньо впливати на мішень, оскільки рецептори НЗКТГ-1 та НЗКТГ-2 експресуються в центральній нервовій системі людини і відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу глюкози. НЗКТГ-1 наявні в пірамідних клітинах кори головного мозку, клітинах Пуркінє у мозочку, пірамідних і гранулярних клітинах гіпокампа, гліальних клітинах вентромедіального гіпоталамуса [95]. Експресія НЗКТГ-2 у мозку нижча, ніж НЗКТГ-1. Вона відбувається переважно в мікросудинах гематоенцефалічного бар'єра, а також у мигдалеподібному тілі, гіпоталамусі, ядрі солітарного тракту [96]. Доведено, що ділянки мозку, де наявні НЗКТГ, відповідають за процеси навчання, споживання їжі, гомеостаз енергії та глюкози, а також центральну серцево-судинну та вегетативну регуляцію [96].

Когортне дослідження (11 619 пацієнтів із ЦД 2 типу) виявило, що використання ІНЗКТГ2 пов'язане зі значно нижчим ризиком деменції (ВШ 0,58; 95 % ДІ 0,42—0,81) [97].

У березні 2022 р. опубліковано результати когортного дослідження впливу емплагліфлозину на когнітивну функцію. Загалом 162 немічних особи похилого віку із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та діабетом успішно завершили дослідження. Показники Монреальської шкали когнітивної оцінки на початку дослідження та через 1 міс становили $19,80 \pm 3,77$ і $22,25 \pm 3,27$ ($p < 0,001$) у групі емплагліфлозину, $19,95 \pm 3,81$ та $20,71 \pm 3,56$ ($p = 0,26$) у групі метформіну та $19,00 \pm 3,56$ ($p = 0,26$) і $19,1 \pm 3,56$ ($p = 0,81$) у групі інсуліну. Це перше дослідження, яке показало значні сприятливі ефекти інгібітора SGLT2 емплагліфлозину на когнітивні та фізичні порушення у немічних осіб похилого віку з діабетом і СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [98].

ІНЗКТГ-2 та очні захворювання

Проведено метааналіз 41 РКД для встановлення зв'язку між прийомом ІНЗКТГ2 та розвитком очних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу [99]. Порівняно з контрольною групою використання ІНЗКТГ2 у пацієнтів із ЦД 2 типу не було пов'язане із розвитком нових випадків катаракти, глаукоми, захворювань сітківки та склоподібного тіла. Ертугліфозин (відносний кумулятивний ризик (RR) 0,47; $p=0,01$) знижував ризик захворювання сітківки, тоді як емплагліфозин (RR 0,44; $p=0,05$) — ризик діабетичної ретинопатії порівняно з контрольною групою.

ІНЗКТГ2 (RR 0,50; $p=0,02$) переважно за рахунок емплагліфозину (RR 0,47; $p=0,06$) знижували ризик захворювань сітківки порівняно з іншими антигіперглікемічними засобами. Канагліфозин (RR 4,50; $p=0,03$) підвищував ризик захворювання склоподібного тіла порівняно з плацебо [99].

Вплив ІНЗКТГ2 на еритропоез

Усі ІНЗКТГ2 продемонстрували невелике збільшення (2—4 %) гематокриту в клінічних дослідженнях серцево-судинних подій, що, ймовірно, залежало від гемоконцентрації, спричиненої посиленням діурезу. Однак розбіжності у часі між посиленням діурезу та зміною гематокриту дають підставу розглядати інші механізми, зокрема стимуляцію еритропоезу, відповідно до супутнього підвищення рівня еритропоетину та ретикулоцитів під час лікування ІНЗКТГ2 [100, 101]. У РКД емплагліфозин підвищував концентрацію гемоглобіну та гематокрит через 3 міс лікування, що з огляду на одночасне підвищення утилізації заліза, ймовірно, пов'язане саме з посиленням еритропоезу, а не з гемоконцентрацією [102]. Еритропоетин виробляється нирковими інтерстиційними фіброblastами та регулюється гіпоксією індукованими факторами [103].

Дослідження на тваринах показали, що селективне ушкодження проксимальних звивистих каналців індукує транс-диференціацію фіброblastів, що продукують еритропоетин, у міофіброblastи, які активно синтезують молекули, відповідальні за фіброз, але втрачають здатність виробляти еритропоетин [104]. З огляду на це гіпоксичне мікросередовище в проксимальних каналцях при ЦД 2 типу може пояснити, чому рівень еритропоетину в сироватці крові у таких пацієнтів низький, навіть коли функція нирок нормальна, і знижується у міру підвищення рівня HbA1c [105].

Зменшуючи реабсорбцію глюкози, ІНЗКТГ2 може зменшити метаболічний стрес проксимальних

каналців і знизити тубуло-інтерстиціальну гіпоксію, таким чином спонукаючи міофіброblastи до відновлення вироблення еритропоетину. Підвищення гематокриту під час терапії ІНЗКТГ2 указуватиме на відновлення тубуло-інтерстиціальної функції діабетичної нирки [100]. Посилення еритропоезу за допомогою ІНЗКТГ2 спостерігається у хворих на діабет як за нормальної, так і за зниженої функції нирок [101]. У пацієнтів із ХХН інгібування ІНЗКТГ-2 було пов'язано зі зниженим ризиком виникнення подій, асоційованих з анемією, зокрема потреби у лікарських засобах, що стимулюють еритропоез [106].

Підвищення рівня еритропоетину може бути одним із механізмів, які опосередковують захист нирок за допомогою ІНЗКТГ2, про що свідчать дані, отримані на тваринних моделях з діабетичною нефропатією [107]. Подібним чином збільшення кількості еритроцитів може сприяти поліпшенню постачання кисню тканинам міокарда та зменшенню маси лівого шлуночка у хворих на ЦД з ішемічною хворобою серця [108, 109]. У субаналізі даних дослідження EMPAREG OUTCOME виявлено, що зміна гематокриту і гемоглобіну відповідно спричинила зниження на 51 та 54 % ризику серцево-судинної смерті, переважно за рахунок зменшення подій, пов'язаних із СН [110].

ІНЗКТГ 2 та неалкогольна жирова хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це метаболічний розлад, спричинений складною взаємодією генетичних, гормональних і харчових чинників [111]. Ожиріння та метаболічний синдром є найважливішими чинниками ризику НАЖХП, а ЦД 2 типу і артеріальна гіпертензія асоціюються з подальшим прогресуванням захворювання [112, 113]. Важливим механізмом патогенезу як НАЖХП, так і ЦД 2 типу, є інсулінорезистентність. Цукровий діабет 2 типу також посилює стеатоз печінки, що призводить до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та цирозу печінки і підвищення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [114]. З іншого боку, пацієнти з НАЖХП мають підвищений ризик ЦД [115]. Крім того, фіброз печінки відомий як незалежний чинник прогнозування смертності [116, 117] і ризику фатальних та нефатальних серцево-судинних подій [118]. Деякі дані свідчать, що НАЖХП пов'язана із серцевою аритмією та венозним тромбозом [118]. Стеатоз печінки, який є основним критерієм діагностики НАЖХП, можна виявити за допомогою неінвазивних розрахункових індексів (FLI, SteatoTest, NAFLD-scale),

за рівнем печінкових ферментів чи даними ультразвукового дослідження [119]. Золотим стандартом діагностики фіброзу є біопсія печінки. Для оцінки ризику фіброзу також впроваджено кілька візуалізаційних методів, зокрема транзиторну еластографію з вібраційним контролем або магнітно-резонансну еластографію. Неінвазивні індекси (NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 (FIB-4), European Liver Fibrosis panel (ELF) або FibroTest тощо) розраховані за демографічними, антропометричними і лабораторними параметрами, дають змогу оцінити поширеність та вплив медикаментозних втручань на ризик фіброзу печінки у великих когортах пацієнтів [120, 121].

Для оцінки впливу лікування емплагліфлозином в осіб із ЦД 2 типу та встановленими ССЗ на показники стеатозу і фіброзу печінки, глікемію та масу тіла, а також на серцево-ниркові події і смертність від усіх причин у групах з різним ризиком стеатозу та фіброзу проведено субаналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME [122]. Для визначення ризику стеатозу і фіброзу розраховано Далласський індекс стеатозу та індекс стеатозу печінки, проведено оцінку за шкалою фіброзу НАЖХП та шкалою фіброзу-4. На початковому етапі 73 і 84 % учасників мали високий ризик стеатозу за Далласським індексом стеатозу та індексом стеатозу печінки відповідно, тоді як 23 і 4 % мали високий ризик розвиненого фіброзу за шкалою фіброзу НАЖХП і шкалою фіброзу-4. Емплагліфлозин може знизити ризик стеатозу, але не фіброзу, в осіб із діабетом 2 типу та ССЗ. Вплив емплагліфлозину на розвиток стеатозу у довгостроковій перспективі також може вплинути на виникнення фіброзу [124]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME кількість тромбоцитів у формулі для розрахунку FIB-4 і і NFS була дещо нижчою при застосуванні емплагліфлозину порівняно з плацебо протягом усього часу лікування та могла сприяти «нейтральному» ефекту на ризик фіброзу. Зменшення серцево-судинних та ниркових подій (виникнення або загострення нефропатії, подвоєння креатиніну сироватки крові, виникнення стійкої макроальбурії, початок ниркової замісної терапії) і смертності, пов'язане з терапією емплагліфлозином, не залежить від ризику стеатозу та фіброзу [122].

Зміни рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспаратамінотрансферази (АСТ) щодо вихідних показників оцінювали окремо у дослідженнях EMPA-REG OUTCOME® (n = 7020), об'єднаних даних чотирьох 24-тижневих плацебоконтрольованих досліджень (n = 2477) і дослідженні емплагліфлозину порівняно з гліметіридом протягом 104 тиж (n = 1545) [123]. У дослідженні

EMPA-REG OUTCOME середні $\pm$ SE (статистична похибка) зниження рівня АЛТ на 28-й тиждень становили $(2,96 \pm 0,18)$ та $(0,73 \pm 0,25)$ Од/л для емплагліфлозину і плацебо відповідно (скоригована середня різниця $-2,22$; 95 % ДІ $-2,83 \dots -1,62$; $p < 0,0001$). Зниження вмісту АЛТ було найбільшим у найвищому тертілі АЛТ (середня різниця, скоригована за плацебо на 28-й тиждень, $-4,36$ Од/л, 95 % ДІ $-5,51 \dots -3,21$; $p < 0,0001$). Скоригована середня різниця зміни АЛТ становила $-3,15$ Од/л (95 % ДІ $-4,11 \dots -2,18$) для емплагліфлозину порівняно з плацебо на 24-й тиждень за об'єднаними 24-тижневими даними і $-4,88$ Од/л (95 % ДІ $-6,68 \dots -3,09$) для емплагліфлозину порівняно з гліметіридом на 28-й тиждень. Зниження вмісту АЛТ не залежало від змін маси тіла або рівня HbA1c. Зміни рівня АСТ були подібними до таких АЛТ, але зниження було значно нижчим. Ці дані свідчать, що емплагліфлозин знижує вміст амінотрансфераз в осіб з ЦД 2 типу за схемою (зниження АЛТ > АСТ), яка потенційно відповідає зменшенню жиру в печінці, особливо, коли рівень АЛТ високий.

Проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження за участю 106 пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу. Їх розподілили на групи прийому емплагліфлозину в дозі 10 мг (n = 35), піоглітазону в дозі 30 мг (n = 34) або плацебо (n = 37) протягом 24 тиж. Вміст жиру в печінці та жорсткість печінки вимірювали за допомогою фібросканів (перехідна еластографія). Оцінку складу тіла проводили за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Первинною кінцевою точкою була зміна стеатозу печінки порівняно з вихідним за контрольованим параметром ослаблення хвилі (controlled attenuation parameter (CAP)) [124]. При застосуванні емплагліфлозину зафіксовано значуще граничне зниження показника CAP порівняно з плацебо (середня різниця $-29,6$ дБ/м (від $-39,5$ до $-19,6$) та $-16,4$ дБ/м (від $-25,0$ до $-7,8$) відповідно, $p = 0,05$). За допомогою багатофакторного аналізу виявлено значне зниження змін вимірювання жорсткості печінки (LSM) з поправкою на плацебо при застосуванні емплагліфлозину порівняно з піоглітазоном: $-0,77$ кПа (95 % ДІ $-1,45 \dots -0,09$; $p = 0,02$) та $0,01$ кПа (95 % ДІ $0,70 \dots -0,71$; $p = 0,98$), $p = 0,03$. Зміни АСТ і АЛТ, інсуліну натще, гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-IR), НОМА2-IR, індексу фіброзу-4, оцінки фіброзу НАЖХП, індексу АСТ/тромбоцити, співвідношення андройд/гінекойд та індексу скелетних м'язів були подібними в обох групах, тоді як

значне зменшення маси тіла та площі вісцерального жиру спостерігали лише в групі емплагліфлозину ($p < 0,001$ і $p = 0,01$ відповідно), а збільшення цих показників — у групах плацебо та піоглітазону [124].

Проведено невелике відкрите пілотне дослідження для оцінки впливу емплагліфлозину в дозі 25 мг/добу протягом 24 тиж на гістологічну картину НАСГ у 9 пацієнтів із ЦД 2 типу і підтвердженням біопсією НАСГ. Біопсію печінки проведено повторно наприкінці лікування [125]. Гістологічні результати порівнювали з групою плацебо в попередньому 48-тижневому клінічному дослідженні. Гістологічні компоненти або не змінилися, або поліпшилися, за винятком одного пацієнта, в якого погіршилося балонування. Емплагліфлозин сприяв виразнішому зменшенню стеатозу (67 % проти 26 %, $p = 0,025$), балонування (78 % проти 34 %, $p = 0,024$) та фіброзу (44 % проти 6 %, $p = 0,008$) порівняно з плацебо. Це дослідження надає первинні гістологічні докази того, що емплагліфлозин може бути корисним для лікування НАСГ, що спонукає до проведення масштабних клінічних випробувань для оцінки ефективності емплагліфлозину у лікуванні НАСГ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Дослідження E-LIFT (вплив емплагліфлозину на вміст жиру в печінці у пацієнтів із ЦД 2 типу) було ініційованим дослідником проспективним відкритим рандомізованим клінічним дослідженням для вивчення ефекту емплагліфлозину в дозі 10 мг/добу, включеного до стандарту лікування ЦД 2 типу порівняно зі стандартним лікуванням без емплагліфлозину протягом 20 тиж у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП [126]. П'ятдесят пацієнтів з діабетом 2 типу та НАЖХП були випадковим чином розподілені в групу емплагліфлозину ($n = 25$) або стандартного лікування без емплагліфлозину ($n = 25$). Обидві групи продемонстрували суттєву різницю щодо зміни рівня АЛТ у сироватці крові ($p = 0,005$) і несуттєві відмінності щодо зміни вмісту АСТ ($p = 0,212$) і γ -глутамілтранспептидази ($p = 0,057$).

Також проведено дослідження впливу емплагліфлозину на стеатоз і фіброз печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу [127]. У цьому проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні учасники з НАЖХП були рандомізовані в групу прийому емплагліфлозину (10 мг/добу, $n = 43$) або плацебо ($n = 47$) протягом 24 тиж. У групі емплагліфлозину спостерігали значне зниження вмісту жиру в печінці при візуальному аналізі ультразвукових зображень, АСТ і АЛТ, рівня інсуліну натще, тоді як у групі плацебо змін не зафіксовано. Отже, емплагліфлозин поліпшує

стеатоз печінки і, що важливіше, показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу.

Згідно з практичними рекомендаціями Американської асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП і Американської асоціації з вивчення захворювань печінки 2022 р., особам із ЦД 2 типу та підтвердженням біопсією НАСГ слід призначати піоглітазон або арГПП-1. З огляду на значний протекторний кардіометаболічний та нирковий ефект інгібітори ІНЗКТГ 2 можна розглядати як допоміжну фармакотерапію для осіб із ЦД 2 типу та НАЖХП, оскільки вони зменшують стеатоз печінки, але вплив на стеатогепатит і фіброз печінки потребує проведення додаткових РКД, зокрема з використанням біопсії печінки [128].

ВИСНОВКИ

Емплагліфлозин є новою універсальною молекулою, якій вдалося змінити глюкозоцентричний підхід в ендокринології на органопротекторний. Результати базових клінічних досліджень, проведених з емплагліфлозином (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE), дають підставу стверджувати про здатність емплагліфлозину знижувати смерть від серцево-судинних подій або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок.

Клініцисти часто нехтують метаболічними ефектами емплагліфлозину, які відіграють важливу роль у поліморбідного пацієнта. Підтвердженими та потенційно сприятливими метаболічними результатами прийому емплагліфлозину є:

1. Вибірковий антигіперглікемічний ефект лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, що не залежить ані від продукції інсуліну, ані від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований лише рШКФ. Цей ефект дає змогу уникати гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету.

2. Препарат є одним з найдовговічніших серед пероральних цукрознижувальних засобів і дає змогу протягом 6—8 років утримувати досягнуті значення HbA1c, відтерміновуючи ініціацію інсулінотерапії у пацієнтів із ЦД 2 типу.

3. Емплагліфлозин у пацієнтів з ЦД 2 типу переважав плацебо щодо запобігання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект спричинений значним зниженням ризику серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту.

4. Можливе поєднання з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижувальними препаратами. У разі поєднання з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном, останні потребують корекції дози у бік її зменшення.

5. Втрата 2—3 кг маси тіла на тлі емплагліфлозину є очікуваним явищем, яке може модифікувати показники АТ та резистентність до інсуліну.

6. Коригування рівня сечової кислоти у крові сприяє зменшенню появи перших нападів подагри і відтермінуванню призначення протиподагричних препаратів.

7. Прийом емплагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби на 40 %.

8. Здатність знижувати стеатоз та поліпшувати показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу.

9. Сприятливий вплив препарату на когнітивні порушення та зниження ризику деменції, стимуляцію еритропоезу, зниження ризику діабетичної ретинопатії.

Статтю опубліковано за підтримки представництва «Берінгер Інгельхайм» в Україні.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — А. В. Кедик; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — А. В. Кедик, О. О. Куцин; редагування — О. О. Куцин.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas MC, Cherney DZL. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098-107. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>.
2. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):215-25. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
3. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):509-14. doi: 10.1172/JCI70704.
4. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):700-10. doi: 10.2215/CJN.06080616.
5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227.19.
6. Cherukuri L, Smith MS, Tayek JA. The durability of oral diabetic medications: Time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider. *Endocrinol Diabetes Metab J*. 2018 Sep;2(3). <http://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2018/07/EDMJ-2018-105-John-A.-Tayek-USA.pdf>. Epub 2018 Jul 8.
7. Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, et al. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2775-2784. doi: 10.1111/dom.14535.
8. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011 Mar;60(3):890-8. doi: 10.2337/db10-1328.
9. Obata A, Kubota N, Kubota T, et al. Tofogliflozin improves insulin resistance in skeletal muscle and accelerates lipolysis in adipose tissue in male mice. *Endocrinology*. 2016 Mar;157(3):1029-42. doi: 10.1210/en.2015-1588.
10. Merovci A, Abdul-Ghani M, Mari A, et al. Effect of dapagliflozin with and without acipimox on insulin sensitivity and insulin secretion in T2DM males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):1249-56. doi: 10.1210/jc.2015-2597.
11. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Mar-Apr;21(2):91-117. doi: 10.1002/dmrr.538.
12. Singh AK, Singh R. Metabolic and cardiovascular benefits with combination therapy of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *World J Cardiol*. 2022 Jun 26;14(6):329-42. doi: 10.4330/wjc.v14.i6.329.
13. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1972-6. doi: 10.1111/dom.13294.
14. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818.
15. Yang Y, Zhao C, Ye Y, Yu M, Qu X. Prospect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors combined with insulin for the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15;11:190. doi: 10.3389/fendo.2020.00190.
16. Lu J, Tang L, Meng H, Zhao J, Liang Y. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Oct;35(7):e3169. doi: 10.1002/dmrr.3169.
17. Forst T, Heise T, Plum-Morschel L. Pharmacological intervention in type 2 diabetes mellitus — A pathophysiologically reasoned approach? *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(4):429-39. doi: 10.2174/1573399812666160613111959.
18. Liao HW, Wu YL, Sue YM, Lee M, Ovbiagele B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018 Nov 15;2(1):e00050. doi: 10.1002/edm.50.
19. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Sep 5;12:129. doi: 10.1186/1475-2840-12-129. PMID: 24007456; PMCID: PMC3844307.
20. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/

- 52213-8587(14)70120-2. Epub 2014 Jun 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Sept;3(9):e7. PMID: 24948511.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Mar 07;; Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2178-2181.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Mar 1;45(3):758. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2182-2184.
23. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 May;300(5):R1009-22. doi: 10.1152/ajpregu.00809.2010.
24. Freitas HS, Anhê GF, Melo KF, et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1 alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008 Feb;149(2):717-24. doi: 10.1210/en.2007-1088.
25. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Jan;306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013.
26. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *Eur J Pharmacol.* 2021 Aug 5;904:174169. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174169.
27. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab.* 2019 Apr 22;17(2):e84353. doi: 10.5812/ijem.84353.
28. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Aug;30(8):1272-6. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
29. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Jan 15;304(2):F156-67. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
30. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T. Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol.* 2009;111(3):p30-8. doi: 10.1159/000208211.
31. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:351-75. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
32. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1023-39. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
33. Evans RG, Harrop GK, Ngo JP, Ow CP, O'Connor PM. Basal renal O2 consumption and the efficiency of O2 utilization for Na+ reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Mar 1;306(5):F551-60. doi: 10.1152/ajprenal.00473.2013.
34. Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int.* 2014;2014:837421. doi: 10.1155/2014/837421.
35. Layton AT, Laghmani K, Vallon V, Edwards A. Solute transport and oxygen consumption along the nephrons: effects of Na+ transport inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 Dec 1;311(6):F1217-F1229. doi: 10.1152/ajprenal.00294.2016.
36. Persson P, Palm F. Hypoxia-inducible factor activation in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Sep;26(5):345-50. doi: 10.1097/MNH.0000000000000341.
37. García-Pastor C, Benito-Martínez S, Moreno-Manzano V, Fernández-Martínez AB, Lucio-Cazaña FJ. Mechanism and consequences of the impaired Hif-1α response to hypoxia in human proximal tubular HK-2 cells exposed to high glucose. *Sci Rep.* 2019 Nov 1;9(1):15868. doi: 10.1038/s41598-019-52310-6.
38. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Nov;281(5):F887-99. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887.
39. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int.* 1983 Apr;23(4):647-55. doi: 10.1038/ki.1983.72.
40. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* 2021 May;17(5):319-34. doi: 10.1038/s41581-021-00393-8.
41. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Jan 1;302(1):R75-83. doi: 10.1152/ajpregu.00357.2011.
42. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One.* 2014 Jun 24;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777.
43. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
44. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* 2014 Dec;57(12):2599-602. doi: 10.1007/s00125-014-3396-4.
45. Kidokoro K, Cherney DZ, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation.* 2019 Jul 23;140(4):303-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
46. Corrigendum to van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020;97:202-12. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):1061. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.009.
47. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.

48. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-69. doi: 10.1681/ASN.2018010103.
49. De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 inhibition: back to the future? *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2243. doi: 10.3390/jcm9072243.
50. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZL. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
51. Cherney DZL, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Aug;5(8):610-21. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
52. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
53. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, et al. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Mar 19;19(1):35. doi: 10.1186/s12933-020-01010-x.
54. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM; International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2104-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x.
55. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest*. 1997 Jan 15;99(2):342-8. doi: 10.1172/JCI119163.
56. Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Dec 1;307(11):F1187-95. doi: 10.1152/ajprenal.00425.2014.
57. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, et al. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int*. 2020 Sep;98(3):579-89. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.041.
58. Ganz MB, Hawkins K, Reilly RF. High glucose induces the activity and expression of Na(+)/H(+) exchange in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Jan;278(1):F91-6. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F91.
59. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
60. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar;25(2):121-132. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011.
61. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):406-12. doi: 10.1002/dmrr.2407.
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
63. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355.
64. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on weight changes in patients with type 2 diabetes mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):322-34.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.001.
65. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
66. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
67. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):39-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
68. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 3;144(1):21-8. doi: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006.
69. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394.
70. Goldberg A, Garcia-Arroyo F, Sasai F, et al. Mini review: reappraisal of uric acid in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2021;52(10-11):837-44. doi: 10.1159/000519491.
71. Cicero AF, Rosticci M, Bove M, et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study. *Annals of Medicine*. 2017;49(4):275-82.
72. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1996;9(8):746-52.
73. Zhou J, Wang Y, Lian F, et al. Physical exercises and weight loss in obese patients help to improve uric acid. *Oncotarget*. 2017;8(55):94893-9.
74. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2014;35(7):391-404.
75. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1870-82.
76. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan;24(1):135-41. doi: 10.1111/dom.14559.
77. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(2):458-62.

78. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019;26(2):421-6.
79. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors on circulating uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2022 Feb 17;2022:7520632. doi: 10.1155/2022/7520632.
80. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, Pottegård A, Lund LC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia*. 2021 Jul;64(7):1563-71. doi: 10.1007/s00125-021-05424-4.
81. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: a potential new role for SGLT2 inhibition? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):e3003-e3007. doi: 10.1210/clinem/dgac154.
82. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011 Dec;9(3-4):207-17. doi: 10.1007/s12018-011-9106-6. PMID: 25045326;.
83. Schietzel S, Bally L, Cereghetti G, et al. Impact of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on urinary supersaturations in kidney stone formers (SWEET-STONE trial): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *BMJ Open*. 2022 Mar 14;12(3):e059073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059073.
84. Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, Zheng QH. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24593. doi: 10.1097/MD.00000000000024593.
85. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Nov;14(11):1113-21. doi: 10.1080/17425255.2018.1541348.
86. Gohari S, Reshadmanesh T, Khodabandehloo H, et al. Study rationale and design of a study of EMPagliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:318. doi.org/10.1186/s12872-021-02131-1.
87. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017;377:644-57.
88. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.
89. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2019;80:347-57.
90. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-36. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
91. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;41-7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>.
92. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Oct;34(5):548-558. doi: 10.1111/fcp.12548.
93. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Apr 7;12(1):40. doi: 10.1186/s13195-020-00607-4.
94. Bathina S, Das U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Arch. Med. Sci*. 2015;11:1164-78. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
95. Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J. Neurochem*. 1997;69:84-94. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x.
96. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch*. *Eur. J. Physiol*. 2020;472:1299-343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
97. Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2019 Nov;181(5):499-507. doi: 10.1530/EJE-19-0259.
98. Mone P, Lombardi A, Gambardella J, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care* 1 May 2022;45(5):1247-51. <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>.
99. Zhou B, Shi Y, Fu R, et al. Relationship between SGLT-2i and ocular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:907340. doi:10.3389/fendo.2022.907340.
100. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):1985-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
101. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844-7. doi: 10.14740/jocmr2760w.
102. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2814-8. doi: 10.1111/dom.14517.
103. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Aug;291(2):F271-81. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2006.
104. Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2393-406. doi: 10.1681/ASN.2015060647.
105. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Psiroyannis A, et al. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Hematol*. 2006 Feb;85(2):79-85. doi: 10.1007/s00277-005-1102-9.
106. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-

- hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):903-14. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30300-4.
107. Yanai H, Katsuyayama H. A possible mechanism for renoprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: elevation of erythropoietin production. *J Clin Med Res.* 2017 Feb;9(2):178-9. doi: 10.14740/jocmr2857w.
108. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation.* 2020 Feb 25;141(8):704-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
109. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019 Nov 19;140(21):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
110. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, et al. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):4517-27. doi: 10.1002/ehf2.13615.
111. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742.
112. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):132-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
113. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine.* 2014 Apr;45(3):344-53. doi: 10.1007/s12020-013-0087-8.
114. Petta S, Gastaldello A, Rebelos E, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 11;17(12):2082. doi: 10.3390/ijms17122082.
115. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut.* 2022 Jan;71(1):156-62. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323082.
116. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1611-25. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
117. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology.* 2018;155(2):443-457.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.034.
118. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1341-50. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
119. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014;9(4):e94059. doi:10.1371/journal.pone.0094059.
120. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59(6):1121-40. doi:10.1007/s00125-016-3902-y.
121. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzin V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1209-22. doi:10.1111/apt.12963.
122. Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, et al. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1061-71. doi: 10.1111/dom.14670.
123. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia.* 2018;61(10):2155-63. doi: 10.1007/s00125-018-4702-3.
124. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F, et al. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther.* 2021;12(3):843-61. doi: 10.1007/s13300-021-01011-3.
125. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):623-31. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
126. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1801-8. doi: 10.2337/dc18-0165.
127. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled. *Adv Ther.* 2020;37(11):4697-708. doi:10.1007/s12325-020-01498-5.
128. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022 May;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

РЕЗЮМЕ

В огляді літератури розглядається нова універсальна молекула емплагліфлозину, якій вдалося змінити глюкозоцентричний підхід в ендокринології на органопротекторний. Результати базових клінічних досліджень, проведених з емплагліфлозином (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE), дають підстави стверджувати про здатність емплагліфлозину знижувати випадки серцево-судинної смерті або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок. Серед підтверджених і потенційно сприятливих метаболічних наслідків прийому емплагліфлозину слід зазначити такі: вибірково антигіперглікемічний ефект лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, що не залежить ані від продукції інсуліну, ані від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований лише швидкістю клубочкової фільтрації. Цей ефект дає змогу уникати гіпоглікемії навіть

у пацієнтів без діабету. Препарат є одним з найбільш довговічних серед пероральних цукрознижувальних засобів і дає змогу протягом 6—8 років утримувати досягнуті значення глікозильованого гемоглобіну, відтерміновуючи ініціацію інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Емпагліфлозин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу переважав плацебо щодо запобігання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект спричинений значним зниженням ризику серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Можливе поєднання з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижувальними препаратами. У разі поєднання з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном, останні потребують корекції дози у бік її зменшення. Втрата 2—3 кг маси тіла на тлі емпагліфлозину є очікуваним явищем, яке може модифікувати показники артеріального тиску та резистентність до інсуліну. Емпагліфлозин має здатність знижувати стеатоз та поліпшувати показники фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки без цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: емпагліфлозин, цукровий діабет, серцево-судинні ускладнення, хронічна хвороба нирок.

ABSTRACT

Metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

A. V. Kedyk, O. O. Kutsyn

Uzhhorod National University

The literature review considers the new universal molecule empagliflozin, which managed to change the glucose-centric approach in endocrinology to an

organoprotective one. The results of the pivotal clinical trials conducted with empagliflozin (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED and EMPULSE) strongly support the ability of empagliflozin to reduce rates of cardiovascular death or hospitalization for heart failure and to slow down the progression of chronic kidney disease. Among the confirmed and potentially favorable metabolic consequences of empagliflozin administration, the following should be emphasized: a selective antihyperglycemic effect only in conditions of hyperglycemia/glucosuria, which does not depend either on insulin production or sensitivity of peripheral tissues to insulin but is limited only by the glomerular filtration rate. This effect allows avoiding hypoglycemia even in patients without diabetes. The drug is one of the most durable among oral hypoglycemic agents and allows to maintain the achieved HbA1c values for 6—8 years, delaying the initiation of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Empagliflozin was superior to placebo in preventing death from cardiovascular disease, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. This effect resulted from the significant reduction in the risk of cardiovascular mortality without significant changes in nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke. Combination with other oral and injectable hypoglycemic drugs is possible. In case of combination with sulfonylurea drugs or insulin, the dose of the latter needs to be adjusted in the direction of its decrease. Weight loss of up to 2—3 kg against the background of empagliflozin is an expected phenomenon that can modify blood pressure indicators and insulin resistance. Empagliflozin has the ability to reduce steatosis and improve liver fibrosis scores in patients with NAFLD without type 2 diabetes mellitus.

Keywords: empagliflozin, diabetes mellitus, cardiovascular complications, chronic kidney disease.

Дата надходження до редакції 16.11.2022 р.

Дата рецензування 09.12.2022 р.

Дата підписання статті до друку 12.12.2022 р.

Тирозол®

Тіамазол



Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки^{1*}
- Дозволений для застосування:¹
 - у період вагітності*
 - у період годування груддю*
 - дітям із 3-річного віку
 - особам похилого віку



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина. Thiamazole. Лікарська форма. 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТС Н03ВВ02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведенні раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії. Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

Виробник. «Мерк КГаА», Німеччина. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

* Під час вагітності слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 10 мг/добу).

UA-THYR-IMI-052020-007
RUS-CIS/THYR/0520/0004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino



Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



Удосконалена формула^{1,2,3}



Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴



Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵



ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (Е421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармеллоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг.
Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози, Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Суприсивна терапія раку щитоподібною залозою. Еутирокс 25–100 мкг: Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антиаритмічними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див.інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. P.n. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелскае КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Наменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела. 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concorde D., Gandia P., Montastruc J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.
UA-EUTH-IMI-082021-032

UA-EUT-00008

УДК 616.12-005.4-06:616.391:577.161.2
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-61>

Роль вітаміну D у розвитку, перебігу та лікуванні артеріальної гіпертензії



В. Є. Кондратюк, А. П. Тарасюк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Нині вітамін D розглядають не лише як вітамін, а й як жиророзчинний стероїдний гормон, який бере участь у формуванні та розвитку кістково-м'язової системи і кальцієво-фосфорному метаболізмі. Він регулює всмоктування кальцію в тонкій кишці, підтримує структурну цілісність та скоротливу активність м'язів. Вітамін D існує у вигляді кількох сполук, що відрізняються як за хімічною будовою, так і за біологічною активністю. Двома найважливішими формами вітаміну D є ергокальциферол (вітамін D₂), який надходить в організм з продуктами харчування, та холекальциферол (вітамін D₃), який також синтезується ендогенно [1].

Низький рівень або дефіцит вітаміну D набувають поширення у світі. Декілька досліджень у галузі фундаментальних наук та клінічних досліджень виявили сильний зв'язок дефіциту вітаміну D з різними найпоширенішими хронічними та гострими захворюваннями. Велика кількість спостережень демонструє патофізіологічний зв'язок вітаміну D з енергетичним гомеостазом, регуляцією імунної та ендокринної систем. Дефіцит вітаміну D розглядають як одну з причин підвищення артеріального тиску (АТ) [2]. Результати нещодавно проведених великих досліджень свідчать, що близько 40 % європейців мають дефіцит вітаміну D, 13 % — тяжкий дефіцит [3].

Найкращим маркером для оцінки статусу вітаміну D вважають сироватковий рівень 25(ОН)D, який надійно відображує вільні фракції метаболітів вітаміну D, незважаючи на те, що теоретично біодоступні фракції можуть бути клінічно інформативнішими [4]. Цей

показник використовують для оцінки дефіциту вітаміну D (< 50 нмоль/л, або 20 нг/мл) і тяжкого дефіциту вітаміну D (< 30 нмоль/л, або 12 нг/мл). Згідно з оцінкою поширеності цих станів у розвинених країнах, вона становить 24,0 та 5,9 % відповідно у США, 37,0 і 7,4 % — у Канаді, 4,0 та 13,0 % — у країнах Європи) [5—8].

Мета роботи — систематизувати дані щодо ролі вітаміну D та його дефіциту в розвитку, перебігу та лікуванні артеріальної гіпертензії.

АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

Проаналізовано результати досліджень впливу вітаміну D на основні етіологічні та патогенетичні аспекти артеріальної гіпертензії (АГ).

Епідеміологія артеріальної гіпертензії

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожна третя доросла людина в світі має підвищений АТ — стан, який є причиною близько половини випадків смерті від інсульту та серцевих захворювань. Систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ≥ 80 мм рт.ст. є пороговими значеннями, запропонованими Американською асоціацією кардіологів для визначення терміну АГ. Однак за Глобальними рекомендаціями Міжнародного товариства з АГ граничними показниками АТ є 140 мм рт.ст. для САТ ≥ 90 мм рт.ст. для ДАТ [9].

Артеріальна гіпертензія є одним з найважливіших чинників ризику глобальної смертності та захворю-

Кондратюк Віталій Євгенович, д. мед. н., проф., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4891-2338>; Тарасюк Аліна Павлівна, аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0079-232X>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

ваності, що тісно пов'язана з такими неінфекційними захворюваннями, як атеросклероз, кардіоміопатія і гострий інфаркт міокарда. Вона підвищує ризик інсульту, інфаркту та хронічної ниркової недостатності, що зумовлює велике економічне навантаження на суспільство [10]. Поширеність АГ варіює в різних регіонах і може залежати від демографічних чинників, таких як вік, раса, стать і соціально-економічний статус [11].

Надзвичайно важливою ця проблема залишається для України. Так, за даними дослідження STEPS 2019 р., третина населення України (34,8 % серед опитаних) має підвищений АТ чи АГ або приймає антигіпертензивні препарати. Частка населення з підвищеним АТ різко зростає з віком. Так, якщо у віковій групі 18—29 років вона становить 12,7 %, то у віковій групі 60—69 років збільшується до 71,1 %. Серед осіб з підвищеним АТ в Україні знають про наявність захворювання 63,4 %, лікуються — лише 37,5 %. Ефективність лікування не перевищує 14,2 %.

Такі модифіковані і немодифіковані чинники ризику, як вік, стать, генетичні чинники, високе споживання натрію, низьке споживання калію, ожиріння, відсутність фізичної активності та нездорове харчування, беруть активну участь у підвищенні АТ і подальшому розвитку АГ [12]. Нещодавно припустили, що причиною підвищення АТ може бути дефіцит вітаміну D [13].

Метаболізм вітаміну D

Протягом багатьох десятиліть вітамін D розглядали як антирахітичний вітамін, а поняття «рахіт» і «гіповітаміноз D» були синонімами. У 1970-х у дослідженнях було встановлено, що вітамін D₃, який утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетових променів типу B, зазнає в організмі перетворення з утворенням великої кількості активних метаболітів [14]. Основні процеси біотрансформації вітаміну D відбуваються у печінці та нирках. Вітамін D₃ також надходить з їжею та лікарськими препаратами, транспортується в печінку, де піддається гідроксилюванню. У купферівських клітинах печінки під впливом мембранного ферменту сімейства цитохрому P450 25-гідроксилази (CYP2R1) холекальциферол перетворюється на перший активний метаболіт — 25(OH)D (25-гідроксиголекальциферол, або кальцидіол) — основну транспортну форму вітаміну. У цій реакції задіяні також інші ізоферменти цитохрому P-450 — CYP2C9 і CYP2D6. Вітамін D₂ надходить в організм переважно з їжею і також трансформується в печінці з утворенням 25(OH)D [15].

Процес утворення 25(OH)D у печінці може порушуватися у разі незрілості органів травлення, при хронічних захворюваннях кишечника та печінки, синдромі мальабсорбції, холестази. Утворення метаболіту може знижуватися при генетично детермінованому порушенні активності 25-гідроксилази, прийомі лікарських препаратів (протисудомних препаратів, глюкокортикоїдів, рифампіцину), які конкурують за зв'язок з конвертувальним ферментом. У таких випадках може розвинутися рахіт, спричинений зазначеними порушеннями, тобто ендегенний вітамін-D-дефіцитний рахіт (печінковий рахіт).

У нирках за участю 1 α -гідроксилази (CYP27B1) з 25(OH)D утворюється головний метаболіт вітаміну D — кальцитріол (1,25(OH)₂D). Його синтез залежить від стану функцій нирок (знижується при хронічній хворобі нирок), рівня паратиреоїдного і статевих гормонів (естрогенів, андрогенів), кальцитоніну, пролактину, гормону росту, фактора росту фібробластів та концентрації у крові кальцію і фосфору. Утворення 1,25(OH)₂D пригнічують деякі лікарські засоби, зокрема протиепілептичні та глюкокортикостероїди.

Ефекти вітаміну D реалізуються за його взаємодії з рецепторами (vitamin D receptor, VDR). Установлено, що майже всі тканини та клітини в організмі людини мають VDR, багато з них також виявляють активність CYP27B1, тобто здатність генерувати 1,25(OH)₂D у позаниркових тканинах. Окрім класичного шляху активації вітаміну D існує периферичний автокринний шлях, який спричиняє синтез кальцитріолу в різних периферичних (нениркових) тканинах. Основна частина щоденного метаболічного пулу 1,25(OH)₂D проходить крізь периферичний автокринний шлях [16].

Нині вміст 25(OH)D у крові є загальновизнаним найточнішим індикатором рівня вітаміну D в організмі. Відповідно до останньої класифікації, прийнятої Інститутом медицини (Institute of Medicine, США) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee, США), встановлено такі градації рівня вітаміну D у сироватці крові дітей і дорослих [17]:

- дефіцит вітаміну D — до 20 нг/мл, або 50 нмоль/л;
- недостатність вітаміну D — від 21 до 29 нг/мл, або від 50,1 до 74,9 нмоль/л;
- достатній рівень вітаміну D — понад 30 нг/мл, або 75 нмоль/л;
- інтоксикація вітаміном D — понад 150 нг/мл, або 375 нмоль/л.

Частота дефіциту вітаміну D, як і більшості соматичних захворювань, збільшується з віком і належить до вік-асоційованих станів. Велика кількість публікацій свідчить про пандемію дефіциту вітаміну D у світі та зокрема в Україні. Епідеміологічні дослідження, проведені у 18 країнах, розташованих на різних широтах, зафіксували високі показники недостатності та дефіциту вітаміну D. Частота дефіциту вітаміну D відрізняється у різних країнах і залежить від багатьох чинників: культурно-історичних традицій, особливостей метаболізму вітаміну D в осіб різних національностей та глобалізації населення (можливість жителів приполярних областей частіше відпочивати у тропіках порівняно з населенням приекваторіальних країн з менш активним способом життя, прийнятим в індустріалізованих державах) [17]. Проведене у 2007 р. у Німеччині дослідження серед дорослого населення виявило, що середній рівень 25(OH)D був навіть нижчим, ніж в американській популяції, та становив < 45 нмоль/л як у жінок, так і у чоловіків. Жінки з низьким рівнем 25(OH)D частіше мали АГ та серцево-судинні захворювання. У чоловіків, які отримували лікування вітаміном D, при збільшенні в сироватці концентрації 25(OH)D на 10 нг/мл спостерігалось зниження рівня САТ і ДАТ на 7 мм рт.ст. (відношення шансів (ВШ) 0,97) [18]. У 2010 р. у США ретроспективно проаналізовано 41 504 історії хвороби пацієнтів, у яких визначено концентрацію вітаміну D у сироватці крові. Значення ≤ 30 нг/мл мали 63,6 % пацієнтів незалежно від статі та віку. У 2009 р. проведено обсерваційне дослідження ризику виникнення серцево-судинної патології залежно від рівня вітаміну D. Автори виявили, що кардіоваскулярна смертність нижча в групі пацієнтів із рівнем 25(OH)D > 40 нг/мл порівняно з рівнем < 10 нг/мл [13].

Патофізіологічна роль вітаміну D у регуляції артеріального тиску

Як при дефіциті вітаміну D, так і за порушення функцій VDR, можуть розвиватися різні захворювання. Понад 11 тис. генів, що контролюють багато ключових механізмів, таких як метаболізм, адгезія клітин, диференціація тканин і ангиогенез, визначено як мішені для VDR. Експресія рецептора вітаміну D та його генетичний поліморфізм характеризуються варіабельністю у різних популяціях та залежать від віку і статі. Поліморфізм VDR пов'язаний із низкою захворювань [19].

Активовані VDR зв'язуються з чутливими до вітаміну D елементами з утворенням гетеродимеру, який

може прямо чи опосередковано регулювати експресію близько 3 % геному людини [20]. Деякі ліганди VDR мають значну терапевтичну ефективність. Відомі можливості терапевтичного застосування лігандів VDR при ревматоїдному артриті, псоріазі, остеопорозі, лейкемії, новоутвореннях, розсіяному склерозі, трансплантації органів. З огляду на це розроблено фармацевтичні підходи до відновлення функцій VDR (застосування антиоксиданту ресвератролу, флавоноїду кверцетину, ефірних олій (імбир, куркумін), цинку та парикальцитолу) [20].

Наведені дані дають підставу для висновку: функціонування всіх клітин організму неможливе без вітаміну D.

Не менш значущу активність має вітамін-D-зв'язувальний білок — основний транспортний білок для метаболітів вітаміну D. Цей багатфункціональний білок відіграє важливу роль у регуляції вродженої імунної системи — захищає організм від наслідків пошкодження клітин при ішемії тканини, запаленні або механічному пошкодженні. Його активність підвищується при цукровому діабеті, деяких формах онкологічної патології, епілепсії, синдромах Альцгеймера та Паркінсона [19].

Одним із основних механізмів впливу вітаміну D на рівень АТ є взаємодія з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС). Так, у 2002 р. Y. C. Li та співавт. провели дослідження *in vivo* експресії реніну у VDR-нульових мишей [21]. Мишей дикого типу ($n = 9$) порівнювали з VDR-нульовими мишами ($n = 8$). Мишам створили оптимальні умови для росту. У віці 2 міс їх перевели на спеціальну дієту на 5 тиж, щоб нормалізувати рівень кальцію в плазмі. Після цього вимірювали АТ під анестезією, аналізували експресію реніну і активність ангіотензину II. Цікаво, що аналізи виявили значно вищі (> 20 мм рт.ст.) ДАТ і САТ у мишей з нульовим VDR порівняно з мишами дикого типу. Зареєстровано значно (в 3,5 разу) вищу експресію реніну та в 2,5 разу більшу сироваткову концентрацію ангіотензину II у VDR-нульових мишей порівняно з мишами дикого типу [21]. Для дослідження прямого впливу активного вітаміну D на синтез реніну інша група мишам дикого типу виконали п'ять ін'єкцій 30 пмоль $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ протягом трьох днів поспіль. Виявилося, що застосування $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ спричинило 50 % зниження мРНК реніну порівняно з контрольною групою. Разом ці результати вказують на важливість вітаміну D як ефективного супресора синтезу реніну.

Щоб з'ясувати молекулярні шляхи, що лежать в основі пригнічувальної дії вітаміну D на транскрип-

цію реніну, проаналізовано специфічні юстагломерулярні пухлинні клітини As4.1 з нирок мишей [22]. У клітинах As4.1 шлях циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ)/протеїнкінази А бере активну участь у транскрипції проренін-мРНК. $G\alpha S$ -зв'язаний білок активує аденілатциклазу (АЦ), яка перетворює аденозинтрифосфат (АТФ) на цАМФ. Підвищений рівень цАМФ активує протеїнкіназу А (PKA). Потім каталітична субодиниця PKA переміщується до ядра, де фосфорилує білок, що зв'язує елемент відповіді цАМФ (CREB). Згодом CREB зв'язується зі своїм елементом відповіді (CRE) у промоторній ділянці гена *Ren1C*. Інші коактиватори CBP і р300 рекрутуються для формування комплексу CREB-CBP-CRE, який сприяє транскрипції генів проренін-мРНК.

Варто уваги, що $1,25(OH)2D_3$ -лігандований VDR може безпосередньо взаємодіяти із CREB, щоб припинити його зв'язування із CRE. Ймовірно, ці дії відбуваються без гетеродимеризації лігандованого VDR до RXR. Таким чином, вважається, що вищі рівні вітаміну D у плазмі можуть пригнічувати утворення реніну в юстагломерулярних клітинах [22]. Однак інше дослідження показало, що зменшення вмісту реніну у мишей з VDR-нокаутом не призводить до зниження АТ [23]. Отже, в потенційному зниженні АТ вітаміном D має бути залучено більше механізмів.

Місцева ренін-ангіотензинова система (РАС) розташована в кількох тканинах (серце, судини, нирки, легені, надниркові залози і нервова система) [24]. Вона контролює серцево-судинні, ниркові та надниркові функції, які регулюють АТ, вміст рідини в організмі та стан електролітів. Відомо, що РАС серця активується в моделях серцевого тиску-перевантаження та гіпертензії у щурів, і відіграє автокринно-паракринну роль у розвитку гіпертрофії серця. У мишей з дефіцитом VDR розвивається АГ, що супроводжується збільшенням маси серця. Це свідчить про ефекти від активації системної РАС [24].

Вітамін D бере участь у захисті серцево-судинної системи, але лише у кількох дослідженнях вивчали вплив VDR на атеросклероз. Макрофаги експресують усі компоненти РАС, тому залучені в процес розвитку атеросклерозу. Показано, що макрофаги в атеросклеротичних бляшках містять ангіотензин II [25]. В іншому дослідженні виявлено, що передача сигналів VDR макрофагів, частково шляхом пригнічення місцевої РАС, пригнічує процес атеросклерозу в мишей [26].

Антиатеросклеротична роль передачі сигналу VDR у лейкоцитах/макрофагах і принаймні частина

антиатеросклеротичного механізму полягає в блокуванні активації локальної РАС у макрофагах і всередині атеросклеротичного ураження. Таким чином, слід провести вивчення переваг вітаміну D та його аналогів при атеросклерозі як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях.

Внутрішньониркова РАС є ключовим чинником у пошкодженні нирок. Дефіцит вітаміну D активує місцеву РАС у нирках, що спричиняє пошкодження нирок [27]. Відомо, що вітамін D є негативним регулятором РАС, пригнічуючи експресію реніну [21]. Показано, що дефіцит вітаміну D може індукувати профіброзні чинники і активувати фіброзний каскад. Ці опосередковані РАС ефекти не залежать від підвищення АТ. Крім того, існує місцева РАС у кістці, яка бере участь у метаболізмі кісткової тканини. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що $1,25(OH)2D_3$ впливає на кістковий метаболізм, знижуючи місцеву кісткову РАС у моделі мишей з остеопорозом, спричиненим глюкокортикоїдами [28]. Вітамін D впливає на місцеву РАС підшлункової залози та поліпшує секреторну функцію β -клітин. Дослідження на мишах з абляцією рецептора вітаміну D виявило активацію острівцевої РАС. Застосування кальцитріолу показало сприятливий вплив на активацію РАС за високого вмісту глюкози. Крім того, виявлено позитивний ефект кальцитріолу на підвищення секреторної відповіді β -клітин острівців на глюкозу [29].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що дефіцит вітаміну D є ключовим чинником при різних хронічних захворюваннях. Він впливає на місцеві РАС у різних тканинах. Дефіцит вітаміну D є важливою проблемою для здоров'я. Майбутні дослідження мають сприяти розробці клінічних рекомендацій щодо прийому добавок вітаміну D, необхідних для досягнення адекватного його рівня в осіб з ризиком розвитку АГ та інших серцево-судинних і ендокринних захворювань, легеневого фіброзу, остеопорозу тощо.

Одним із важливих механізмів впливу вітаміну D на АТ є гомеостаз кальцію разом з паратиреоїдним гормоном (ПТГ). Доведено, що синтез і секреція ПТГ вищі в осіб із дефіцитом вітаміну D. У нирках ПТГ запускає гідроксилювання $25(OH)D$ до активної форми ($1\alpha,25(OH)2D$), що поліпшує всмоктування кальцію в кишечнику. Хронічне підвищення рівня ПТГ у сироватці крові збільшує активність остеокластів і виведення кальцію та фосфору із сечею, що негативно впливає на щільність кісток. Низький вміст кальцію в їжі, виснаження скелетних м'язів,

первинний або вторинний гіпертиреоз, хронічна хвороба нирок або неадекватний статус вітаміну D можуть бути незалежними причинами високої концентрації ПТГ у сироватці крові.

Зв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D та максимальним пригніченням секреції ПТГ проаналізовано в кількох дослідженнях. Результати одного дослідження засвідчили, що сироватковий рівень 25(OH)D має бути > 31 нг/мл для пригнічення секреції ПТГ у дорослих осіб з нормальною масою тіла. Для пацієнтів з ожирінням максимальне пригнічення рівня ПТГ спостерігається, якщо концентрація 25(OH)D становить 11,1 нг/мл, тоді як у загальній популяції — 21,7 нг/мл [30].

Вплив вмісту вітаміну D на перебіг артеріальної гіпертензії

Метою досліджень, проведених останніми роками, є виявлення потенційних позитивних результатів застосування вітаміну D у хворих з його дефіцитом і АГ. Використання добавок вітаміну D вивчається при лікуванні есенціальної АГ, оскільки вони безпечні, добре переносяться пацієнтами та можуть потенційно знизити САТ і ДАТ. Антигіпертензивні переваги вітаміну D можна пояснити пригніченням РААС, запобіганням та зниженням протеїнурії, прямим впливом на ендотеліальні клітини завдяки експресії рецепторів вітаміну D в ендотелії, гладком'язових клітинах судин і серцевих кардіоміоцитах [31].

Одним із перших досліджень потенційного взаємозв'язку дефіциту вітаміну D і АГ було Національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES), яке надає інформацію про статистику здоров'я в репрезентативній вибірці населення США. На підставі даних дослідження NHANES III (1988—1994) намагалися вивчити зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та поширеністю артеріальної гіпертензії [32]. У цьому перехресному дослідженні осіб з доступними даними ($n = 15\,088$), розподілили на квартилі відповідно до рівня 25(OH) у сироватці крові: 1-й квартиль (25(OH)D < 21 нг/мл) — 20,46 % АГ, 4-й квартиль (25(OH)D ≥ 37 нг/мл) — 15,10 % (ВШ 1,30 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,13—1,48) з поправкою на расу, стать і вік). Ці дані дослідження NHANES III використано в іншому дослідженні [33], з якого вилучили осіб, які приймали антигіпертензивні препарати. Дані коригували з урахуванням фізичної активності, індексу маси тіла, віку, статі та раси ($n = 12\,644$). Обидва дослідження виявили обернено пропорційну кореляцію між АГ і рівнем 25(OH)D у сироватці крові ($p < 0,01$).

Результати зазначених досліджень підтверджено у 2015 р. після публікації систематичного огляду доступних обсерваційних досліджень, проведених у 2007—2014 рр. Проаналізовано лише опубліковані дослідження за участю здорових дорослих ($n = 90\,535$) [34]. Порівняння ймовірності АГ залежно від категорії рівня 25(OH)D у сироватці крові виявило ВШ 0,79 (95 % ДІ 0,73—0,87). Це підтверджує гіпотезу про обернено пропорційний зв'язок між АГ і вмістом вітаміну D. Зазначені дослідження характеризувалися великим розміром вибірки та її репрезентативністю. Однак недоліком досліджень була відсутність аналізу впливу рівня вітаміну D на показники артеріального тиску, що спричиняє труднощі при встановленні причинно-наслідкового зв'язку, навіть у разі виявлення сильної кореляції. Крім того, може бути складно виключити можливість обернено пропорційного причинно-наслідкового зв'язку між впливом і результатом.

У метааналіз проспективних досліджень із зазначеної тематики, проведених до 2012 р. [35], залучено дослідження з репрезентативними для популяції вибірками, принаймні одним роком спостереження та без поширеної АГ на початку дослідження ($n = 283\,537$). Визначали рівень 25(OH)D у сироватці крові на початку дослідження ($n = 48\,633$) або оцінювали вміст вітаміну D за споживанням їжі ($n = 238\,199$). Кінцевою точкою вважали АГ. Кумулятивний відносний ризик (ВР) у цьому огляді становив 0,88 (95 % ДІ 0,81—0,97), тобто 12 % зниження ризику розвитку АГ при кожному підвищенні рівня 25(OH)D у сироватці крові на 10 нг/мл [35]. У групі осіб, у яких рівень вітаміну D оцінювали лише за споживанням їжі, ВР становив 1,0 (95 % ДІ 0,95—1,05).

Таким чином, не виявлено жодного зв'язку між споживанням вітаміну D з їжею та ризиком виникнення АГ. Споживання з їжею є джерелом лише 5—20 % вітаміну D та його метаболітів у плазмі, що не дає змоги використовувати споживання їжі як маркер вмісту вітаміну D та може пояснити відсутність обернено пропорційної кореляції в цій групі.

Останніми роками багато епідеміологічних досліджень було спрямовано на визначення зв'язку між концентрацією вітаміну D і АГ, а також впливу добавок вітаміну D на перебіг АГ. Отримані результати є суперечливими. У деяких з досліджень зафіксовано, що зниження рівня вітаміну D значно підвищувало ризик АГ, тоді як інші не виявили тісної асоціації, хоча їх проведено за участю вузьких категорій пацієнтів (чоловіки похилого віку, чоловіків і жінок з Шанхая).

При аналізі подвійного сліпого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження Styrian Vitamin D Hypertension Trial (2011—2014) не задокументовано антигіпертензивного ефекту вітаміну D в осіб з його дефіцитом за 24-годинним моніторингом АТ, але показано зв'язок між досягнутими концентраціями вітаміну D і АТ, що потребує проведення досліджень серцево-судинної користі вітаміну D у пацієнтів у разі його важкого дефіциту [36].

У дослідженні DAYLIGHT [37] вивчали ефект застосування високих (4000 МО/добу) і низьких (400 МО/добу) доз холекальциферолу на показники АТ протягом 6 міс в осіб з дефіцитом вітаміну D. Учасники мали прегіпертензію або АГ на початковому рівні та не приймали антигіпертензивних препаратів. Істотних змін показників АТ в обох групах не зафіксовано. Однак спостерігалось незначне ($p = 0,71$) зниження 24-годинного САТ на 0,8 та 1,6 мм рт.ст. у двох групах відповідно.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні терапевтичних ефектів прийому холекальциферолу в дозі 3000 МО/добу протягом 20 тиж у пацієнтів з АГ [38] встановлено відсутність у загальній групі значного зниження 24-годинного АТ порівняно з плацебо. Аналіз результатів у підгрупі осіб з дефіцитом сироваткового 25(ОН)D (< 32 нг/мл) на початку дослідження показав значне зниження 24-годинного САТ/ДАТ (на 4/3 мм рт.ст.).

Порівняння ефектів від одноразової внутрішньом'язової ін'єкції холекальциферолу у дозі 50 000 та 100 000 МО в осіб похилого віку [39] показало, що через 8 тиж після лікування у групі, яка отримувала високу дозу холекальциферолу, спостерігалось значне поліпшення показників жорсткості стінки судин порівняно з групою, що отримувала нижчу дозу.

Дослідження впливу високої дози холекальциферолу (100 000 МО кожні 2 міс протягом 6 міс) у пацієнтів з резистентною АГ, які отримували три антигіпертензивних препарати або більше [40], не показало статистично значущого поліпшення САТ або ДАТ через 6 міс лікування.

Цікаві результати отримано у рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні впливу холекальциферолу (2000 МО/добу протягом 6 міс) як «доповнення» до ніфедипіну у пацієнтів з есенціальною АГ, які проживають у Китаї [41]. Показано, що холекальциферол як «додаткова» добавка сприяє значному зниженню САТ/ДАТ (на 6,2/4,2 мм рт.ст.). У підгруповому аналізі пацієнтів з недостатньою кількістю віта-

міну D на початку дослідження виявлено зниження САТ/ДАТ на 7,1/5,7 мм рт.ст. ($p = 0,001$).

Ще в одному дослідженні [42] оцінювали ефекти від додавання холекальциферолу в дозі 50 000 МО/тиж протягом 8 тиж у пацієнтів з АГ та дефіцитом вітаміну D. Встановлено, що у групі з дефіцитом вітаміну D 92,7 % осіб досягли нормального його рівня.

Середній АТ знизився в середньому на 3,7 мм рт.ст. ($p < 0,001$).

У кількох дослідженнях виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(ОН)D і АТ як у здорових осіб, так і у пацієнтів з АГ. Показано, що 25(ОН)D обернено пропорційно корелює з ризиком АГ. Інші автори виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і АТ, а також з гіпотензією під час сну [34].

Проведено клінічне випробування, щоб оцінити роль добавок вітаміну D у пацієнтів з АГ. Сто пацієнтів з гіпертензією (група I) отримували звичайні антигіпертензивні препарати, інші 100 (група II) — додатково вітамін D₃ (33 000 МО кожні 2 тиж протягом 3 міс). Крім САТ і ДАТ, визначали вміст сироваткового кальцію, фосфору, лужної фосфатази, альбуміну, альбумін-скоригованого кальцію ≥ 24 -годинний рівень креатиніну в сечі в обох групах до початку лікування та через 3 міс. Показано, що додавання вітаміну D сприяло більшому зниженню САТ [43].

Дослідження за участю 208 темношкірих осіб виявило значне зниження САТ після вживання вітаміну D₃. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні прийом 200 одиниць вітаміну D₃ протягом 16 тиж спричинило зниження САТ і ДАТ порівняно з плацебо [44].

У дослідженні 23 пацієнтів із серцевою недостатністю з дефіцитом 25(ОН)D (< 30 нг/мл) зафіксовано, що САТ значно знизився в групі, яка отримувала 4000 МО/добу вітаміну D протягом 6 міс (129,6—122,7 мм рт.ст.) порівняно з групою плацебо. Інші автори призначили 1 мкг перорального парильцитулу протягом 52 тиж 62 пацієнтам із хронічною хворобою нирок і виявили зниження САТ на 4,49 мм рт.ст. у групі, яка приймала вітамін D, і на 3,03 мм рт.ст. — у групі, що отримувала плацебо [45].

Метааналіз показав, що пероральний прийом вітаміну D не мав значного впливу на АТ в осіб з нормальним АТ і дефіцитом вітаміну D, але знижував САТ у пацієнтів віком понад 50 років та осіб з ожирінням. Добавки вітаміну D знижували ДАТ і САТ у пацієнтів з АГ та дефіцитом вітаміну D [46].

В іншому метааналізі виявлено, що прийом пероральних добавок вітаміну D може знизити САТ і ДАТ

у пацієнтів з есенціальною АГ, але не впливає на рівень АТ в осіб без АГ [47].

Подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження [48], проведене у пацієнтів віком 26—84 роки з есенціальною АГ та недостатністю вітаміну D (20—30 нг/мл) або його дефіцитом (< 20 нг/мл), установило потенційні переваги прийому добавок вітаміну D при лікуванні есенціальної АГ у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D — статистично значущий вплив на САТ у перший та другий місяці після застосування ($p = 0,004$ і $p = 0,024$ відповідно), тоді як вплив на ДАТ — у перший місяць ($p = 0,046$), але не у другий ($p = 0,885$). Не повідомлено про побічні ефекти препарату в обох групах.

Метааналіз епідеміологічних досліджень [49] виявив, що концентрація вітаміну D у сироватці крові обернено пропорційно пов'язана з ризиком АГ у дорослих за типом доза-відповідь як у когортних, так і в перехресних дослідженнях. Таку саму асоціацію встановлено у передгіпертензивний період. У проспективних дослідженнях зниження ризику розвитку АГ на 16 % зафіксоване в учасників з високим рівнем вітаміну D у сироватці крові порівняно з особами з низьким рівнем (BP 0,84, 95 % ДІ 0,73—0,96). Аналіз дози-відповіді в проспективних дослідженнях показав, що кожне збільшення концентрації вітаміну D у сироватці крові на 25 нмоль/л спричиняло зниження ризику АГ на 5 % (BP 0,95; 95 % ДІ 0,90—1,00). Виявлено сильну нелінійну залежність між рівнем вітаміну D у сироватці крові і АГ ($p < 0,001$). У перехресних дослідженнях найвищий та найнижчий рівень сироваткового вітаміну D був пов'язаний з низьким шансом на АГ (ВШ 0,84; 95 % ДІ 0,79—0,90) та передгіпертензією (ВШ 0,75; 0,95 % ДІ 0,68—0,83). Аналіз дози-відповіді в цих дослідженнях показав, що кожне підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові на 25 нмоль/л пов'язане зі зниженням шансів на формування АГ на 6 % у всіх популяціях (BP 0,94; 95 % ДІ 0,90—0,99) і 3 % у дослідженнях з репрезентативними популяціями (BP 0,97; 95 % ДІ 0,95—0,99).

Отже, дослідження останніх років свідчать про потенційні позитивні результати застосування вітаміну D у хворих з його дефіцитом і АГ.

ВИСНОВКИ

Дефіцит вітаміну D відіграє важливу роль у патогенезі АГ, що може реалізовуватися трьома шляхами. Дослідження показали збільшення продукції реніну і ангіотензину II у мишей, у яких відсутні рецептори вітаміну D. Дефіцит вітаміну D може призвести до гіпер-

паратиреозу, а оскільки рівень 25(OH)D і паратгормону в сироватці крові обернено пропорційно пов'язані, підвищений вміст паратгормону може спричинити розвиток АГ. Дефіцит вітаміну D може впливати на стан ендотелію судин, атеросклеротичні чинники та погіршувати ендотеліальну функцію. Установлено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і тяжкістю АГ. Однак слід провести додаткові дослідження, щоб визначити, чи спричиняє низький рівень вітаміну D АГ і чи відіграватимуть позитивну роль в її лікуванні добавки вітаміну D. Потребують уточнення дози замісної терапії у різних груп пацієнтів. Вивчення цих питань сприятиме вдосконаленню схем лікування та профілактики, що позитивно вплине на якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Участь авторів: науковий керівник проекту, розробка дизайну дослідження, редагування статті — В. Є. Кондратюк; основний виконавець, пошук літератури, написання статті — А. П. Тарасюк.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Lieben L, et al. Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Feb;10(2):79-87. doi: 10.1038/nrendo.2013.226.
3. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
4. Martucci G, Tuzzolino F, Arcadipane A, et al. The effect of high-dose cholecalciferol on bioavailable vitamin D levels in critically ill patients: a post hoc analysis of the VITdAL-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1732-4. doi: 10.1007/s00134-017-4846-5.
5. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, et al. National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr*. 2016 May;146(5):1051-61. doi: 10.3945/jn.115.227728.
6. Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr*. 2015 Nov;102(5):1044-50. doi: 10.3945/ajcn.114.103689.
7. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
8. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan;106(1):14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4.

9. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
10. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
11. Oori MJ, Mohammadi F, Norouzi K, Fallahi-Khoshknab M, Ebadi A. Conceptual model of medication adherence in older adults with high blood pressure-an integrative review of the literature. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):85-92. doi: 10.2174/1573402114666181022152313.
12. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr;16(4):223-37. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
13. Mehta V, Agarwal S. Does vitamin D deficiency lead to hypertension? *Cureus*. 2017 Feb 17;9(2):e1038. doi: 10.7759/cureus.1038.
14. DeLuca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Fed Proc*. 1974 Nov;33(11):2211-9.
15. Bikle DD. Vitamin D: newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endocr Soc*. 2020 Feb 8;4(2):bvz038. doi: 10.1210/jendso/bvz038.
16. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Jul;289(1):F8-28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
18. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1159-65. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
19. Malik S, Fu L, Juras DJ, et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013 Jan-Feb;50(1):1-22. doi: 10.3109/10408363.2012.750262.
20. Clark A, Mach N. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. *Front Immunol*. 2016 Dec 23;7:627. doi: 10.3389/fimmu.2016.00627.
21. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229-38. doi: 10.1172/JCI15219.
22. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem*. 2007 Oct 12;282(41):29821-30. doi: 10.1074/jbc.M705495200.
23. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int*. 2008 Dec;74(12):1577-81. doi: 10.1038/ki.2008.452.
24. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jan;288(1):E125-32. doi: 10.1152/ajpendo.00224.2004.
25. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation*. 1998 Aug 25;98(8):800-7. doi: 10.1161/01.cir.98.8.800.
26. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol*. 2012 Jul;26(7):1091-101. doi: 10.1210/me.2011-1329.
27. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Aug;14(6):274-81. doi: 10.1016/s1043-2760(03)00111-5.
28. Shi Y, Liu T, Yao L, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017 Jun 12;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6.
29. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):2077-81. doi: 10.1007/s00125-011-2100-1.
30. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, Becker K, Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin D supplementation in overweight/obese adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2017 Mar 6;9(3):241. doi: 10.3390/nu9030241.
31. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism*. 2012 Apr;61(4):450-8. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.007.
32. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1159-65. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
33. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007 Jul;20(7):713-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
34. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofo E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*. 2015 Apr 8;8:13-35. doi: 10.2147/IBPC.S49958.
35. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013 Mar;28(3):205-21. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
36. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1195-201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319.
37. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with pre-hypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):254-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732.
38. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens*. 2012 Nov;25(11):1215-22. doi: 10.1038/ajh.2012.111.

39. McGreevy C, Barry M, Davenport C, et al. The effect of vitamin D supplementation on arterial stiffness in an elderly community-based population. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Mar;9(3):176-83. doi: 10.1016/j.jash.2014.12.019.
40. Witham MD, Ireland S, Houston JG, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):706-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02177.
41. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2014 Jul;235(1):102-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011.
42. Mozaffari-Khosravi H, Loloei S, Mirjalili MR, Barzegar K. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit*. 2015 Apr;20(2):83-91. doi: 10.1097/MBP.0000000000000091.
43. Goel RK, Lal H. Role of vitamin d supplementation in hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Jan;26(1):88-90. doi: 10.1007/s12291-010-0092-0.
44. Toxqui L, Blanco-Rojó R, Wright I, Pérez-Granados AM, Vaquero MP. Changes in blood pressure and lipid levels in young women consuming a vitamin D-fortified skimmed milk: a randomised controlled trial. *Nutrients*. 2013 Dec 5;5(12):4966-77. doi: 10.3390/nu5124966.
45. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 3;19(2):455. doi: 10.3390/ijms19020455.
46. He S, Hao X. The effect of vitamin D₃ on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15284. doi: 10.1097/MD.00000000000015284.
47. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Jul 15;22(8):57. doi: 10.1007/s11906-020-01059-9. PMID: 32671631.
48. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, Poorolajal J, Ph D. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Oct;22(10):1867-73. doi: 10.1111/jch.13926.
49. Mokhtari E, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to hypertension and pre-hypertension in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Front Nutr*. 2022 Mar 10;9:829307. doi: 10.3389/fnut.2022.829307.

РЕЗЮМЕ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна третя доросла особа в світі має підвищений артеріальний тиск (АТ) — стан, який є причиною близько половини випадків смерті від інсульту та серцевих захворювань. Систолічний АТ ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний АТ ≥ 80 мм рт.ст. є пороговими значеннями, нещодавно запропонованими Американською

асоціацією кардіологів для визначення артеріальної гіпертензії (АГ). Остання є одним з найважливіших чинників ризику глобальної смертності та захворюваності, збільшує ризик інсульту, інфаркту і хронічної ниркової недостатності, що спричиняє велике економічне навантаження на суспільство.

Вік, стать, спадковість, високе споживання натрію та низьке — калію, ожиріння, відсутність фізичної активності, нездорове харчування — це чинники, пов'язані з підвищенням АТ і розвитком АГ. Однією з можливих причин підвищення АТ є дефіцит вітаміну D.

Низький рівень або дефіцит вітаміну D набуває поширення у світі. Декілька досліджень у галузі фундаментальних наук та клінічних досліджень виявили сильний зв'язок дефіциту вітаміну D з різними найпоширенішими хронічними та гострими захворюваннями. Велика кількість спостережень демонструє патофізіологічний зв'язок вітаміну D з енергетичним гомеостазом, регуляцією імунної та ендокринної систем. Дефіцит вітаміну D розглядають як одну з причин підвищення АТ. Результати нещодавно проведених великих досліджень свідчать, що близько 40 % європейців мають дефіцит вітаміну D, 13 % — тяжкий дефіцит.

Доведеним маркером для оцінки статусу вітаміну D є сироватковий рівень 25(OH)D, який відображує вільні фракції метаболітів вітаміну D попри те, що теоретично біодоступні фракції можуть бути клінічно інформативнішими. Цей показник використовують для оцінки дефіциту вітаміну D (< 50 нмоль/л, або 20 нг/мл) і тяжкого дефіциту вітаміну D (< 30 нмоль/л, або 12 нг/мл). Згідно з оцінкою поширеності цих станів у розвинених країнах, вона становить 24,0 та 5,9 % відповідно у США, 37,0 і 7,4 % — у Канаді, 4,0 та 13,0 % — у країнах Європи).

Дефіцит вітаміну D відіграє важливу роль у патогенезі АГ, що може реалізовуватися трьома шляхами. Дослідження показали збільшення продукції реніну і ангіотензину II у мишей, у яких відсутні рецептори вітаміну D. Дефіцит вітаміну D може призвести до гіперпаратиреозу, а оскільки рівень 25(OH)D і паратгормону в сироватці крові обернено пропорційно пов'язані, підвищений вміст паратгормону може спричинити розвиток АГ. Дефіцит вітаміну D може впливати на стан ендотелію судин, атеросклеротичні чинники та призводити до дисфункції ендотелію. Установлено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і тяжкістю АГ. Однак слід провести додаткові дослідження, щоб визначити, чи спричиняє низький рівень вітаміну D АГ і чи відіграватимуть позитивну

роль в її лікуванні добавки вітаміну D. Потребують уточнення дози замісної терапії у різних груп пацієнтів. Вивчення цих питань сприятиме вдосконаленню схем лікування та профілактики, що позитивно вплине на якість життя пацієнтів.

Ключові слова: вітамін D, артеріальна гіпертензія, паратгормон, ренін, ангіотензин II.

ABSTRACT

The role of vitamin D in the development, course and treatment of arterial hypertension

V. E. Kondratiuk, A. P. Tarasiuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv

According to the World Health Organization, every third of the worldwide adult population has high blood pressure, a condition that accounts for about half of all deaths from stroke and heart disease. Systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg are threshold values recently proposed by the American Heart Association to define the term arterial hypertension (AH). AH is one of the most important risk factors for global mortality and morbidity, it increases the risk of stroke, heart attack and chronic kidney failure, which imposes a large economic burden on society.

Several modifiable and non-modifiable risk factors such as age, sex, genetics, high sodium intake, low potassium intake, obesity, lack of physical activity, and unhealthy diet are actively involved in raising blood pressure and the subsequent development of hypertension. Vitamin D deficiency was defined as one of the possible causes of blood pressure increase.

The low level or deficiency in vitamin D is becoming a very common condition worldwide. Several studies in both basic science and clinical trials have highlighted the strong association of vitamin D deficiency with a variety of the most common chronic and acute diseases. A large number of observations demonstrated pathophysiological associations of vitamin D with energy homeostasis, regulation of the immune and endocrine systems, and considers vitamin D deficiency as another cause of possible hypertension. The results

of recent large-scale trials suggest that about 40 % of Europeans suffer from vitamin D deficiency, and 13 % from severe deficiency.

A proven marker for assessing vitamin D status is the serum 25(OH)D level, which reliably reflects free fractions of vitamin D metabolites, despite the fact that theoretically, bioavailable fractions may be more clinically informative. This indicator is used to assess indicators of vitamin D deficiency (< 50 nmol/L or 20 ng/mL) and severe vitamin D deficiency (< 30 nmol/L or 12 ng/mL). Estimates of the prevalence of deficiency and severe vitamin D deficiency levels in the world's leading countries showed the presence of 24 % and 5.9 %, respectively, in the USA, 37 % and 7.4 %, respectively, in Canada, and 40 % and 13 % in European countries.

The purpose of the work: search for information in literary and electronic resources, systematization of data on the role of vitamin D and its deficiency in the development, course and treatment of arterial hypertension.

Vitamin D deficiency can play an important role in the AH pathogenesis which can be implemented in three ways. Experimental studies showed an increase in the production of renin and angiotensin II in mice with lack of vitamin D receptors. Vitamin D deficiency can lead to hyperparathyroidism, and since serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels are inversely proportional, elevated parathyroid hormone levels can result in the AH development. Vitamin D deficiency can affect the state of the vascular endothelium, atherosclerotic factors and lead to endothelial dysfunction. The relationship has been established between vitamin D levels and the severity of the disease. However, additional investigations are needed to determine whether low vitamin D levels cause hypertension and whether vitamin D supplementation would have a positive role in its treatment. The dose of replacement therapy in different groups of patients needs clarification. The study of these issues will contribute to the improvement of treatment and prevention schemes that will have positive effects on the quality of life of patients.

Keywords: vitamin D, arterial hypertension, parathyroid hormone, renin, angiotensin II.

Дата надходження до редакції 04.10.2022 р.

Дата рецензування 09.11.2022 р.

Дата підписання статті до друку 01.12.2022 р.

ТОЖЕО СОЛОСТАР ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ У ВІСІ ВІД 6 РОКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТА 2-ГО ТИПІВ¹¹

Тожео СолоСтар підтримка з самого початку лікування ЦД¹



- Допоможіть своїм пацієнтам знайти баланс між зниженням HbA_{1c} та ризиком гіпоглікемії²⁻⁹
- Більш збалансоване 24-годинне зниження рівня цукру^{1,8,11*}
- З простим у використанні інсуліном **Тожео СолоСтар**^{1,9,10}

Забезпечте своїм пацієнтам той старт, якого усі ми заслуговуємо¹



* У стійкому стані при аналізі ЦД 2 типу, Тожео СолоСтар продемонстрував більш послідовний і тривалий ефект зниження глюкози в крові порівняно з інсуліном гларгіном 100од/мл^{1,8}

Тожео СолоСтар доступний у зручній для використання ручці і може бути введений один раз в будь-який час доби, в ідеалі в один і той же час щодня. При необхідності можна також вводити Тожео СолоСтар до трьох годин до або після звичайного часу¹¹. Гнучке дозування було підтверджено у двох рандомізованих відкритих клінічних дослідженнях ЦД 2 типу¹

Скорочення: HbA_{1c} , глікований гемоглобін; ФД, фармакодинаміка; ФК, фармакокінетика; ЦД1, діабет 1-го типу; ЦД2, діабет 2-го типу.

Посилання: 1. Toujeo® European Summary of Product Characteristics 2022 augusztus. 2. Home PD, et al. Diabetes Care 2015;38(12):2217-2225. 3. Matsuhisa M, et al. Diabetes Obes Metab 2016;18(4):375-383. 4. Danne T, et al. Diabetes Care 2020; 43(7):1512-1519. 5. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2014;37:2755-2762. 6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243. 7. Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:386-394. 8. Becker RHA, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-43. 9. Singh R, et al. Eur Endocrinol 2018;14:47-51. 10. Pohlmeier H, et al. J Diabetes Sci Technol 2017;11:263-269. 11. Інструкція для медичного застосування Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл Р.П. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №1246 від 18.07.2022

sanofi

«ТОВ Санофі-Авентіс Україна»,
Україна 01033, м.Київ, вул. Жилианська 48/50А
MAT-UA-2200645

Toujeo®
insulin glargine 300U/mL



Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин /
метформіну гідрохлорид)

При лікуванні цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО¹⁻³

ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38%^{4† **}
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років⁵

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці²

Зображено уявного пацієнта

ЗПА — захворювання периферичних артерій; **ІМ** — інфаркт міокарда; **СС** — серцево-судинний; **ССЗ** — серцево-судинне захворювання; **ЦД** — цукровий діабет; **рШКФ** - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб СІНДЖАРДІ® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2}.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р. 3. Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1650-1659. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. 5. Claggett et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November-2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням³.

‡ Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсульту в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частію побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. * Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Коротка інструкція* для препарату Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.*** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога шорше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричиняти тканину гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. * Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. +380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

**Boehringer
Ingelheim**

УДК [616.441-006.6:615.849.19]-091.8-092.18
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-73>

Особливості патоморфологічних змін у тканині папілярного раку щитоподібної залози після лазерної інтерстиційної термотерапії. Клінічний випадок



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

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

За останніх 30 років у світі спостерігається тенденція до прогресуючого зростання захворюваності на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ), на який припадає 85—90 % від усіх злоякісних тиреоїдних пухлин [1—3].

Згідно із сучасними рекомендаціями хірургічне втручання (тотальна тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія) є стандартним методом першої лінії лікування ПРЩЗ [5, 7].

Виконання відкритих оперативних втручань, навіть органощадних, асоціюється з погіршенням якості життя пацієнтів, що пов'язано з можливим розвитком післяопераційних ускладнень (транзиторний (19—38 % випадків) і постійний (0—3 %) гіпопаратиреоз, травма поворотного гортанного нерва (0,5—10,0 %) або зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва (близько 25 %) — парез/параліч голосових зв'язок, погіршення або втрата голосу, післяопераційний гіпотиреоз (більш ніж у 80 %), що зумовлює необхідність довічної замісної гормональної терапії, зміни чутливості передньої поверхні шиї майже в усіх прооперованих пацієнтів) [6]. При плануванні лікувального менеджменту пацієнтів з ПРЩЗ слід урахувати не лише клініко-біологічні

характеристики пухлини, а й анестезіологічні ризики через наявність тяжкої соматичної патології та згоду пацієнта на проведення втручання.

Альтернативою оперативному лікуванню може бути стратегія «активного спостереження», але лише у пацієнтів з папілярними мікрокарциномами категорії низького ризику, у неоперабельних пацієнтів з середнім та високим ризиком розвитку ПРЩЗ у зв'язку з наявністю тяжких загальносоматичних захворювань або у пацієнтів з відносно короткою очікуваною тривалістю життя [3]. Проте за цієї стратегії існує низький ризик прогресування захворювання (2—6 %), і цей варіант погано сприймається деякими пацієнтами [10, 11].

Відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації і Товариства серцево-судинної та інтервенційної радіології (2021), малоінвазивні методи локальної абляції (хімічна абляція розчином етанолу, лазерна інтерстиційна термотерапія (ЛІТТ), мікрохвильова абляція, радіочастотна абляція, кріоабляція, високосфокусований ультразвук) запропоновано як додаткову терапевтичну опцію у специфічній категорії хворих на диференційовані злоякісні новоутворення щитоподібної залози (ЩЗ) [4].

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; **Паламарчук Володимир Олександрович**, д. мед. н., керівник відділу ендокринної хірургії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; **Стоцька Людмила Володимирівна**, лікар функціональної діагностики, зав. відділення ультразвукової та функціональної діагностики. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8506-469X>; **Белемєць Наталія Іванівна**, зав. відділення цитології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1050-1277>; **Козачук Єлизавета Сергіївна**, к. мед. н., вчений секретар. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2453-2496>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Застосування методів локальної абляції, зокрема ЛІТТ, у лікуванні папілярної мікрокарциноми категорії низького ризику та йод-резистентних рецидивів у лімфатичних вузлах шийі рекомендовано неоперабельним пацієнтам або пацієнтам, які категорично відмовляються від операції або активного спостереження [4, 10, 12, 13]. Малоінвазивні технології також показані у складі комплексного лікування пацієнтів з нерезектабельним раком ЩЗ як паліативна допомога з метою локального контролю, циторедукції («down staging») та зменшення локальної симптоматики [4].

Незважаючи на майже 20-річний світовий досвід успішного використання ЛІТТ у лікуванні ПРЩЗ, кількість досліджень особливостей морфологічних змін у пухлинній тканині після ЛІТТ, незначна. Нами знайдено лише дві роботи (E. Papini et al., 2011 та C. Pasella et al., 2000), присвячені висвітленню цієї проблеми [8, 9].

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України ЛІТТ під ультразвуковим контролем впроваджено у клінічну практику з 2021 р. як альтернативний терапевтичний варіант для хворих на ПРЩЗ.

Мета роботи — вивчити у віддалений період патоморфологічні зміни у тканині злоякісної пухлини папілярної будови та оточуючих її тканинах щитоподібної залози після впливу на неї високоенергетичного лазерного випромінювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлено перший в Україні клінічний випадок лікування ПРЩЗ із застосуванням ЛІТТ.

У липні 2021 р. під час профілактичного огляду за місцем проживання у пацієнта С., 36 років, було виявлено вузлове утворення лівої частки ЩЗ. З цього приводу його було направлено в Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України для консультації та подальшого лікування.

У серпні 2021 р. у центрі пацієнту виконано обстеження відповідно до прийнятих в Україні стандартів діагностики та лікування новоутворень ЩЗ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) шийі: вузлове утворення в лівій частці ЩЗ розміром 11,0 × 8,0 × 8,0 мм, що локалізувалося в товщі нижнього полюса.

Цитологічний висновок: ПРЩЗ. Клас 6 за TBSRTC. DAP IV — 12.

Діагноз: ПРЩЗ, T1vNxMx, ст I, кл. гр. 2. Стан після гострого порушення мозкового кровообігу (березень 2021 року).

Висновок мультидисциплінарного консилиуму: на момент звернення оперативне лікування не показано у зв'язку з перенесеним 5 міс тому гострим порушенням мозкового кровообігу. Рекомендовано активне спостереження. У разі відмови від спостереження — ЛІТТ під ультразвуковим контролем для локального контролю.

Від активного спостереження пацієнт категорично відмовився. Запропоновано проведення ЛІТТ. Отримано згоду на втручання.

В амбулаторних умовах пацієнту проведено два сеанси ЛІТТ під ультразвуковим контролем злоякісного вузлового утворення лівої частки. Попередньої підготовки пацієнт не потребував. Знеболювання не проводили.

Апаратура для ЛІТТ — медичний GaAlAs діодний лазер Velas II-30F (Китай, офіційно сертифікований в Україні).

Методика ЛІТТ

Перший сеанс (16.08.2021 р.) ЛІТТ — абляція вузла об'ємом 0,37 см³ лівої частки ЩЗ.

Після обробки місця пункції розчином антисептика під контролем ультразвукового датчика з частотою 10 МГц з однієї точки крізь пункційну голку G18 до нижнього полюса вузлового утворення введено лазерний світловід.

Основні параметри лазерного випромінювання: потужність — 3,4 Вт, довжина хвилі — 1064 нм, режим випромінювання — безперервний, час експозиції — 1 хв 57 с. Сумарна енергія за сеанс — 397,8 Дж. Питома енергія — 1075,13 Дж/см³. Больовий синдром слабкий — 2 бали за візуально-аналоговою шкалою болю.

На рис. 1 представлено УЗД вузлового утворення ЩЗ через 60 с після виконання ЛІТТ.

При контрольному УЗД (06.09.2021) візуалізується майже солідне утворення помірно зниженої ехогенності по периферії з ізоехогенним компонентом у центрі, з чіткими дещо нерівними контурами з тенденцією до вертикального росту, об'ємом 0,11 см³.

Цього ж дня виконано повторний сеанс (коригувальний) ЛІТТ. Після обробки розчином антисептика місця пункції, під контролем ультразвукового датчика з частотою 10 МГц крізь пункційну голку G18 до нижнього полюса вузлового утворення проведено світлопровідник. Характеристики лазерного випромінювання: потужність — 3,4 Вт, довжина

хвилі — 1064 нм, режим випромінювання — безперервний, час експозиції — 2 хв 55 с. Сумарна енергія за сеанс — 595 Дж. Питома енергія — 5409,1 Дж/см³. Больовий синдром слабкий — 2 бали за візуально-аналоговою шкалою болю.

Сумарна енергія за 2 сеанси становила 992,8 Дж, сумарна питома енергія — 6484,23 Дж/см³.

Під час проведення маніпуляцій та у післяопераційний період ускладнень не спостерігали. Наступного дня після сеансів ЛІТТ пацієнт виходив на роботу (лікарняного листка не потребував).

Упродовж періоду спостереження пацієнт проходив лікування та реабілітацію з приводу супутньої патології під наглядом невролога.

У грудні 2021 р. після контрольного огляду та за результатами мультидисциплінарного консилиуму пацієнту рекомендовано оперативне лікування за життєвими показаннями. Проведено оперативне втручання: лівобічна гемитиреоїдектомія, центральна селективна дисекція ший. Інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження підтвердило наявність папілярного раку лівої частки ЩЗ. Виконано гістоморфологічне дослідження видаленої тканини лівої частки ЩЗ із вузлом.

Усі діагностично-лікувальні процедури проводили відповідно до чинного законодавства України з питань етики, принципів Належної клінічної практики (ICH 6CP) та рекомендацій Гельсінської декларації 2013 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під час первинного обстеження у пацієнта за результатами УЗД (16.08.2021 р.) виявлено солітарне вузлове утворення лівої частки ЩЗ, солідно-колоїдне (по периферії) з переважанням солідного гіперехогенного компонента в центрі, який дає дві акустичні тіні позаду, з чіткими дещо нерівними контурами, горизонтально орієнтоване, об'ємом 0,37 см³ (рис. 2).

Через 1 міс після першого сеансу ЛІТТ (06.09.2021) під час контрольного УЗД виявлено зменшення об'єму вузла до 0,11 см³. VRR — 70,3 % (рис. 3).

Через 3 міс після останнього сеансу ЛІТТ під час дослідження післяопераційного макропрепарату в лівій частці ЩЗ візуалізовано вузол розміром 0,6 × 0,6 × 0,4 см, з ділянками фіброзу білуватого кольору в центрі пухлини та ділянками обуглення тканини (карбонізації) у вигляді грудок різного розміру чорного кольору, розташованих переважно по периферії пухлинного утворення.

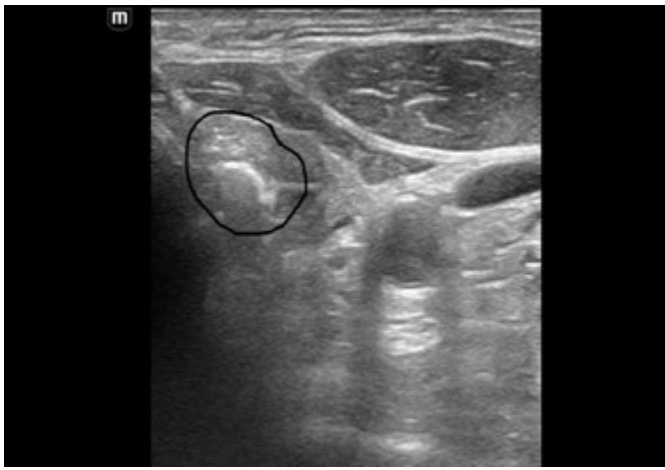


Рис. 1. 16.08.2021 р. Вузлове утворення (0,37 см³) лівої частки щитоподібної залози через 60 с після лазерного опромінення (поперечне сканування): гіперехогенна ділянка (обведено жовтим кольором) із відповідним акустичним затіненням

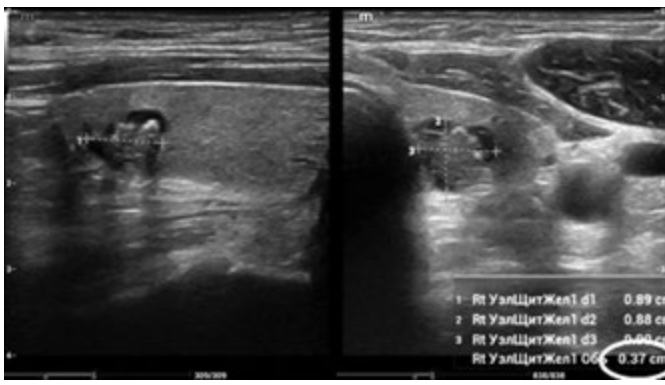


Рис. 2. Ультразвукове зображення від 16.08.2021 р. (поздовжнє та поперечне сканування). Вузлове утворення лівої частки щитоподібної залози до лазерної інтерстиційної термотерапії

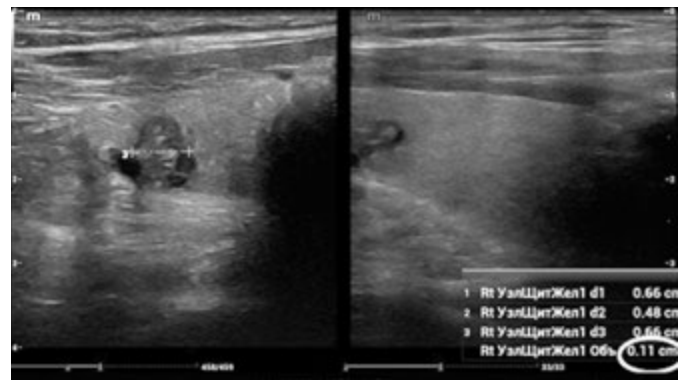


Рис. 3. Ультразвукове зображення від 06.09.2021 р. (поздовжнє та поперечне сканування). Вузлове утворення лівої частки щитоподібної залози. Через 1 міс після лазерної інтерстиційної термотерапії

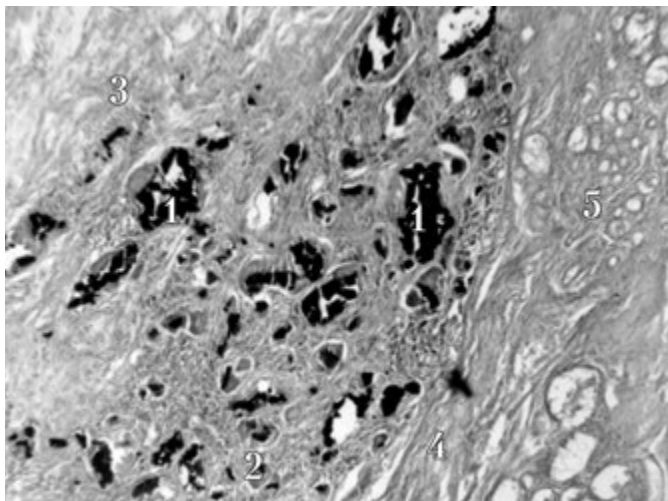


Рис. 4. Мікропрепарат периферичної ділянки вузла щитоподібної залози: 1, 2 — ділянки карбонізації з некрозами; 3, 4 — ділянки зрілої фіброзної тканини; 5 — тканина щитоподібної залози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 10$

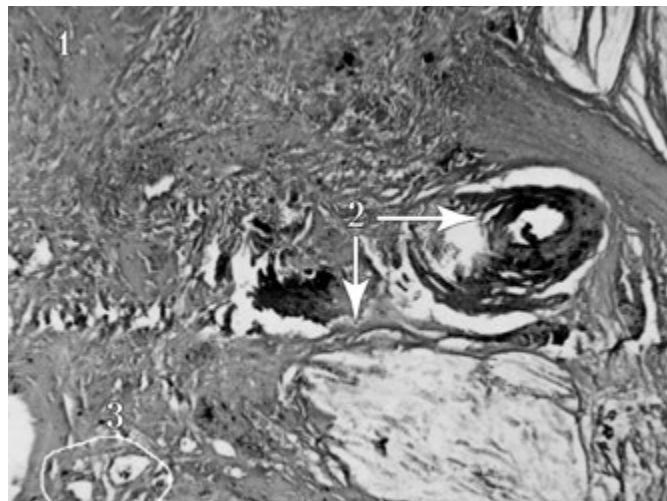


Рис. 5. Мікропрепарат центральної ділянки вузла щитоподібної залози: 1 — ділянка фіброзної тканини з вогнищами карбонізації; 2 — скупчення кальцинатів; 3 — елементи папілярної карциноми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 10$

При морфолого-гістологічному дослідженні мікропрепарату вузла ЩЗ у периферичних відділах визначалися різні за розміром ділянки карбонізації чорного кольору (рис. 4, ділянка 1) та ділянка некрозу (рис. 4, ділянка 2), які займали сумарно 40 % від розміру утворення. В напрямку до центру утворення визначалися ділянки зрілої фіброзної тканини (рис. 4, ділянка 3). Можна припустити, що, незважаючи на відносно тривалий термін після проведення ЛПТТ, у тканині пухлини зберігаються ділянки карбонізації, які, ймовірно, відіграють важливу роль у формуванні сполучно-тканинного рубця за рахунок формування навколо нього вогнищ підгострого запалення з наступним заміщенням сполучною тканиною. Утворення повністю оточене фіброзною капсулою різної товщини (рис. 4, ділянка 4). Тканина залози за межами вузла представлена фолікулами дрібного та середнього розміру, що відповідає тканині ЩЗ без гістологічних особливостей (рис. 4, ділянка 5).

Згідно з результатами морфолого-гістологічного дослідження мікропрепарату, утворення ЩЗ у центрі вузла візуалізувалася ділянка зрілої фіброзної тканини з поодинокими ділянками карбонізації (чорного кольору) (рис. 5, ділянка 1) з кальцинатами (рис. 5, ділянка 2), до неї прилягала ділянка морфологічно збереженої пухлинної тканини з переважанням фолікулярної будови. Циліндричний епітелій цієї ділянки з виразними ознаками проліферації і атипії, характерними для ПРЩЗ (рис. 5, ділянка 3). Ця ділянка займала менш ніж 1 % від об'єму пухли-

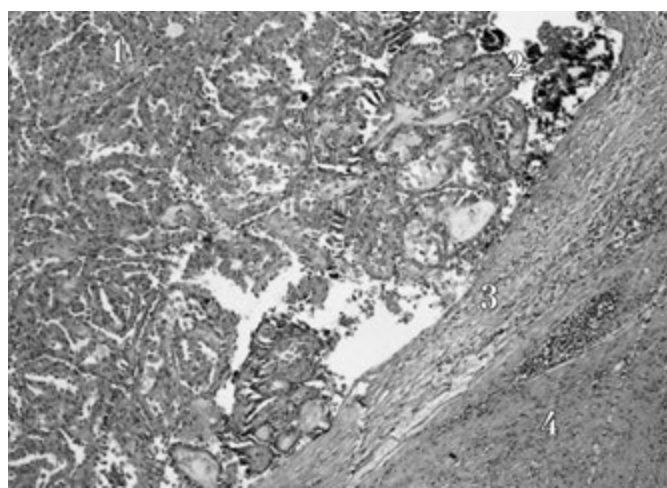


Рис. 6. Мікропрепарат папілярного раку щитоподібної залози без лазерної інтерстиційної термотерапії з ознаками інвазії пухлинних клітин у судини: 1 — ділянка папілярної карциноми; 2 — інвазія судин пухлиною; 3 — ознаки інвазії в капсулу вузла; 4 — фіброзна тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 10$

ни. Для порівняння на рис. 6 наведено мікропрепарат ПРЩЗ без високотемпературного впливу.

При морфолого-гістологічному дослідженні мікропрепарату вузол ЩЗ мав змішану папілярно-фолікулярну будову. Циліндричний епітелій з виразними ознаками проліферації і атипії, характерними для ПРЩЗ (рис. 6, ділянка 1). Визначалися ознаки інвазії пухлинних клітин в судини (рис. 6, ділянка 2). Вузол повністю оточений капсулою (рис. 6, ділянка 3). Визна-

чалися ознаки інвазії в капсулу вузла. За капсулою розташована ділянка фіброзної тканини (рис. 6, ділянка 4).

ВИСНОВКИ

Морфолого-гістологічне дослідження тканини ПРЩЗ у віддалені терміни після проведення ЛІТТ виявило, що пухлинна тканина заміщується зрілою фіброзною тканиною. У формуванні сполучнотканинного рубця має значення не лише заміщення ним зони коагуляційного некрозу, а й запальна реакція навколо ділянок карбонізації.

Наявність у центрі пухлини групи клітин циліндричного епітелію з виразними ознаками проліферації і атипії, характерними для ПРЩЗ, та їх відсутність на периферії можна пояснити проведенням двохетапної лікувальної процедури. Незначний (близько 1 %) обсяг атипичних тиреоцитів та їхнє розташування створюють передумови для тривалої ремісії захворювання.

Формування фіброзної тканини у вузлі ЩЗ після впливу на неї високоінтенсивного лазера в досліджуваних препаратах не завершено і, можливо, відбувається триваліший час (понад 4 міс). У зв'язку з цим ефективність проведеної ЛІТТ бажано оцінювати в пізніші терміни.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. А. Товкай; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Паламарчук, Л. В. Стоцька, Н. І. Белемеч; написання тексту — В. О. Паламарчук, Є. С. Козачук.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Choi Y, Jung SL. Efficacy and safety of thermal ablation techniques for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2020;30(5):720-31. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0707>.
- European Network of Cancer Registries Factsheets. https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017.pdf (12 June 2019, date last accessed).
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1856-83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
- Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2022;20(8):925-51. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- Mauri G, Cova L, Ierace T, et al. treatment of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma with percutaneous laser ablation. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2016;39(7):1023-30. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1313-6>.
- Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. *European Thyroid Journal*. 2021;10(3):185-97. <https://doi.org/10.1159/000516469>.
- Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2018;28(1):23-31. DOI: 10.1089/thy.2017.0227.
- Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation—a feasibility study. *Radiology*. 2000;217(3):673-7. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc09673>.
- Papini E, Guglielmi R, Gharib H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid*. 2011;21(8):917-20. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0447>.
- Persichetti A, Bizzarri G, Guglielmi R, et al. Ultrasound-guided laser ablation for local control of neck recurrences of medullary thyroid cancer. A feasibility study. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;35(1):480-92. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1508759>.
- Stewart LA, Kuo JH. Advancements in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2021;12:1-13. <https://doi.org/10.1177/20420188211000251>.
- Tong M, Li S, Li Y, Li Y, Feng Y, Che Y. Efficacy and safety of radiofrequency, microwave and laser ablation for treating papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia*. 2019;36(1):1278-86. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1700559>.

РЕЗЮМЕ

За останніх 30 років у світі спостерігається тенденція до прогресуючого зростання захворюваності на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ). Згідно із сучасними рекомендаціями хірургічне втручання є стандартним методом першої лінії лікування ПРЩЗ. При плануванні лікувального менеджменту пацієнтів з ПРЩЗ слід урахувати не лише клініко-біологічні характеристики пухлини, а й анестезіологічні ризики та згоду пацієнта на проведення втручання. Альтернативою оперативному лікуванню та стратегії «активного спостереження» в менеджменті пацієнтів з ПРЩЗ є застосування малоінвазивних методів локальної абляції, зокрема лазерної інтерстиційної термотерапії (ЛІТТ). Незважаючи на майже 20-річний світовий досвід успішного використання ЛІТТ у лікуванні ПРЩЗ, кількість досліджень особливостей морфологічних змін у пухлинній тканині після ЛІТТ незначна.

Представлено перший в Україні клінічний випадок лікування пацієнта з ПРЩЗ (T1bNxMx) і тяжкою супутньою патологією із застосуванням ЛІТТ під ультразвуковим контролем. Проведено два сеанси ЛІТТ вузлового утворення нижнього полюса лівої частки за допомогою лазера VELAS II—30F з безперервним режимом випромінювання із довжиною хвилі 1064 нм, потужністю 3,4 Вт. Сумарна енергія за два сеанси становила 992,8 Дж, сумарна питома енергія — 6484,23 Дж/см³. Патологоморфологічні зміни пухлини щитоподібної залози досліджували за допомогою патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу.

Установлено, що після застосування двох сеансів ЛІТТ ділянка епітелію з виразними ознаками проліферації і атиpii, характерними для ПРЩЗ, займає менше ніж 1 % від об'єму пухлинного утворення, тоді як більша частина припадає на ділянки карбонізації та некрозу (близько 40 %), зрілої фіброзної тканини та перифокального запалення.

Висновки. Використання ЛІТТ у разі ПРЩЗ призводить до виникнення ділянок карбонізації із перифокальним запаленням та поступовим заміщенням пухлини фіброзною тканиною, що створює передумови для тривалої ремісії захворювання. Цей процес потребує подальшого вивчення, оскільки тривалість формування фіброзної тканини набагато перевищує термін у наведеному випадку (понад 4 міс). У зв'язку з цим ефективність проведеної ЛІТТ бажано оцінювати в пізніші терміни.

Ключові слова: папілярний рак, щитоподібна залоза, малоінвазивне втручання, лазерна інтерстиційна термотерапія, морфологія.

ABSTRACT

Features of pathomorphological changes in tissue of papillary thyroid cancer after laser interstitial thermotherapy. Case report

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

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

Over the past three decades, there has been a trend toward a progressive increase in the incidence of papillary thyroid cancer (PTC) worldwide. According to

current guidelines, surgery is the standard method of first-line treatment for PTC. When planning the medical management of patients with PTC, not only the tumor's clinical and biological characteristics should be considered but also the anesthetic risks and the patient's consent for intervention. As an alternative to operative treatment and «active surveillance» strategy, minimally invasive methods of local ablation, in particular, laser interstitial thermotherapy (LITT) can be the option for the management of patients with PTC. Despite almost twenty years of global experience in the successful LITT use in the treatment of PTC, the number of publications on the study of morphological changes in tumor tissue after laser-induced thermal destruction is extremely limited.

For the first time in Ukraine, the authors presented a case of treatment of the patient with PTC (T1bNxMx) and severe comorbidity using LITT under ultrasound control. Two LITT sessions of the left lobe node were performed using a VELAS II—30F laser in the continuous mode of radiation with a wavelength of 1064 nm and a power of 3.4 W. The total energy for 2 sessions was 992.8 J. The total specific energy was 6484.23 J/cm³. The pathomorphological changes of the thyroid tumor were determined on the basis of the pathohistological examination of the postoperative material.

It has been established that after two LITT sessions the area of the epithelium with pronounced signs of proliferation and atypia, specific for PTC, occupied less than 1 % of the tumor volume, whereas most of it was occupied by areas of carbonization and necrosis (up to 40 %), mature fibrous tissue, and areas of perifocal inflammation.

Conclusions. The application of LITT in PTC treatment resulted in the development of carbonization areas with perifocal inflammation and gradual replacement of the tumor with fibrous tissue, which creates the prerequisites for long-term remission of the disease. This process requires further investigation since the duration of fibrous tissue formation considerably exceeds the term in the presented case (more than 4 months). In this regard, it is desirable to evaluate the effectiveness of the conducted LITT at a longer term.

Keywords: papillary carcinoma, thyroid, minimally invasive intervention, laser interstitial thermotherapy, morphology.

Дата надходження до редакції 20.10.2022 р.

Дата рецензування 12.11.2022 р.

Дата підписання статті до друку 05.12.2022 р.

ТЕЗИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ»
29 — 30 ВЕРЕСНЯ 2022 РОКУ

Патогенетичні і клінічні особливості гострих інтраабдомінальних інфекцій у хворих на цукровий діабет

Ф. В. Гринчук, А. Ф. Гринчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Мета — провести дослідження патогенетичних і клінічних особливостей гострої інтраабдомінальної інфекції (ГІІ) у хворих на цукровий діабет (ЦД).

Матеріали та методи. У дослідження залучено 365 хворих на різні форми ГІІ, з них у 157 діагностований ЦД. Усім пацієнтам виконано комплекс загальноклінічних, лабораторних, мікробіологічних і гістологічних обстежень. У 120 білих нелінійних щурів ЦД моделювали шляхом підшкірного введення 1,6 % розчину алоксану на дистильованій воді в дозі 16 мг/100 г маси. Гостру інтраабдомінальну інфекцію моделювали шляхом інтраабдомінального введення 20 % суміші автокалу. Проводили комплекс біохімічних, імунологічних, мікробіологічних, гістологічних досліджень.

Результати. Установлено, що серед хворих на ГІІ на тлі ЦД спостерігають стерту і атипову симптоматику, тяжкість стану, сповільнюється регрес запального процесу після операції. Частота ранових ускладнень становила 9,89 % у разі перфораційних виразок, ускладнених дифузним перитонітом (ДП), 33,3 % — у разі гострого апендициту, ускладненого місцевим ДП. Кількість інтраабдомінальних септичних ускладнень становила від 20 % у разі перфорації виразок, ускладнених загальним ДП II ступеня тяжкості, до 100 % у разі кишкової непрохідності та перфорації виразок, ускладнених загальним ДП III ступеня тяжкості. В експерименті оцінено динаміку мікробного забруднення очеревинної порожнини, мікробіоценозу тонкої і товстої кишки, реакції протеолітичної, фібринолітичної, цитокінової, імунної та окисно-від-

новної систем, ендотоксикозу. Комплексне оцінювання експериментальних і клінічних даних виявило патогенетичні основи зміни перебігу ГІІ у хворих на ЦД: синдром взаємного обтяження (СВО), патогенетичним підґрунтям якого є регуляційна дисфункція. Виявлено, що СВО розвивається стадійно, що дало змогу розробити класифікацію такої коморбідної патології (КП) з розрізненням чотирьох її класів. Для хворих на ГІІ та ЦД запропонована тактика лікування, яка передбачає диференційований вибір обсягу заходів на всіх етапах лікування з урахуванням класу КП. Розроблені нові методи діагностики ГІІ. Розширено показання до доопераційної підготовки, яку слід виконувати пацієнтам, віднесеним до II—III класу КП. Розширені показання до застосування повторних запрограмованих санацій очеревинної порожнини за ДП. Розроблено способи збільшення надійності швів на порожнистих органах травлення, методи санації порожнини очеревини, методики запобігання розвитку ранових ускладнень. Застосування класифікації КП, тактики, методів діагностики і лікування дало змогу уникнути розвитку внутрішньоабдомінальних та ранових ускладнень і летальності у хворих I класу КП, у хворих II і III класу з генералізованим ДП знизити летальність до 24,4 %, частоту нагноєння рани — до 16,6 %.

Висновки. Патогенетичну основу поєднання ГІІ та ЦД становить СВО, який має стадійність розвитку. Застосування патогенетично обґрунтованої тактики лікування хворих на ГІІ та ЦД дає змогу поліпшити результати терапії.

Комплексне лікування місцево-поширених злоякісних пухлин щитоподібної залози

І. В. Дейнеко

КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова «ДОР», Дніпро

Мета — поліпшити якість лікування хворих на місцево-поширені злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) стадії T_4 .

Матеріали та методи. У центрі ендокринної хірургії з 2004 р. проліковано 2210 хворих зі злоякісними пухлинами ЩЗ. За TNM класифікацією AJCC 8-ї редакції, до категорії T_{4a-b} з місцево-поширеними злоякісними пухлинами з різними інвазіями в органи і тканини, що оточують ЩЗ, віднесено 165 (7,5 %) хворих. У 116 (70,3 %) пацієнтів була первинна пухлина T_{4a} стадії, у 49 (29,7 %) T_{4b} стадія, у 140 (84,8 %) — регіональні метастази, до того ж здебільшого множинні N_{1b} категорії, віддалені метастази — у 19 (11,5 %), найчастіше — в легені та кістки. У загальній групі T_{1-3} регіональне метастазування спостерігали у 41,5 % випадків, а віддалені метастази — у 1,4 %. Найчастіше мала місце інвазія пухлин у верхні дихальні шляхи (у 53,1 % хворих), тоді як у внутрішню яремну вену — у 19,4 %, у стравохід — у 13,9 %, у підшкірну фасцію та шкіру — у 12,1 %, у передхребтову фасцію — у 12,1 %, у поворотний нерв — у 10,3 %, у загальну сонну артерію — у 3,1 %. У 16 хворих зафіксовано комбіновані подвійні та потрійні інвазії. Найчастіше спостерігали високодиференційовані раки ЩЗ (у 65,5 % випадків), рак середньої диференціації (медулярна карцинома, а також поодинокі випадки плоскоклітинної та онкоцитарної карциноми) — у 10,9 %, низькодиференційовані форми (низькодиференційований і анапластичний рак) — у 14,4 %, первинні Б-клітинні лімфоми та рідкісні злоякісні пухлини (саркома і злоякісна тимомма) — у 9,7 %. У загальній групі T_{1-3} частота високодиференційованих раків становила 83,6 %. Середній вік хворих у дослідній групі був вище, ніж у загальній (57,7 та 48,4 року). Співвідношення жінок і чоловіків становило 1,7:1,0, тоді як у загальній групі — 5:1. У 23 хворих з первинно неоперабельними пухлинами проведено неoad'ювантну поліхіміотерапію, всім пацієнтам —

розширені тиреоїдектомії з макроскопічно радикальним видаленням уражених органів і тканин шиї та середостіння з одночасними або етапними пластичними операціями, ад'ювантну променеву, хіміотерапію та супресивну терапію на тлі тривалого скринінгу.

Результати. Залежно від ступеня поширення первинної пухлини та морфологічної диференціації погіршувалися результати лікування хворих. Рецидиви захворювання у групі неінвазійних пухлин T_{1-3} при високодиференційованих раках зареєстрували у 6,4 % хворих, при середньодиференційованих — у 19,6 %, при низькодиференційованих — у 31,5 %, тоді як у пацієнтів групи T_{4a} — відповідно у 27,1, 59,1 та 64,3 %. У групі T_{4b} були найгірші показники — 42,9, 100,0 і 82,4 % рецидивів. У випадках рецидивування хвороби в дослідній групі T_4 значно погіршувався прогноз щодо тривалості життя пацієнтів. Виживаність при високодиференційованих раках становила 25,3 %, а у випадках середньо- та низькодиференційованих пухлин вижили всього по одному пацієнту. Також статистично значущо відрізнявся показник 5-річної виживаності: в групі неінвазійних пухлин T_{1-3} він був найліпшим і при високодиференційованих пухлинах становив 96,9 %, при середньодиференційованих — 85,3 %, при низькодиференційованих — 77,5 %, погіршувався залежно від ступеня інвазії та диференціації, у групі T_{4a} становив відповідно 90,0, 45,5 і 39,3 %, у групі T_{4b} — 53,3, 0 та 17,6 %.

Висновки. У міру збільшення ступеня поширення та диференціації пухлини зростав середній вік пацієнтів, кількість чоловіків, а також кількість пацієнтів з регіонарними та віддаленими метастазами, що погіршувало прогноз лікування хворих. Терапія таких хворих має бути комплексною з використанням усіх можливих методів, скерованих на запобігання персистенції захворювання, максимально радикальних (агресивних) хірургічних втручань.

Комплексне лікування вузлового токсичного зоба після операцій, що зберігають орган, на щитоподібній залозі

С. М. Завгородній, М. А. Кубрак, М. С. Гатія

Запорізький державний медичний університет

Мета — провести порівняльну оцінку результатів діагностики та лікування пацієнтів з вуловим токсичним зобом (ВТЗ) у ранній та відділений період після резекційних хірургічних втручань і тиреоїдектомії.

Матеріали та методи. Пацієнтів з ВТЗ розділили на дві групи: основну — 35 (50,7 %) хворих, які у післяопераційний період додатково отримували лікування інфрачервоним лазером, та порівняння — 34 (49,3 %) пацієнти, які такого лікування не отримували. На доопераційному етапі хворим обох груп проведено ультразвукове дослідження щитоподібної залози, тонкогolkову аспіраційну пункційну біопсію з оцінкою цитологічної за класифікацією Bethesda і дослідження гормонального профілю щитоподібної залози. Після обстеження хворим виконано операції, що зберігають орган, та радикальні оперативні втручання згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації. У післяопераційний період пацієнти основної групи додатково отримували лікування інфрачервоним лазером.

Результати. У структурі операцій основної групи переважала тиреоїдектомія (20 (57,1 %)). Операції, що зберігають орган, виконано 15 (42,9 %) пацієнтам. У групі порівняння тиреоїдектомії виконано 18 (52,9 %), резекційних операцій — 16 (47,1 %). Середня тривалість госпіталізації в основній групі становила 3,0 (2,0; 4,0) доби, у групі порівняння —

9,0 (6,0; 10,0) діб ($p=0,0021$). Після оперативного втручання у 8 (23,5 %) пацієнтів групи порівняння та 7 (20,0 %) хворих основної групи зафіксовано транзиторний гіпаратиреоз (хворі після тиреоїдектомії) ($p=0,1294$). Після резекційних операцій це ускладнення не спостерігали.

Висновки. Майже в половині випадків ВТЗ (14 (41,2 %) в основній групі та 15 (42,9 %) у групі порівняння) зафіксовано одностороннє моновузлове чи багатовузлове ураження, що дало змогу виконати операції, що зберігають орган. У разі виконання резекційного оперативного втручання не відзначено жодного випадку післяопераційного гіпаратиреозу, тоді як після тотальних тиреоїдектомій — 7 (35,0 %) в основній групі та 8 (44,4 %) у групі порівняння ($p=0,2956$). Застосування інфрачервоної терапії на післяопераційну ділянку стимулює кровообіг у тканинах та пришвидшує відновлення функції прищитоподібних залоз: в основній групі рівень паратгормону відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) міс, у групі порівняння — через 6,5 (3,5; 9,0) міс ($p=0,1712$). Використання терапії інфрачервоним лазером у післяопераційний період у хворих після оперативних втручань, що зберігають орган, дало змогу зменшити дозу замінної терапії з 25,0 (25,0; 50,0) мкг у групі порівняння до 12,5 (12,5; 25,0) мкг в основній групі ($p=0,0341$).

Пошук оптимального алгоритму титрації базального інсуліну у пацієнтів, яким інсулінотерапія призначалася вперше під час війни в Україні

В. І. Катеренчук

Полтавський державний медичний університет, Полтава

Мета — підібрати оптимальний алгоритм титрування інсуліну для досягнення цільових показників глікемії та оцінити його ефективність.

Матеріали та методи. Проведено оцінку ефективності інсулінотерапії у 32 пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, яким вперше було призначено інсулінотерапію під час війни в Україні. Аналізували показники глікемічного контролю (глюкоза, глікований гемоглобін) та дані опитувальників EQ-5D 5-Level і DTSQs.

Результати. Інсулінотерапія є необхідним методом терапії пацієнтів з ЦД 2 типу за умов декомпенсації та недостатньої ефективності оральної терапії. Украй важливим етапом є період титрування дози інсуліну, оскільки саме він визначає кінцевий успіх лікування. Під час війни в Україні значно зросла частота декомпенсованих форм ЦД 2 типу, обмежено доступ до таблетованих цукрознижувальних препаратів, засобів контролю та можливості комунікації з лікарем. Це зумовило потребу в призначенні інсулінотерапії та пошуку максимально простого і зрозумілого для пацієнта алгоритму титрування інсуліну. Протягом трьох перших місяців війни ми спостерігали 32 пацієнтів з ЦД 2 типу, яким вперше було призначено інсулінотерапію. Початково пацієнтам призначали базальний інсулін (гларгін) або поєднання базального інсуліну (гларгін) з агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду (ліксисенатид). Гларгін обрано як базальний інсулін у зв'язку з можливістю застосування щоденного алгоритму титрування дози на 1 Од. З пацієнтами обговорювали різні алгоритми титрування дози, однак усі вони обирали цей варіант титрування через його простоту та можливість самостійної корекції дози. Застосування цього алгоритму титрування поліпшило як контроль глікемії, так і психологічний стан хворого. Протягом 3 міс жоден із пацієнтів самовільно не припинив

застосування інсуліну, 27 (84,3 %) осіб чітко дотримувалися алгоритму титрування дози, 5 — призупинили титрування після досягнення показників глікемії, які вони вважали прийнятними. За результатами самоконтролю глікемії, цільового діапазону досягнули 25 пацієнтів: показника глікованого гемоглобіну $\leq 7,0\%$ — 23 (71,8 %), $\leq 7,5\%$ — 28 (87,5 %), $\leq 8,0\%$ — усі пацієнти. Значно поліпшилися результати за шкалами EQ-5D 5-level та DTSQs. За початковими даними за шкалою EQ-5D 5-Level, 17 осіб (53 %) відчували надзвичайно сильну тривогу чи депресію, у 25 % пацієнтів вона була сильною, у 22 % — помірною. Через 3 міс не було пацієнтів з надзвичайно сильною тривогою та депресією, сильну тривогу відчували 2 пацієнти, у решти пацієнтів вона була помірною (16 осіб, 50 %) або легкою (14 осіб, 43,7 %). Виразними були зміни у відношенні пацієнтів до інсулінотерапії. Задоволеність від призначення лікування інсуліном за шкалою DTSQs — від нейтральної (3 бали, 7 хворих) до різко негативної оцінки (0 балів, 9 хворих), задоволеність продовженням інсулінотерапії — від 0 (17 хворих) до 2 балів (7 хворих). Через 3 міс від початку задоволеність терапією варіювала від 3 до 5 балів. Лише 2 пацієнти були незадоволені терапією (1 та 2 бали). За шкалою DTSQs, більшість пацієнтів оцінили лікування як зручне та гнучке (середня оцінка — 4,82 та 4,76 балів відповідно за 6-бальною шкалою). Пацієнти відзначали відсутність гіпоглікемії, лише 2 пацієнти, які не дотримувалися алгоритму титрування дози, мали рідкі (1—2 бали) епізоди гіперглікемії.

Висновки. Застосування простого алгоритму титрування інсуліну (гларгін) на одну одиницю щоденно дає змогу досягти оптимального глікемічного контролю у більшості пацієнтів, супроводжується високою комплаєнтністю та поліпшенням психологічного стану.

Діагностика гіпертиреозу за неможливості лабораторної верифікації під час війни

В. І. Катеренчук, А. О. Попруга

Полтавський державний медичний університет, Полтава

Мета — здійснити початкову клінічну оцінку функції щитоподібної залози, визначити потребу в терапії та провести проспективне дослідження з подальшою лабораторною верифікацією.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 29 пацієнток, які звернулися з підозрою на гіпертиреоз на тлі військового конфлікту за неможливості лабораторної верифікації діагнозу.

Результати. Війна в Україні значно вплинула як на стан здоров'я населення та психоемоційний стан, так і на можливості проведення повноцінного обстеження. Після початку бойових дій більшість лабораторій призупинили функціонування, тому не було можливості провести необхідне обстеження пацієнтів. На стан пацієнтів значно впливали стресові чинники, призводячи до розвитку/прогресування хвороб та появи виразних психоемоційних розладів, які маскують соматичну патологію. Час початку бойових дій збігся з періодом сезонного зростання частоти гіпертиреозу (хвороби Грейвса). Клінічними ознаками цієї хвороби є зокрема психологічні зміни і тахікардія, тобто зміни, які також спостерігаються за умов виразного стресу. В перший місяць війни зросла кількість пацієнток, які зверталися по допомогу з приводу можливого гіпертиреозу за відсутності лабораторних обстежень. Для клінічної діагностики гіпертиреозу використовували шкалу Вейна (Wayne's Index), яка передбачає оцінку 9 симптомів та 10 клінічних ознак різною кількістю балів. Деякі характеристики можуть мати від'ємну оцінку. Сума балів понад 19 є свідченням гіпертиреозу, результат менше 11 балів вказує на еутиреоїдний статус. Сумнівними результатами є показники в діапазоні від 11 до 19. Явний гіпертиреоз виявлено у 4 пацієнток. Їм встановлено діагноз

«хвороба Грейвса» та призначено антитиреоїдну терапію. У 11 пацієнток отримано показники, що свідчили про еутиреоїдний статус. Майже половина (14) пацієнток перебували у «сірій зоні» за шкалою Вейна. У цих пацієнток сума балів формувалася переважно за рахунок суб'єктивних симптомів і тахікардії, а не інших ознак, які оцінює лікар, що значно ускладнювало діагностику. У трьох пацієнток пульс був понад 120 на хвилину. У двох з них за шкалою Вейна — 18 та 19 балів, у третьої — 14 балів. Двом пацієнткам з високими балами та виразною тахікардією встановлено діагноз гіпертиреозу і призначено терапію тіамазолом у дозі 20 мг/добу. Іншим пацієнткам діагноз хвороби Грейвса не встановлювали, наявну симптоматику розцінювали як психосоматичну, спричинену стресом. Їм призначали симптоматичну терапію заспокійливими засобами, а β-блокатори не призначалися для уникнення маскування симптоматики гіпертиреозу. Після відновлення роботи лабораторій у всіх пацієнток визначено рівень тиреотропного гормону та вільного тироксину (через 1—4 тиж). Діагноз гіпертиреозу підтверджено в усіх пацієнток з балами понад 19 та обох пацієнток із «сірої зони», в однієї з них — субклінічний. У решти пацієнток показники тиреотропного гормону та вільного тироксину були в межах норми.

Висновки. Дія стресових чинників під час війни призводить до виникнення симптоматики, що може імітувати гіперфункцію щитоподібної залози. За відсутності можливості лабораторної верифікації шкала Вейна є надійним методом діагностики гіпертиреозу. Важливо проводити коректну оцінку симптоматики для уникнення гіпердіагностики та призначення необґрунтованої терапії.

Стратифікація ризику розвитку вузлових форм зоба у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням за даними морфологічних та імуногістохімічних змін

Ю. І. Караченцев, В. М. Дубовик, О. С. Мірошніченко, Л. В. Герасименко, О. Г. Дорош

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Мета — провести морфологічний аналіз та аналіз рівня експресії рецепторів інсуліноподібних ростових чинників 1 (rIFP-1) та 2 типу (rIFP-2) у зразках видаленої під час хірургічного втручання тканини щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на вузлові форми зоба залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Відповідно до значення ІМТ хворих, прооперованих з приводу вузлових форм зоба та залучених у дослідження, сформовано три групи: перша група — 16 пацієнтів з нормальною масою тіла ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$), друга група — 15 пацієнтів з надлишковою масою тіла ($IMT 25\text{—}30 \text{ кг/м}^2$), третя група — 26 пацієнтів з ожирінням I—II ступеня ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$). Нозологією, яку вивчали, була вогнищева вузлова гіперплазія ЩЗ. Застосовували загальноприйняті гістологічні та імуногістохімічні методики. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програм Excel (Microsoft) і Statistica: Package for Social Sciences v.16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Результати. У пацієнтів першої групи спостерігалася будова вузлового колоїдного і змішаного зоба (87,5 і 12,5 % спостережень відповідно). У 25 % випадків відзначено низький вміст колоїду. У 12,5 % спостережень виявлено кісти з ділянками некрозів та крововиливів. У кількох випадках зафіксовано дрібні фолікули без колоїду. У всіх спостереженнях виявлялася власна сполучнотканинна капсула. Лише в 12,5 % випадків зареєстровано різного ступеня виразності регресивні зміни у вигляді вогнищевих крововиливів і зон звапніння. При імуногістологічному дослідженні (ІГД) зразків тканини ЩЗ пацієнтів групи 1 виявлено слабку (1+) і незначну, місцями помірну (2++) експресію rIFP-1, тоді як експресію rIFP-2 — ні. Дані групи 1 у подальшому використовували як контрольні.

При ІГД тканини залози пацієнтів групи 2 виявлена переважно помірна (2++) експресія rIFP-1 за слабкої експресії в контролі. У цій групі експресію rIFP-2 у зразках тканини ЩЗ не зафіксовано. У групі 3 макроскопічно частіше спостерігався змішаний зоб (65 %), решта випадків не відрізнялися від групи контролю та другої групи. При ІГД зразків тканини ЩЗ пацієнтів цієї групи виявлено сильну, виразну (3++) експресію rIFP-1, тоді як експресію rIFP-2 у зразках тканини ЩЗ не верифіковано, як і в інших групах. При проведенні кореляційного аналізу встановлено прямо пропорційну сильну залежність між експресією rIFP-1 у тканині ЩЗ та ІМТ у пацієнтів групи 3 ($r = 0,93$, $p \leq 0,001$). На підставі проведеного дослідження доведена доцільність стратифікації до групи високого ризику за розвитком вузлових форм зоба хворих з ожирінням та надлишковою масою тіла з огляду на участь ІФР-1/rIFP-1 у патогенезі вузлової гіперплазії ЩЗ та метаболічних змін в організмі, зокрема облігатного компонента — синдрому інсулінорезистентності.

Висновки. При ІГД видалених зразків тканини ЩЗ пацієнтів із вузовими формами зоба та надмірною масою тіла або ожирінням виявлено відповідно помірну (2++) і виразну (3+++) експресію rIFP-1 при слабкій експресії в групі з нормальною масою тіла. Установлено наявність сильного кореляційного зв'язку між експресією rIFP-1 у зразках тканини ЩЗ та ІМТ у групах хворих із вузовими формами зоба та надлишковою масою тіла або ожирінням, що може свідчити про вплив ІФР-1 на розвиток гіперпластичних процесів у ЩЗ. Доросле населення України із надлишковою масою тіла та ожирінням є групою ризику щодо розвитку новоутворень ЩЗ.

Аналіз лікування «некласичних» форм первинного гіперпаратиреозу на тлі тиреоїдної патології

Ю. І. Караченцев, М. Є. Сазонов, В. М. Дубовик,
В. В. Хазієв, Л. В. Герасименко, Н. Г. Філоненко

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) характеризується поєднанням підвищеного рівня паратгормону (ПТГ) і кальцію в крові (Ca^{2+}) унаслідок патологічної трансформації в поодинокій або кількох прищитоподібних залозах (ПЩЗ). У разі нормокальціємічного варіанта ПГПТ (НПГПТ) рівень загального та іонізованого кальцію в сироватці крові досягає верхньої межі норми в поєднанні зі стійким підвищенням рівня ПТГ за відсутності очевидних причин вторинного гіперпаратиреозу (дефіцит вітаміну D, патологія печінки та нирок, синдром мальабсорбції). Точно невідомо, чи є безсимптомний варіант НПГПТ початком захворювання чи його самостійною формою. Низка досліджень свідчать про можливість тривалого доброякісного перебігу безсимптомного ПГПТ у більшості пацієнтів. Однак у деяких пацієнтів із часом відзначається прогресування захворювання з розвитком специфічної симптоматики.

Мета — оцінити динаміку та особливості виявлення безсимптомних форм первинного гіперпаратиреозу у 2000—2021 рр.

Матеріали та методи. Проаналізовано історії хвороби пацієнтів з ПГПТ, яких було прооперовано в клініці Інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України. У період з 2000 до 2021 р. на базі хірургічного відділення клініки проведено 17 599 хірургічних втручань на органах ший, з приводу ПГПТ виконано 205 (1,16 %) операцій. Із цих пацієнтів у 25 (12,2 %) новоутворення ПЩЗ виявлено випадково під час операцій з приводу захворювань ЩЗ за результатами експрес-інтраопераційного або планового гістологічного дослідження. У хворих цієї групи не було клінічних виявів ПГПТ. Вік хворих — від 22 до 69 років, середній вік — $(53,7 \pm 2,4)$ року. Жінок

було 23, чоловіків — 2. Рівень загального кальцію становив $(2,52 \pm 0,08)$ ммоль/л, мінімальний — 2,34, максимальний — 2,78, що відповідає легкій гіперкальціємії або нормокальціємії. Такий вміст може довго залишатися безсимптомним або виявлятися у вигляді неспецифічних скарг. Об'єм видалених аденом ПЩЗ становив у середньому $(1,39 \pm 0,492)$ см³, медіана — 1,750 см³, мінімальний — 0,800 см³, максимальний — 2,70 см³. Кореляційний аналіз не виявив статистично значущого зв'язку між рівнем загального кальцію в крові та об'ємом видалених аденом ПЩЗ. У 12 (48 %) хворих діагностовано лише пухлини ПЩЗ, у 13 (52 %) випадках вони виявлялися на тлі доброякісної або злоякісної патології ЩЗ, у двох випадках — на тлі папілярного раку ЩЗ. Один випадок був на тлі рецидиву дифузного токсичного зоба, у 10 (32 %) випадках пухлини ПЩЗ поєднувалися з вузловим та багатовузловим зобом, у 5 (20 %) — з фолікулярною аденомою. Показаннями для операції зазвичай були цитологічні висновки (Bethesda IV, V). Інтраопераційний експрес-аналіз у 100 % випадках підтверджений результатами планового гістологічного дослідження при мононодулярному ураженні, при доопераційному діагнозі «багатовузловий зоб» його ефективність становила від 33 до 77 %.

Висновки. При ПГПТ нормокальціємічний варіант значно ускладнює встановлення діагнозу і створює передумови для пізнього виявлення та розвитку ускладнень захворювання. Доведено доцільність застосування інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для виявлення або підтвердження підозри щодо наявності аденоми ПЩЗ, з подальшим проведенням інтраопераційної ревізії всіх зон можливої локалізації ПЩЗ.

Інформативність інтраопераційної експрес-гістологічної діагностики для визначення тактики та обсягу оперативного лікування при патології щитоподібної та прищитоподібних залоз

Ю. І. Караченцев, В. В. Хазієв, Л. В. Герасименко,
В. М. Дубовик, О. Г. Дорош, М. Є. Сазонов, Н. Г. Філоненко

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Мета — оцінити інформативність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) у виявленні онкопатології для визначення адекватного обсягу хірургічного втручання при операціях на щитоподібній (ЩЗ) та прищитоподібних залозах (ПЩЗ).

Матеріали та методи. Проаналізовано 6140 оперативних втручань з приводу вузлової патології ЩЗ (2015—2020) на базі хірургічного відділення клініки Інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України. Проводили інтраопераційне ЕГД. Застосовували кріостатні зрізи. Препарати забарвлювали за стандартною методикою гематоксиліном і еозином (термін — 8—12 хв). Дані порівнювали з результатами завершального гістологічного дослідження. Морфологічні дослідження інтраопераційного гістологічного матеріалу проводили з використанням світлового мікроскопа Carl Zeiss Axiostar PLUS (Німеччина). Розраховували основні статистичні показники ефективності інтраопераційного ЕГД щодо виявлення раку ЩЗ (чутливість, специфічність та діагностичну цінність).

Результати. Рак ЩЗ діагностовано у 1364 (22,2 %) осіб, з них у 1180 (86,5 %) діагноз підтверджено результатами інтраопераційного ЕГД. У 184 (13,5 %) хворих діагноз «рак ЩЗ» за даними ЕГД був хибно негативним, але за результатами остаточного гістологічного дослідження зафіксовано наявність злякисного процесу. Частка істинопозитивних результатів (2015—2020) становила 86,2—97,9 %, що зумовлює доцільність застосування інтраопераційного ЕГД для встановлення діагнозу злякисних новоутворень ЩЗ для виконання необхідного обсягу оперативного

втручання. Під час оцінки чутливості, специфічності, прогностичної цінності та точності методів, які дають змогу прогнозувати і стратифікувати ризики злякисності новоутворень на тлі зобних змін ЩЗ, встановлено їхнє збільшення в окремі роки: чутливості — з 88,4 до 98,7 %, специфічності — з 95,3 до 99,3 %, прогностичної цінності позитивного результату — з 79,9 до 94,4 %, точності — з 92,3 до 98,87 %, що свідчить про високу ефективність проведення інтраопераційного ЕГД щодо виявлення онкопатології та визначення адекватного обсягу хірургічного втручання при операціях на ЩЗ та ПЩЗ. Поєднання патології ПЩЗ з іншими тиреоїдними захворюваннями значно утруднює доопераційну верифікацію злякисного процесу, але точно верифікується при ЕГД (за власними даними (п'ять операцій з приводу підозри на рак ПЩЗ) рак верифіковано у 100 % випадків). Тому для вибору раціональної тактики хірургічного втручання слід використовувати інтраопераційне ЕГД.

Висновки. Аналіз основних статистичних параметрів ефективності інтраопераційного ЕГД засвідчив високий рівень специфічності, прогностичної цінності та точності використання цього методу для виявлення раку ЩЗ. Доцільним є проведення інтраопераційної ЕГД з огляду на поширення раку ЩЗ серед пацієнтів із вузловою патологією. Обсяг хірургічного втручання рекомендується визначати за результатами ЕГД. Інформативність ЕГД при патології ПЩЗ досягає 100 %, при раку ПЩЗ — дає змогу діагностувати інвазію пухлини в навколишні тканини, що поліпшує верифікацію діагнозу.

Операції, що зберігають орган, при папілярному раку щитоподібної залози категорії pT1, pT2. Переваги та недоліки

Д. М. Квітка, В. О. Паламарчук, О. А. Товкай, С. В. Земсков, О. П. Нечай

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

Мета — проаналізувати результати операцій, що зберігають орган, при папілярному раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) категорії pT1a-bN0Mx, pT2N0Mx з урахуванням специфічних ускладнень, рецидивів та впливу на якість життя.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати оперативного лікування ПРЩЗ категорії pT1a-bN0Mx, pT2N0Mx у хворих, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України в період з 2015 до 2022 р. Віддалені результати лікування та специфічні ускладнення оцінено у 178 хворих після гемітиреоїдектомії (ГТЕ) та 384 після тиреоїдектомії (ТЕ). Якість життя проаналізовано з використанням опитувальника SF-36 у 120 хворих після ТЕ і 60 після операції, що зберігає орган. Анкетування проводили безпосередньо до оперативного втручання та через 6 міс після лікування. Також оцінено потребу у замісній терапії після ГТЕ у 110 прооперованих.

Результати. Частота рецидивів ПРЩЗ у групі ТЕ становила 1 % (локорегіонарне метастазування в перші 2 роки після операції), у групі ГТЕ частота метастазування — 1,7 %, появи нових фокусів ПРЩЗ — 1,1 %. Отримані показники узгоджуються із середніми даними щодо частоти рецидивів ПРЩЗ у світовій літературі. Оцінка специфічних ускладнень виявила, що відсутність ятрогенного гіпаратиреозу у групі ГТЕ, у групі ТЕ — 21 % транзиторних порушень та 1 % перманентних. Такі показники частково

узгоджуються з даними інших авторів, які наводять значно вищі показники ятрогенного гіпаратиреозу після ТЕ. У групі ГТЕ транзиторне порушення руху голосових складок зареєстровано у 6,1 % хворих, у групі ТЕ — у 11,2 %. Стійке порушення фонації спостерігали у 1 % хворих після ТЕ. За більшістю шкал оцінки якості життя у хворих після ТЕ виявлено статистично значуще погіршення показників. За шкалою ВР (тілесний біль) відзначено мінімальне підвищення, для шкали VT (життєздатність) зміни були статистично незначущими. Після операції, що зберігає орган, зафіксовано або відсутність змін за шкалами, або статистично значуще підвищення показників у блоках PF (фізичне функціонування) та RE (рольове (емоційне) функціонування). Після ГТЕ 18 % хворих не потребували замісної терапії протягом року. Такий показник значно нижчий порівняно з даними зарубіжних авторів. Це пов'язано з принципово іншим підходом до призначення замісної терапії в країнах Європи та США.

Висновки. Виконання операцій, що зберігають орган, у вигляді ГТЕ з обов'язковою лімфодисекцією центральної групи у хворих на ПРЩЗ категорії pT1a-bN0Mx, pT2N0Mx є безпечнішим методом хірургічного лікування ПРЩЗ порівняно з тиреоїдектомією. Не виявлено суттєвої різниці за частотою рецидивів між групами ТЕ і ГТЕ. Негативний вплив хірургічного лікування на якість життя менший після операції, що зберігає орган. Замісна терапія після операції, що зберігає орган, потрібна не всім пацієнтам.

Особливості взаємозв'язку макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу

З. Г. Крушинська, В. І. Паньків, І. О. Чувікіна, І. В. Мельничук

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

Мета — вивчити статеві особливості взаємозв'язку інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Досліджуваних хворих (1186 чоловіків, 1078 жінок) розподілили на 6 груп: з ІМ без інсульту (142 чоловіки, 101 жінка), з інсультом без ІМ (53 чоловіки, 96 жінок) та з обома макросудинними ускладненнями (38 чоловіків, 13 жінок). Особливості розвитку ІМ та інсульту у хворих на ЦД 2 типу (тривалість захворювання, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), частота синдрому діабетичної стопи (СДС), діабетичної ретинопатії (ДР), діабетичної нефропатії (ДН), дисліпідемії (ДЛ), ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу судин голови та шиї (АССГШ) і нижніх кінцівок (АССНК), коморбідних злоякісних новоутворень (ЗНУ) вивчали з використанням порівняльного аналізу отриманих даних, статистичну обробку яких проводили із застосуванням програми Statistica 10.0 (StatSoft).

Результати. У чоловіків з ІМ частота виникнення інсульту супроводжувалася статистично значущим збільшенням тривалості ЦД (з $11,35 \pm 8,56$ до $15,16 \pm 9,21$ року, $p = 0,015$), випадків АГ (з 81,69 до 92,11 %, $p = 0,013$) та ЗНУ (з 4,23 до 7,89 %, $p = 0,005$), а ІМ у чоловіків з інсультом — збільшенням тривалості ЦД (з $9,85 \pm 7,28$ до $15,27 \pm 9,02$ року, $p = 0,001$), частоти АГ (з 86,79 до 92,11 %, $p = 0,007$) і ЗНУ (з 5,66 до 7,89 %, $p = 0,002$). Установлено початкові відмінності досліджуваних показників у чоловіків з інсультом з більшим індексом маси тіла (ІМТ) ($32,03 \pm 5,90$ кг/м² проти $30,05 \pm 4,90$ кг/м² у чоловіків з ІМ, $p = 0,027$) та більшою частотою ЗНУ (5,66 % проти 4,23 %, $p = 0,001$). У жінок з ІМ розвиток інсульту супроводжувався статистично значущим збільшенням частоти СДС (з 33,66

до 38,46 %, $p = 0,001$), ДР (з 57,43 до 76,92 %, $p = 0,016$), ДЛ (з 18,81 до 23,08 %, $p = 0,001$) та ЗНУ (з 3,96 до 46,15 %, $p = 0,000$), а ІМ у жінок з інсультом — збільшенням частоти СДС (з 30,21 до 38,46 %, $p = 0,003$), ДР (з 61,46 до 76,92 %, $p = 0,011$), ДЛ (з 18,75 до 23,08 %, $p = 0,001$) і ЗНУ (з 9,38 до 46,15 %, $p = 0,002$). Виявлено початкові відмінності досліджуваних показників: у жінок з ІМ більша тривалість ЦД ($15,28 \pm 9,68$) року проти $10,9 \pm 7,04$ року у жінок з інсультом, $p = 0,0004$ та частота ДН (22,77 % проти 10,42 %, $p = 0,033$), а у жінок з інсультом — більша частота ЗНУ (9,38 % проти 3,96 % у жінок з ІМ, $p = 0,012$). Установлено статистично значущі відмінності досліджуваних показників залежно від статі та макросудинних ускладнень: у хворих з ІМ: у чоловіків — більша частота СДС (61,97 % проти 33,66 % у жінок, $p = 0,000$) та ЗНУ (4,23 % проти 3,96 %, $p = 0,00004$), у жінок — більший ІМТ ($31,59 \pm 5,69$ кг/м² проти $30,05 \pm 4,9$ кг/м² у чоловіків, $p = 0,035$), рівень HbA1c ($9,37 \pm 2,07$ % проти $8,84 \pm 1,94$ %, $p = 0,045$), більша тривалість ЦД ($15,28 \pm 9,68$) року проти $11,35 \pm 8,56$ року, $p = 0,001$; у хворих з інсультом: у чоловіків — більша частота СДС (52,83 % проти 30,21 % у жінок, $p = 0,007$) і ДНП, у жінок — ЗНУ; у хворих з обома макросудинними ускладненнями: у чоловіків — більша частота ДН, ДЛ, АГ, у жінок — ДР.

Висновки. На частоту ІМ та інсульту у чоловіків має статистично значущий вплив наявність іншого макросудинного ускладнення. Інфаркт міокарда та обидва макросудинних ускладнення частіше траплялися у чоловіків, а інсульт — у жінок. Розвиток одного макросудинного ускладнення за наявності іншого супроводжувався статистично значущими змінами різних чинників у хворих обох статей (за винятком частоти ЗНУ).

Реабілітаційна терапія після хірургічного лікування жінок з доброякісними кістозно-дегенеративними змінами яєчників на тлі доброякісної патології щитоподібної залози

Б. М. Лисенко

ДНУ «Науково-практичний центр поліклінічної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

Мета — оптимізувати методи післяопераційної реабілітації пацієнток із кістозно-дегенеративними змінами яєчників (КДЗЯ) у поєднанні з доброякісною патологією щитоподібної залози (ЩЗ) для відновлення менструальної та репродуктивної функцій.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 110 жінок із КДЗЯ, яким у зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої терапії було проведено хірургічне лікування. Основну утворили 55 пацієнток, які страждали на КДЗЯ на тлі патології ЩЗ та отримували запропонований курс реабілітації в післяопераційний період, групу порівняння — 35 пацієнток із КДЗЯ і патологією ЩЗ, які в післяопераційний період не отримували додатково відновної терапії, контрольну групу — 20 жінок із КДЗЯ без патології ЩЗ, які в післяопераційний період не отримували жодної терапії. За віком, клінічним перебігом хвороби і терміном захворювання групи були порівнянні. Середня тривалість госпіталізації становила $(2,6 \pm 1,2)$ дня. Оцінку результатів лікування проводили на підставі аналізу частоти, характеру і тяжкості ускладнень, що виникли через 1 міс після операції, а також частоти відновлення менструацій та настання вагітності під час амбулаторного спостереження протягом 4—6-місячного реабілітаційного періоду.

Результати. Серед 99 (95,2 %) пацієнток із КДЗЯ трьох груп ендометріюїдні кісти виявлено у кожній другій (36,0—48,6 %) пацієнтки, кісти жовтого тіла — у кожній п'ятій (17,0—23,0 %), дермоїдні кісти — у 9,0—12,2 %, фолікулярні кісти — у 4,0—5,4 %. Розроблені схеми комплексної післяопераційної реабілітації передбачали негормональне медикаментозне лікування (неспецифічна імунокоригувальна, антиоксидантна та відновна терапія за персоніфікованою схемою) або гормональну терапію з використанням комбінованих оральних контрацептивів (монофазний комбінований

оральний контрацептив, 30 мкг етинілестрадіолу та 2 мг дієногесту протягом трьох менструальних циклів). Для лікування міжменструальних кровотеч пацієнтки обох груп отримували транексамову кислоту по 500 мг тричі на добу курсами від трьох до п'яти днів з першого дня кровомазання. Установлено, що концентрація в крові вуглеводного антигена 125 (CA-125) при пухлинах статистично значущо вище, ніж при КДЗЯ. У віддалений період (через 3 міс після лікування) рівень CA-125 статистично значущо знижувався при КДЗЯ порівняно з початковим, причому більшою мірою — у разі застосування реабілітаційних методик у хворих з патологією ЩЗ. В основній групі при дермоїдних кістах рівень онкомаркера статистично значущо зменшився до $(8,4 \pm 2,3)$ Од/мл, при ендометріюїдних кістах — вдвічі $(9,2 \pm 2,1)$ Од/мл, при фолікулярних кістах — до $(4,0 \pm 1,6)$ Од/мл, при кістах жовтого тіла — до $(5,1 \pm 1,3)$ Од/мл за 1 міс реабілітації. У пацієнток з групи порівняння зменшення рівня CA-125 відбулося лише на 6-й місяць після операції. Під час обстеження характеру реперфузії кори яєчників у пацієнток обох груп у віддалений період виявлено, що показники індексу васкуляризації, інтенсивності кровоплину, а також перфузії у пацієнток основної групи були статистично значущо вище ($p < 0,05$), ніж у групі пацієнток, де не застосовували запропонований метод реабілітації. Відновлення рівня гормонів (зниження лютеїнізуючого гормону і тестостерону) мало місце в основній групі, яка отримувала гормонально-метаболічну реабілітаційну терапію. Ефективність лікування становила в основній групі 35,1 % порівняно з 15,4 % у групі порівняння.

Висновки. Комбінована гормонально-метаболічна відновлювальна терапія, призначена в ранній післяопераційний період, зберігає репродуктивну функцію та скорочує терміни лікування при КДЗЯ.

Відновна терапія у безплідних жінок із синдромом полікістозних яєчників

О. О. Литвак

ДНУ «Науково-практичний центр поліклінічної та клінічної медицини» ДУС, Київ

Мета — поліпшити репродуктивне здоров'я жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) шляхом оптимізації схем відновної терапії після хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 112 жінок із СПКЯ, яких за тривалістю захворювання розподілили на три групи: перша ($n = 57$) — тривалість до 2 років, друга ($n = 35$) — від 2 до 5 років, третя ($n = 20$) — понад 5 років. Контрольну групу утворили 20 практично здорових жінок репродуктивного віку. У всіх жінок проведена верифікація діагнозу СПКЯ згідно з чинним вітчизняним протоколом. Оцінювали виразність процесів енергоутворення та стан прооксидантної системи в тканинах яєчників за активністю ферментів (за Нахласом, Вальтером, Зелігманом, методом Гесса, Скарпелі, Пірса), вміст стабільного метаболіту активного кисню — перекису водню (H_2O_2) і продуктів ферментативного (тромбоксан B_2 (TxB_2)) і лейкотриєн C_4 (LtC_4)) та неферментативного (дієнові кон'югати (ДК) і ліпоперекиси (LOOH)) окиснення ліпідів, НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ методом Фарбера.

Результати. Серед обстежених у 61 (54,5 %) жінки діагностовано типову (яєчникову) форму СПКЯ, у 35 (31,3 %) — поєднану (оваріально-наднирникову), у 16 (14,2 %) — центральну. Серед 91 (81,3 %) жінки з непліддям у 59 (64,8 %) зафіксовано первинне непліддя, у 32 (35,2 %) — вторинне. Тривалість непліддя становила у середньому ($3,8 \pm 0,9$) року. Аналіз рівня гонадотропних та стероїдних гормонів у жінок зі СПКЯ залежно від тривалості захворювання засвідчив сильнішу зміну вмісту гормонів: у 78 (69,6 %) осіб другої групи рівень лютеїнізуючого гормону був утричі вищим, у 34 (30,4 %) осіб першої групи — в межах норми. Концентрація фолікулостимулюючого гормону у крові 38 (34,0 %) пацієнток другої

групи була в 2,5 разу нижче, у 74 (66,0 %) першої групи — в межах норми. Патоморфологічні дослідження засвідчили, що одним з важливих механізмів, які спричиняють клінічну симптоматику недостатності яєчників у таких хворих, є розвиток циркуляторної і тканинної гіпоксії. Зі збільшенням терміну захворювання різко зменшуються енергоресурси клітинних елементів яєчників хворих на СПКЯ. Морфологічні ознаки апоптозу в тканині яєчників хворих на СПКЯ з невеликим терміном захворювання свідчили про наявність функціональних резервів як клітин, так і органа в цілому. Зіставлення результатів клінічних, параклінічних та морфологічних досліджень дало змогу виділити ознаки синдрому залежно від тривалості захворювання, які відображували компенсаторно-приспосувальні реакції організму в першій групі, в другій — певну стабілізацію патологічного процесу, в третій — виснаження компенсаторних механізмів і розвиток незворотних змін в яєчниках.

Висновки. Зі збільшенням тривалості СПКЯ посилюється оксидантний стрес. У разі тривалості захворювання до 2 років найураженішою є оболонка при збереженні потенціалу коркової речовини, у разі тривалості СПКЯ 2—5 років більше пошкоджується коркова речовина, що знижує функціональну активність яєчників, при тривалішому перебігу СПКЯ розвиваються глибокі патологічні зміни різних структур яєчників. За тривалості СПКЯ до 2 років можна обмежитися операцією в обсязі декапсуляції, за тривалості понад 5 років обґрунтованою є клиноподібна резекція з видаленням 2/3 яєчників. У відновній терапії та лікуванні пацієнток зі СПКЯ слід використовувати препарати з антиоксидантною активністю і здатністю до інактивації вільних радикалів та стабілізації клітинних мембран.

Ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози як предиктори місцевого метастазування

П. О. Ліщинський, О. А. Товкай, В. О. Паламарчук, С. В. Земсков, В. В. Куц

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

Мета — визначити ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, які можуть бути предикторами місцевого метастазування.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне моноцентрове дослідження із залученням 301 пацієнта, прооперованого в період із січня 2018 р. до грудня 2020 р. з приводу папілярного раку щитоподібної залози з низьким ризиком рецидиву в обсязі: тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія, центральна лімфодисекція шиї. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 117 пацієнтів з метастазами за результатами патогістологічного дослідження і контрольну — 184 хворих без метастазів. Ураховували такі ультразвукові ознаки пухлини: субкапсулярне розташування, розмір, нерівність меж, нечіткість меж, фіброзні зміни, наявність кальцифікації, кістоподібної дегенерації, неоднорідна ехоструктура.

Результати. Такі ультразвукові ознаки папілярного раку щитоподібної залози, як субкапсулярне розташування та наявність кальцифікатів, мали зв'язок з наявністю регіонарних метастазів ($p < 0,01$). Статистично значущу різницю за частотою папілярного раку щитоподібної залози виявлено для

наявності ультразвукової ознаки «нечіткість меж» ($p < 0,05$). Такі ознаки, як «нерівність меж», «кістоподібна дегенерація», «фіброзні зміни» та «неоднорідна ехоструктура» пухлини за даними ультразвукового дослідження, не мали зв'язку з регіонарним метастазуванням папілярного раку щитоподібної залози. Також виявлено зв'язок розміру пухлини папілярного раку щитоподібної залози з наявністю метастазів. Для перевірки останньої гіпотези проведено ROC-аналіз. Величина площі під кривою (AUC), визначена методом DeLong, становила 0,740 (95 % довірчий інтервал 0,684—0,795), що відповідає середній якості тесту. Коефіцієнт Юдена — 0,4051. При обиранні точки відсікання ≥ 10 мм забезпечується чутливість тесту 0,829 (82,9 %) при специфічності 0,576 (57,6 %).

Висновки. Кальцифікація, субкапсулярне розташування, нечіткість контурів та розмір пухлини понад 1,0 см можуть бути незалежними предикторами метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Такі ознаки, як нерівні контури, кістоподібна дегенерація, фіброзні зміни, неоднорідність ехоструктури пухлини, не можна використовувати для прогнозування метастазування.

До класифікації медулярного раку щитоподібної залози

С. Й. Рибаків

Пенсіонер, США

Медулярний рак щитоподібної залози (ЩЗ) посідає третє місце в структурі тиреоїдної онкопатології (після папілярного та фолікулярного раку), але перевищує їх за агресивністю. На його частку припадає 5—10 % серед злоякісних пухлин ЩЗ. Захворюваність на цю форму раку в світі становить 0,10—0,72 випадків на 100 тис. населення щорічно. Сучасна класифікація медулярного раку ЩЗ передбачає розподіл цих пухлин на два підтипи — спорадичні та спадкові. До першого належать 70—75 % пухлин, до другого — 25—30 %. Такий підхід визначає лише патогенетичне походження пухлин, тоді як їхні клінічні характеристики, тактика і результати лікування залишаються поза увагою. Зроблена спроба побудувати детальнішу класифікацію медулярного раку ЩЗ, щоб уникнути зазначених недоліків. Запропонований варіант фактично є першим такого типу, тому не позбавлений певних недоліків.

Класифікація медулярного раку щитоподібної залози:

1. За патогенезом
 - 1.1. Спорадичний
 - 1.2. Спадковий
 - 1.2.1. У складі синдрому МЕН-2А
 - 1.2.2. У складі синдрому МЕН-2В
 - 1.2.3. Родинний (сімейний)
2. За клінічними ознаками
 - 2.1. Потенційний рак
 - 2.2. Окулярний (доклінічний)
 - 2.3. Маніфестний
 - 2.4. Інциденталомом
3. За поширеністю
 - 3.1. Локалізований у межах залози
 - 3.2. Локально поширений

- 3.3. Широко поширений
4. За результатами лікування
 - 4.1. Радикально вилікований
 - 4.2. Клінічно вилікований
 - 4.3. Персистенція захворювання
 - 4.4. Рецидив

Субпідрозділ 1.2. доцільно розділити на три частини, оскільки вони відрізняються за складом супутньої патології. Виділення субпідрозділу потенційний рак (2.1) зумовлено тим, що у частини хворих зі спадковими формами за наявності певних мутацій гена RET на момент огляду хворого лікарем раку може ще не бути, але він безумовно виникне.

Окулярний рак (2.2) — це в більшості випадків пухлини розміром < 1 см, без клініко-інструментальних ознак, але з підвищеним рівнем кальцитоніну. Маніфестним (2.3) вважають рак з клінічними ознаками та позитивними результатами інструментального обстеження. Частина пухлин є спочатку інциденталомом (2.4).

У підрозділі 3 під локально поширеним раком (3.2) слід розуміти наявність пухлини з регіонарними метастазами, під широко поширеним (3.3) — наявність пухлини з віддаленими метастазами. У підрозділі 4 поняття радикально вилікований рак (4.1) означає випадки, коли після лікування у хворого відсутні ознаки пухлини за даними обстеження та нормальний рівень кальцитоніну. Клінічно вилікованим (4.2) вважається хворий без ознак наявності пухлинної тканини в організмі, але з підвищеним рівнем кальцитоніну. Субпідрозділи 4.3 і 4.4 пояснень не потребують.

Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі

Л. М. Семенюк¹, Л. С. Чернуха¹, А. О. Белебеєва¹, О. І. Крижановська²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ

² КНП «Київський пологовий будинок № 5», Київ

Відновлення здатності до безпечного настання та прогресування вагітності у жінок із втратами вагітності в анамнезі — завдання, яке є першочерговим, оскільки саме на перші тижні вагітності припадає основна частина гестаційних невдач. Останніми роками велику увагу приділяють порушенням репродуктивного здоров'я жінок зі зниженим рівнем андрогенів, що впливає на здатність фолікулів до повноцінного дозрівання та овуляції. Низький рівень тестостерону через недостатність функціонального стану яєчників і/або надниркових залоз зазвичай призводить до порушення темпу росту фолікулів на ранніх стадіях росту. Наслідком цього є так званий фенотип низького функціонального резерву яєчників, який характеризується низькою гранульозною клітинною масою, низьким рівнем естрадіолу при функціонально достатньому рівні фолікулостимулювального гормону та низькому показнику лютеїнізуючого гормону. Вивчення генетичних поліморфізмів у жінок зі зниженим функціональним резервом яєчників і невдалим екстракорпоральним заплідненням дало змогу виявити зв'язок між збільшеним вмістом гомоцистеїну з наявністю гіпоандрогенізму та мутаціями гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Мета — оптимізувати прегравідарну підготовку жінок із гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи. На етапі підготовки до вагітності обстежено 69 жінок із ранніми втратами вагітності в анамнезі та біохімічно діагностованим гіпо-

андрогенізмом (основна група). Контрольну групу утворили 30 здорових жінок. Окрім визначення рівня статевих стероїдів та пептидних гормонів гіпофіза, досліджували концентрацію вітаміну D і генетичні дефекти ферментів фолатного циклу MTHFR. Метод дослідження — полімеразна ланцюгова реакція.

Результати. У жінок з гіпоандрогенізмом виявлено кореляцію між рівнями лютеїнізуючого гормону та естрадіолу ($r=0,67$) і між рівнями фолікулостимулювального гормону та естрадіолу ($r=0,64$). Це свідчить про наявність функціонального гіпогонадізму у жінок із гіпоандрогенізмом. У 56 (81,1 %) жінок основної групи виявлено підвищення рівня гомоцистеїну — 10,13 [8,5; 13,3] $\mu\text{моль/л}$, у 32 (46,4 %) — мутацію MTHFR 677 C>T — гомозигота TT. У цих жінок рівень вітаміну D свідчив про дефіцит (16,8 [11,3; 19,5] нмоль/л), тоді як загалом у групі цей показник відповідав недостатньому вмісту (62,16 [52,8; 73,3] нмоль/л). Установлено сильний обернено пропорційний зв'язок між рівнями вітаміну D та гомоцистеїну в носіїв мутації MTHFR TT ($r=-0,357$; $p<0,01$).

Висновки. У жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми гестаційними втратами мають місце функціональний гіпогонадізм та схильність до гіпергомоцистеїнемії. До стандартної схеми прегравідарної підготовки таких пацієнток слід додати визначення фолатно-метіонінового поліморфізму, дослідження рівня вітаміну D, консультацію гематолога та імунолога за потреби. Догравідарна терапія має бути персоніфікованою.

Місцеве лікування гнійних ран і трофічних виразок сорбентом гентаксан на тлі цукрового діабету

Р. І. Сидорчук, Л. П. Сидорчук, О. Й. Хомко, П. В. Кифяк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Місцеве лікування інфікованих та некротичних ран є вкрай складним завданням, особливо у разі обтяження загального стану хворих дисметаболічними порушеннями, зокрема на тлі цукрового діабету (ЦД), порушення гемоциркуляції, дії інших чинників, що пригнічують регенеративні та репаративні процеси і спричиняють розвиток інфекції.

Мета — дослідити практичну цінність та доцільність застосування методу місцевого лікування гнійних ран і трофічних виразок за допомогою аплікаційного сорбенту Гентаксан (ТОВ «Фармацевтична компанія „ФарКоС“», Україна).

Матеріали та методи. Дослідну групу утворили 20 хворих (середній вік — $(64,15 \pm 12,79)$ року) з гнійними ранами і трофічними виразками у фазі ексудації на тлі ЦД. Етіологічними чинниками ураження були посттромбофлебітичний синдром — у 5 (25,0%) хворих, облітерувальний атеросклероз — у 3 (15,0%), ЦД — у 12 (60,0%). Для місцевого лікування ран і трофічних виразок застосовували аплікаційний сорбент — препарат Гентаксан, який є комбінованим антимікробним препаратом пролонгованої дії для місцевого застосування, що містить гентаміцину сульфат, кремнійорганічний сорбент поліметилсилоксан (метоксан) і координаційну сполуку цинку з триптофаном. Контрольну групу утворили 50 хворих (середній вік — $(65,10 \pm 8,89)$ року), у яких для лікування ран і трофічних виразок (у фазі ексудації) застосовували розчини антисептиків (0,02% розчин декасану, розчин димексиду). Етіологічними чинниками ураження були посттромбофлебітичний синдром — у 3 (6,0%) хворих, облітерувальний атеросклероз — у 6 (12,0%), ЦД — у 41 (82,0%). Загальне лікування в контрольній групі було аналогічним.

Результати. Результати лікування ран оцінювали за клінічною ефективністю місцевого застосування

препаратів за такими критеріями: термін очищення ран, появи грануляцій та епітелізації, візуальна оцінка стану рани, оцінка болю хворим, тривалість лікування хворого в стаціонарі. У контрольній групі грануляційна тканина розвивалася в середньому на $(5,72 \pm 0,31)$ добу. Очищення рани відбувалося в середньому на $(5,03 \pm 0,37)$ добу, зменшення розміру рани за добу при вимірюванні стерильною сантиметровою стрічкою становило у середньому $(0,92 \pm 0,06)$ см. Середній термін перебування хворих у стаціонарі становив $(33,30 \pm 0,51)$ доби. При лікуванні Гентаксаном грануляційна тканина розвивалася в середньому на $(4,12 \pm 0,15)$ добу, що було статистично значущо швидше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Очищення рани відбувалося в середньому на $(3,43 \pm 0,44)$ добу, зменшення розміру рани за добу на $(1,3 \pm 0,09)$ см. Це сприяло зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі до $(21,51 \pm 0,53)$ доби. У разі застосування досліджуваного препарату упродовж перших 10 днів лікування повторної операції (некректомії) потребували лише 2 (10,0%) хворих, тоді як у контрольній групі — 12 (24,0%) (з них 3 (6,0%) потребували ампутації, 9 (18,0%) — некректомії). Використання Гентаксану дало змогу зменшити тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні на $(35,4 \pm 0,5)\%$ ($p < 0,05$).

Висновки. Місцеве лікування гнійних ран і трофічних виразок ран аплікаційним сорбентом Гентаксан сприяє зменшенню запальних явищ, пришвидшенню очищення ран від некротичних тканин (на 32,01%) та розвитку грануляцій (на 27,97%), запобігає вторинній альтерації тканин. Лікування гнійних ран сорбентом Гентаксан пришвидшує їхнє загоєння, що зменшує тривалість перебування в умовах стаціонару на $(35,40 \pm 0,5)\%$.

Стан клітинної ланки імунітету при синдромі діабетичної стопи

Р. І. Сидорчук, Л. П. Сидорчук, О. Й. Хомко, П. В. Кифяк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Синдром діабетичної стопи (СДС) є важливою проблемою сучасної хірургії, як у медичному, так і в соціально-економічному аспекті. У США і країнах Західної Європи близько 10 % випадків госпіталізації у хірургічні стаціонари припадає на частку хворих із СДС, а щорічний економічний збиток від них становить 9—10 млрд доларів США. Зазвичай у таких хворих спостерігається обтяження загального стану за рахунок порушень гемоциркуляції, дії інших чинників, що пригнічують регенеративні та репаративні процеси, спричиняють розвиток інфекції та її транслокації, зокрема з кишечника. Окремі аспекти патогенезу СДС, зокрема імунну відповідь, недостатньо вивчено.

Мета — встановити порушення клітинної ланки імунітету у хворих на СДС.

Матеріали та методи. Клінічний матеріал склали 27 хворих із СДС та 14 практично здорових осіб (контрольна група) відповідного віку та статі. Під час виконання дослідження дотримувалися загальноприйнятих світових та вітчизняних норм біоетики. Визначення кількості загального пулу Т- і В-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів проводили методом непрямой імунофлюоресценції з використанням панелі моноклональних антитіл CD3, CD4, CD8, CD22. Нормальність розподілу отриманих вихідних даних перевіряли за тестом Колмогорова-Смирнова.

Результати. Клітинні імунні реакції імунітету реагують за рахунок популяцій Т-лімфоцитів і забезпечують зменшення кількості змінених власних клітин хворого (пухлинних, мутантних, чужорідних, інфікованих різноманітними внутрішньоклітинними інфекційними збудниками). У хворих із СДС формується тенденція до зростання на 28,70 % абсолютної

кількості загального пулу Т-лімфоцитів, але знижується відносна їхня кількість на 16,50 %. Зростання абсолютної кількості загального пулу Т-лімфоцитів зумовлене збільшенням абсолютної кількості Т-хелперів/індукторів на 13,70 %, Т-супресорів/цитолітичних лімфоцитів — на 15,58 %. Зниження відносної кількості TCD3⁺-лімфоцитів спричинене зниженням відносної кількості TCD4-лімфоцитів + на 9,25 % при зростанні кількості TCD8⁺-лімфоцитів на 23,91 %. Зміни відносної кількості Т-лімфоцитів та їхніх імунорегуляторних субпопуляцій можуть спричинити зниження процесів розпізнання та погіршення автономної саморегуляції системного імунітету. Однак це легкі (перший ступінь імунних порушень) зміни у Т-системі імунітету, які не потребують використання імунотропних препаратів для коригування змін. Такі зміни потребують проведення лише постійного моніторингу динаміки клітинної ланки системного імунітету. Таким чином, у хворих на гнійно-некротичні процеси м'яких тканин при СДС формується перший (у 62,5 % випадків) та другий (у 37,5 %) ступінь порушень клітинної ланки системного імунітету. Такі досить невиразні зміни клітинної імунної відповіді пов'язані, ймовірно, з тим, що збудниками гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при СДС є умовно патогенні бактерії, локалізовані у позаклітинних просторах, проти яких формується переважно гуморальна імунна відповідь на відміну від імунної відповіді на внутрішньоклітинні збудники, що забезпечується клітинною ланкою імунітету.

Висновки. У хворих із СДС формуються відносно незначні (I—II ступінь) порушення клітинної ланки імунітету, які у більшості (62,5 %) хворих не потребують спеціальної корекції.

Зв'язок між виникненням післяопераційного гіпопаратиреозу і типами розташування прищитоподібних залоз

В. Д. Скрипко, А. Я. Пасько, В. В. Бойко, Ю. В. Скрипко

Івано-Франківський національний медичний університет
КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», Івано-Франківськ

Мета — поліпшити якість профілактики і лікування післяопераційного гіпопаратиреозу у хворих після операцій на щитоподібній залозі (ЩЗ) шляхом вивчення типів розташування прищитоподібних залоз (ПЩЗ) та розробки алгоритму інтраопераційної оцінки їхньої життєздатності.

Матеріали та методи. Вивчено результати 130 оперативних втручань на ЩЗ, проведених у хірургічному відділенні Прикарпатського клінічного онкологічного центру та хірургічному відділенні медичного центру «Медатлант» (м. Івано-Франківськ) у 2018—2022 рр. Усі хворі на доопераційному етапі обстежені для заперечення гіпопаратиреозу (ГПТ). Їм проводили визначення рівня загального та іонізованого кальцію, паратгормону, вітаміну D і магнію. У дослідження залучали хворих з нормальними показниками.

Результати. Гемітиреоїдектомія виконана 64 (49,2 %, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 40,4—58,1) пацієнтам, тиреоїдектомія — 30 (23,1 %, 95 % ДІ 16,1—31,3), тиреоїдектомія з центральною і периферичною лімфодисекцією — 36 (27,7 %, 95 % ДІ 20,2—36,2). Під час оперативних втручань вдалося ідентифікувати в середньому 3 ПЩЗ в одного пацієнта. За основу взято класифікацію позиційного взаємозв'язку між ПЩЗ і ЩЗ та особливостей кровопостачання ПЩЗ за Qiuxia Cui та співавт. Згідно з цією класифікацією тип А (безпечний) визначають, якщо ПЩЗ не приєднана до ЩЗ, з адекватним незалежним кровопостачанням, не змінює кольору після тиреоїдектомії, але існує великий ризик пошкодження при лімфодисекції, тип В₁ — якщо ПЩЗ прикріплена до поверхні капсули ЩЗ, має достатнє власне кровопостачання і незначне — із ЩЗ, не змінює кольору після тиреоїдектомії, тип В₂ — якщо ПЩЗ частково або повністю занурена в ЩЗ, але знаходиться за межами її природної капсули, кровопостачання — частково з ЩЗ, після видалення ЩЗ змінює колір, тип В₃ — якщо кровопостачання ПЩЗ відбувається переважно

з ЩЗ, ПЩЗ розташована за межами щитоподібної капсули, важко зберегти на місці, тип С (тип ризику, тип імплантату) — у разі інтратиреоїдного розташування, кровопостачання забезпечується судинною системою від ЩЗ, ПЩЗ часто вкрита капсулою ЩЗ і неминуче видаляється разом із ЩЗ. Після обстеження ЩЗ *in vitro* слід проводити її автотрансплантацію після попереднього патогістологічного підтвердження.

Найчастіше траплявся тип В₁ — у 157 із 335 ідентифікованих ПЩЗ (46,9 %, 95 % ДІ 41,4—52,4), друге і третє місце посідали типи В₂ та А — відповідно 83 (24,8 %, 95,5 % ДІ 20,2—29,8) та 64 (19,1 %, 95 % ДІ 15,0—23,7) випадки, досить рідко виявляли тип С та В₃ — відповідно у 20 (6,0 %, 95 % ДІ 3,7—9,1) та 11 (3,3 %, 95 % ДІ 1,7—5,8) хворих. Серед прооперованих 130 хворих транзиторийний післяопераційний ГПТ діагностовано у 56 (43,1 %, 95 % ДІ 34,4—52,0) хворих, постійний ГПТ — у 12 (9,2 %, 95 % ДІ 4,9—15,6). У 62 (47,7 %, 95 % ДІ 38,9—56,6) пацієнтів не діагностовано ознак ГПТ. Виявлено, що тип А статистично значущо частіше спостерігався у хворих без ознак ГПТ та з його транзиторийною формою порівняно з пацієнтами з постійним ГПТ, тип В₁ — у хворих без ознак ГПТ порівняно з пацієнтами з транзиторийним і постійним ГПТ, а тип В₂ — у хворих з транзиторийним і постійним ГПТ порівняно з пацієнтами без ГПТ, тип В₃ і С — найчастіше у хворих з постійним ГПТ.

Висновки. Типи А і В₁ рідко травмуються під час операцій на ЩЗ, тоді як ПЩЗ з розташуванням за типом В₂, В₃ і С практично в усіх випадках пошкоджуються або ішемізуються певною мірою, тому типи В₂, В₃ і С можна вважати чинниками ризику розвитку післяопераційного ГПТ, оскільки при типі В₂ ПЩЗ виділити без пошкодження технічно складно, а при типах В₃ і С взагалі неможливо зберегти. Визначення типу ПЩЗ та оцінка їхньої життєздатності має важливе значення для вирішення питання щодо збереження ПЩЗ на місці чи їхньої автотрансплантації.

Оптимізація комплексної діагностики та вибір лікувальної тактики при фолікулярних неоплазіях щитоподібної залози

В. Д. Скрипко, О. Б. Загарук, В. В. Бойко, А. Я. Пасько, Ю. В. Скрипко

*Івано-Франківський національний медичний університет
КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», Івано-Франківськ*

Проблема діагностики та лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) залишається актуальною у сучасній медицині. Попри успіхи цитологічної діагностики новоутворень ЩЗ, існують невирішені питання, пов'язані з діагностикою фолікулярних неоплазій, які вважають «сірою зоною» цитологічної діагностики. Ризик злоякісності при цитологічному висновку «фолікулярна неоплазія» (Bethesda-4) становить 15—30 %. Лише за наявності чіткої цитологічної ознаки малігнізації — внутрішньоядерних інвагінацій можна установити цитологічний діагноз фолікулярного раку в пунктатах. За відсутності стандартних морфологічних ознак малігнізації важко провести точну диференційну цитологічну діагностику між фолікулярними аденомами та карциномами. У цих випадках «арбітром» може бути лише гістологічне дослідження пухлин, яке дає змогу виявити ознаки інвазії та метастазування пухлин.

Мета — систематизувати методи доопераційної діагностики та опрацювати комплекс операцій, що зберігають орган, у хворих з фолікулярними неоплазіями ЩЗ.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження та лікування 749 пацієнтів, які звернулися за допомогою до Прикарпатського клінічного онкологічного центру в 2017—2021 рр. Серед пацієнтів переважали жінки — 607 (81,1 %). Середній вік пацієнтів становив 51,3 (45,6—59,1) року. Під час обстеження враховували скарги пацієнтів, результати ультразвукового дослідження ЩЗ та лімфатичних вузлів ший та вміст гормонів ЩЗ у сироватці крові. Усім пацієнтам проведено тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію клінічно значущих утворень ЩЗ. Причинами захворювань були: вузловий колоїдний зоб — у 566 (75,5 %) хворих, вузловий аденоматозний зоб з фолікулярною неоплазією — у 72 (9,6 %), папілярна карцинома — у 54 (7,2 %), підозра на папілярну карциному — у 17 (2,2 %), медулярна карцинома — у 12 (1,6 %), анапластичний рак — у 6 (0,8 %), інші пухлини — у 22 (2,9 %). Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використан-

ням стандартного пакета програм «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft, США).

Результати. Проведено хірургічне втручання 66 (91,6 %) пацієнтам з аденоматозним вузловим зобом з фолікулярною неоплазією, 6 (8,3 %) хворих відмовилися від оперативного лікування. У 47 (71,2 %) хворих констатовано еутиреоз, у 12 (18,1 %) — гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту, у 7 (10,6 %) — гіпертиреоз. Гемітиреоїдектомія виконана у 28 (42,4 %) пацієнтів, тиреоїдектомія — у 16 (24,2 %), субтотальна резекція частки — у 19 (28,7 %), резекція частки — у 9 (13,6 %). У післяопераційний період за результатами патогістологічного дослідження фолікулярну карциному виявлено в 17 (25,7 %) пацієнтів, карциному з клітин Гюртле (В-клітин) — у 2 (3,0 %), з них 11 (68,0 %) хворим раніше проведено тиреоїдектомію з приводу багатовузлового колоїдного зоба і фолікулярної неоплазії, 8 (42,0 %) — субтотальну резекцію частки на тлі фолікулярної неоплазії. Лімфодисекцію центральної клітковини як доповнення тиреоїдектомії виконано 6 (31,0 %) пацієнтам. Метастатичне ураження центральної клітковини за даними патогістологічного дослідження виявлено в 1 (5,2 %) випадку. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Усі пацієнти виписані в задовільному стані. Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі становила 5 днів.

Висновки. Основним методом доопераційної діагностики фолікулярних неоплазій є тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія з подальшим цитологічним дослідженням. За наявності фолікулярної неоплазії на тлі багатовузлового зоба доцільним є проведення тиреоїдектомії, в усіх інших випадках на першому етапі оперативного втручання слід віддавати перевагу операціям, які зберігають орган, що поліпшує якість життя. Вибір обсягу кінцевого хірургічного втручання залежить від планового патогістологічного висновку. У разі відмови пацієнта з фолікулярною неоплазією від оперативного втручання необхідне тривале спостереження у лікаря-онкохірурга.

Профілактика кровотечі з лінії стаплерного шва після лапароскопічної рукавної резекції шлунка у пацієнтів з морбідним ожирінням

І. М. Тодуров, О. О. Калашніков, С. В. Косюхно, О. В. Перехрестенко, О. І. Плегуца

ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

Численні метааналізи і рандомізовані клінічні дослідження довели переваги бариатричної хірургії над консервативними методами лікування ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних порушень. Лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ) нині є найчастіше виконуваною бариатричною операцією в світі. Попри позитивний результат після операції (зниження надлишкової маси тіла і компенсація супутньої ожирінню патології), як і інші оперативні втручання, вона має низку ускладнень. Одним із найсерйозніших ускладнень у післяопераційний період є кровотеча із лінії стаплерного шва. За даними різних авторів, частота цього ускладнення становить близько 3 %.

Мета — оцінити ефективність використання касет Tri-Staple Technology з покриттям із полігліколіду для профілактики кровотечі з лінії стаплерного шва після ЛРРШ у пацієнтів з морбідним ожирінням.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 79 пацієнтів із морбідним ожирінням, яким виконана ЛРРШ. Пацієнтів розподілили на дві групи. У першу групу залучено 42 пацієнти, у яких лінія стаплерного шва перитонізувалася, у другу — 37 пацієнтів, у яких використовували фіолетові касети Tri-Staple Technology з покриттям із полігліколіду. Вік пацієнтів першої групи становив від 20 до 64 років (середній вік — $(36,6 \pm 11,4)$ року), другої групи — від 24 до 67 років (середній вік $(46,6 \pm 10,4)$ року).

Кількість чоловіків та жінок у першій групі — 20 та 22, у другій — відповідно 25 і 12 ($\chi^2 = 3,19$; $p = 0,07$). Середнє значення індексу маси тіла в першій групі — $(46,6 \pm 6,3)$ кг/м² (від 40 до 69,5 кг/м²), у другій — $(52,9 \pm 10,8)$ кг/м² (від 38,5 до 78,2 кг/м²). Обидві групи були порівнянні за віком, співвідношенням статей та індексом маси тіла ($p > 0,05$).

Результати. Середня тривалість операції в першій групі становила $(133,6 \pm 10,1)$ хв, у другій — $(112,9 \pm 19,4)$ хв ($t = 6,03$; $p = 0,001$). Інтраопераційно візуальна кровоточивість з лінії стаплерного шва зафіксована у 33 (78,6 %) пацієнтів першої групи та 2 (5,4 %) другої групи ($\chi^2 = 42,7$; $p = 0,001$). Випадків додаткової зупинки кровотечі з використанням біполярної коагуляції або кліпуванням судини у першій групі — 19 (45,2 %), у другій групі їх не було ($\chi^2 = 22,04$; $p = 0,001$). У першій групі у 2 (4,7 %) пацієнтів виконане повторне оперативне втручання з приводу внутрішньочеревної кровотечі. У другій групі повторних оперативних втручань не було. Летальних наслідків не було.

Висновки. Перитонізація стаплерного шва статистично значущо збільшує тривалість операції. Використання фіолетових касет Tri-Staple Technology з покриттям із полігліколіду статистично значущо знижує ризик виникнення кровотечі з лінії стаплерного шва після ЛРРШ в осіб з морбідним ожирінням.

Однопортова хірургія у лікуванні хворих на асоційовані з ожирінням порушення вуглеводного обміну

І. М. Тодуров, С. В. Косюхно, О. В. Перехрестенко, О. О. Калашніков, О. І. Плегуца

ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

З огляду на дані міжнародних рандомізованих контрольованих досліджень та збільшення доказів того, що баріатричні/метаболичні операції сприяють досягненню ремісії цукрового діабету (ЦД) 2 типу та корекції всіх складових метаболічного синдрому, сучасні алгоритми надання допомоги хворим в Україні ґрунтуються переважно на консервативному лікуванні, а за відсутності ефекту — на збільшенні дози антидіабетичних препаратів. Хірургічне лікування зарекомендувало себе як найдієвіший спосіб лікування асоційованого з ожирінням ЦД 2 типу, згідно з даними досліджень із достатньою доказовою базою. Впровадження протоколів посиленого відновлення після хірургії (Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)) в клінічну практику, а саме у метаболічну хірургію, зумовило необхідність вивчення обґрунтованості застосування однопортової хірургії у лікуванні ЦД 2 типу, асоційованого з ожирінням, та її результатів.

Мета — поліпшити результати лікування хворих на асоційовані з ожирінням порушення вуглеводного обміну шляхом впровадження в клінічну практику однопортової хірургії.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 15 пацієнтів (4 чоловіків та 11 жінок) з асоційованим з ожирінням порушенням вуглеводного обміну, яким у період з 2019 до 2022 р. виконано метаболічні оперативні втручання в обсязі однопортової лапароскопічної рукавної резекції шлунка. Середній вік хворих становив $(36,9 \pm 12,2)$ року. Середній рівень глікемії до операції — $(6,6 \pm 0,9)$ ммоль/л, С-пептиду — $(3,9 \pm 1,5)$ нг/мл, глікованого гемогло-

біну — $(6,1 \pm 0,4)$ %, значення індексу HOMA-IR — $(5,9 \pm 0,9)$. До операції маса тіла становила у середньому $(96,6 \pm 16,0)$ кг (від 80 до 128 кг), надлишок маси тіла — $(37,2 \pm 13,2)$ кг (від 25,7 до 64,8 кг), індекс маси тіла — $(33,9 \pm 4,5)$ кг/м² (від 30,1 до 44 кг/м²). Ожиріння I ступеня мали 11 (73,4 %) пацієнтів, ожиріння II ступеня — 2 (13,3 %), морбідне ожиріння — 2 (13,3 %).

Результати. Уперше виявлений ЦД 2 типу діагностовано у 2 пацієнтів (13,3 % від усіх пацієнтів із асоційованим з ожирінням порушенням вуглеводного обміну). У 13 (86,7 %) пацієнтів діагностовано переддіабет з рівнем глікованого гемоглобіну $(6,0 \pm 0,3)$ %. Через 1 рік результати лікування оцінено у 14 (93,3 %) пацієнтів, через 2 роки — у 12 (80,0 %) пацієнтів, через 3 роки — у 11 (73,3 %). Нормалізацію вуглеводного обміну відзначено в усіх пацієнтів з періодом спостереження до трьох років. У жодного пацієнта не зареєстровано клінічно і лабораторно значущої гіпоглікемії та ускладнень з боку рани. Ускладнень та летальних наслідків не було. Середня тривалість оперативного втручання становила $(127,3 \pm 19,8)$ хв (від 100 до 170 хв).

Висновки. Установлено високу ефективність однопортової хірургії у лікуванні пацієнтів з асоційованим з ожирінням порушенням вуглеводного обміну. Однопортова метаболічна хірургія показана для використання в клінічній практиці для поліпшення результатів лікування за умови дотримання критеріїв відбору пацієнтів, підготовленості хірургічної команди та належної матеріально-технічної бази клініки.

Консервативне лікування наслідків автоімунної ендокринної орбітопатії у неактивній фазі

О. Е. Третяк, Л. О. Булавінцева

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

Ендокринна орбітопатія (ЕО), або орбітопатія Грейвса, — автоімунне захворювання, яке характеризується ураженням екстраокулярних м'язів і адипогенезом в орбіті та має дві фази: активну (запальну) і хронічну (фіброзну). Це основний екстратиреоїдний вияв хвороби Грейвса, але може спостерігатися у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом та еутиреоїдним статусом. Оскільки ЕО трапляється в молодих осіб працездатного віку і може призвести до зміни зовнішнього вигляду, неможливості виконувати звичну роботу, соціальної дезадаптації, оптимізація сучасних методів лікування цієї патології із застосуванням персоналізованого підходу до пацієнта є актуальною проблемою офтальмології, ендокринології, щелепно-лицевої хірургії. Вибір методу лікування пацієнта з автоімунною ЕО залежить від ступеня активності процесу. У неактивній фазі проводять усунення клінічно значущих остаточних явищ (диплопія, ретракція повік унаслідок ураження м'язів орбіти, екзофтальм, що супроводжується незакриттям очної щілини), якщо зміни становлять естетичну проблему. Метою лікування на цьому етапі є запобігання наслідкам постзапальних змін або підвищення якості життя за рахунок усунення небажаних змін зовнішності.

Мета — оцінити ефективність введення препаратів у леватор верхньої повіки для лікування ретракції у пацієнтів з ЕО в неактивній фазі.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 29 пацієнтів (25 жінок і 4 чоловіків) віком від 21 до 59 років. Проводили лабораторні (визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і антитіл до рецептора ТТГ), інструментальні (комп'ютерна томографія орбіт для вимірювання щільності очних м'язів) дослідження, екзофтальмометрію, вимірювання ширини очної щілини.

Результати. Проаналізовано результати дворічного спостереження та лікування 29 пацієнтів зі стійкою ретракцією. Останню визначали як відсутність змін упродовж місяця після закінчення курсу лікування глюкокортикостероїдами (ГКС). Усі пацієнти спостерігалися в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України з приводу автоімунної орбітопатії та отримували лікування під час активної фази відповідно до ступеня тяжкості. Загалом 25 пацієнтів потребували пульс-терапії ГКС (в 11 випадках курсова доза становила 4,5 г, у 14—8 г) упродовж 2—6 міс, 4 пацієнти з легким перебігом захворювання отримували ГКС місцево. Після підтвердження ремісії клінічно (оцінка активності), лабораторно (нормальний рівень титру антитіл до рецептора ТТГ) та інструментально (відсутність ознак набряку очних м'язів за даними комп'ютерної томографії орбіт), тобто підтвердження неактивної фази захворювання, для подовження леватора верхніх повік 26 пацієнтам місцево вводили дипроспан, 3 — гіалуронову кислоту. Результати лікування оцінено як одужання у 18 пацієнтів. Зареєстровано повернення верхніх повік у належне положення (прикрито 1,5 мм рогівки). Поліпшення відзначено у 8 випадках у вигляді зменшення ретракції повік на 2—3 мм (повіки торкалися рогівки). У 3 випадках позитивних результатів лікування не отримано і пацієнтів спрямовано на хірургічне лікування.

Висновки. Консервативне лікування ретракції методом введення препаратів у леватор верхньої повіки у пацієнтів з ЕО в неактивній фазі сприяло підвищенню частоти одужання (55,0 %) та поліпшення (27,5 %). Воно рекомендовано для застосування для поліпшення якості життя завдяки усуненню естетичних проблем.

Закономірності порушень метаболізму у патогенезі травматичної хвороби

О. Й. Хомко, Р. І. Сидорчук, Л. П. Сидорчук, П. В. Кифяк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Загальноновизнано, що важливим компонентом патогенезу травматичної хвороби (ТХ), що ускладнює перебіг різних ушкоджень у постраждалих, є метаболічні порушення, але достовірних даних з цього питання недостатньо, що призводить до суперечливої клінічної ситуації — призначення препаратів емпірично, без достатнього патогенетичного обґрунтування.

Мета — дослідити патогенез ТХ для обґрунтування корекції лікувальної тактики у таких хворих.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 52 хворих (14 жінок і 38 чоловіків) з різними формами ТХ віком від 18 до 69 років (середній вік — $(37,91 \pm 4,28)$ року). Визначали параметри різних ланок гомеостазу, стан імунної реактивності та неспецифічної резистентності, функціональний стан основних органів і систем.

Результати. Отримані результати дали змогу виділити 5 послідовних стадій (періодів) формування ТХ: 1 — період первинних реакцій на травму та ранніх ускладнень, 2 — період травматичних ускладнень, 3 — період наслідків травматичних ускладнень та шоку, 4 — період пізніх ускладнень травми, 5 — період реконвалесценції та віддалених наслідків травми. Такий розподіл чітко відповідав клінічним змінам

і динаміці симптомів при травмі скелетно-м'язової системи, але спонукає до детальнішого вивчення механізмів формування порушень при ТХ. Ретельний аналіз даних дав змогу виділити три ступеня тяжкості перебігу ТХ: помірна тяжкість: субклінічні вияви змін функціонально-адаптивного характеру, середня тяжкість: клінічні вияви компенсаторного характеру на межі норми та патології, тяжкий перебіг: виразна клінічна картина ТХ з декомпенсацією та органною дисфункцією. Таким чином, при помірній тяжкості інфузійна терапія може обмежитися компенсацією дегідратації, корекцією гіповолемії та іонного гомеостазу. При середньому ступені додають коректори кислотно-основного балансу, препарати реологічної дії, ендотеліопротектори. У разі тяжкого перебігу ТХ застосовують парентеральне харчування і забезпечують повне заміщення порушених функцій.

Висновки. Травматична хвороба, навіть за відсутності клінічно виразної симптоматики, характеризується суттєвими змінами різних ланок метаболізму. При призначенні інфузійної та метаболічної терапії ТХ слід ураховувати ймовірність декомпенсації та розвитку поліорганної дисфункції. Їхньою метою є запобігання розвитку ускладнень.

Зміни обміну вуглеводів за травматичної хвороби

О. Й. Хомко, Р. І. Сидорчук, Л. П. Сидорчук, П. В. Кифяк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Травматична хвороба (ТХ) виникає у відповідь на дію травматичних чинників, що призводить до суттєвих порушень функціонального стану органів і систем організму.

Мета — виявити зміни метаболізму вуглеводів та їхньої гормональної регуляції у хворих з травмами опорно-рухового апарату.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 52 хворих (14 жінок і 38 чоловіків) з різними формами ТХ віком від 18 до 69 років (середній вік — $(37,91 \pm 4,28)$ року). Визначення параметрів вуглеводного обміну проводили апаратним методом за допомогою автоаналізатора «Kone-Ultra» (Фінляндія), активність гормонів (імунореактивного інсуліну та кортизолу) — методом імуноферментного аналізу.

Результати. Отримані дані підтверджують наявність узгодженості в регуляції метаболізму глюко-

зи при формуванні ТХ. В осіб контрольної групи (практично здорові) та значною мірою у хворих без клінічної симптоматики ТХ ці зміни відповідають реакціям адаптивного характеру та є наслідком травми, зокрема операційної, і результатом лікування з використанням інфузійної терапії вуглеводами. В осіб з помірними виявами ТХ зміни метаболізму вуглеводів переважно є виявом компенсації, а у разі розгорнутої клініки ТХ — наявні ознаки дизрегуляції внаслідок стресу та надмірної активації кори надниркових залоз.

Висновки. Травматична хвороба характеризується значними змінами метаболізму вуглеводів унаслідок гормональної дизрегуляції. Виявлені зміни метаболізму вуглеводів слід урахувати при виборі лікувальної тактики у хворих на ТХ та відповідної корекції.

Рання комплексна діагностика стану мікросудинного русла у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

З. О. Шаєнко

Полтавський державний медичний університет

Значний ріст поширення цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень спонукає до пошуку способів підвищення ефективності ранньої діагностики ускладнень. Система мікроциркуляції — одна з важливих систем, в якій можна виявити захворювання на ранніх стадіях. Одним з можливих напрямів оптимізації діагностики є раннє застосування капіляроскопії як інформативного методу для вивчення змін ендотелію.

Мета — вивчити стан ендотелію на рівні мікроциркуляторної ланки у хворих на ЦД за допомогою комплексного неінвазивного обстеження.

Матеріали та методи. Проведено клінічне обстеження 37 хворих на ЦД 2 типу. Для дослідження стану мікроциркуляторного русла у хворих на ЦД використовували капіляроскоп Dino-Lite MEDL4N5 Pro (Нідерланди). Вивчали капіляроскопічну картину білянігтьового валика з другого по п'ятий палець обох рук та першого пальця стопи.

Результати. Більшість хворих (33) відзначали скарги, характерні для діабетичної полінейропатії (оніміння або «відчуття німих ніг», почуття «печії» в нижніх кінцівках, судоми, парестезії, біль у нижніх кінцівках у стані спокою та нічний час). Аналіз показників шкірної мікроциркуляції виявив, що у хворих на ЦД спостерігалися як кількісні, так і якісні зміни

шкірної мікроциркуляції. Колір тла змінювався від блідо-рожевого до насичено-червоного, при тяжкій формі мав сіруватий відтінок. Зафіксовано зміни розмірів і форми капілярів та капілярних петель, які свідчать про процеси деструкції капілярів і неоангіогенезу. Структурні зміни капілярів особливо різко виявлялися із клінічно виразними симптомами нейропатії. До найчастіших змін належали спіралеподібно закручені капіляри, які розгалужуються. Часто траплялися аневризматичні розширення та артеріовенозні анастомози. Крім того, капіляроскопічне обстеження дає змогу спостерігати зменшення кількості капілярів різного ступеня аж до формування так званих безсудинних полів. Кровоплин зернистий, уривчастий, швидкість його уповільнена.

Висновки. Діагностика мікроангіопатій на ранніх стадіях ЦД є складним завданням, що зумовлено відсутністю патогномонічних для ранніх стадій ускладнень ЦД клінічних, лабораторних та інструментальних ознак. Виявлені за допомогою капіляроскопії зміни мікроциркуляторного русла відображують частину загального патологічного процесу, корелюють з клінічними і лабораторними характеристиками хвороби. Розробка оптимальних оціночних методик мікроциркуляції є перспективним напрямом досліджень.

Хірургічне лікування тиреоїдиту Хашимото. Показання, оцінка віддалених результатів

В. О. Шідловський¹, М. І. Шеремет², І. І. Морозович¹, В. А. Остапчук¹

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Лікування тиреоїдиту Хашимото (ТХ) зводиться до замісної терапії гіпотиреозу препаратами левотироксину та ліквідації його клінічних виявів. Однак у 0,5—2,0 % хворих на тлі медикаментозного еутиреозу з невідомих причин ТХ провокує розвиток системного захворювання з екстратиреоїдною симптоматикою. Таких хворих турбує психоемоційна виснаженість, загальна втома, депресія, когнітивні порушення, розлади сну і погіршення пам'яті, м'язовий та суглобовий біль, порушення менструального циклу, безпліддя. Ці симптоми погіршують якість життя, а замісна терапія гіпотиреозу в дозах на рівні еутиреозу не приносить полегшення. Є повідомлення про доцільність у таких випадках видалення вогнища аутоімунної агресії (тиреоїдектомії).

Мета — вивчити віддалені результати хірургічного лікування хворих на ТХ з екстратиреоїдними клінічними виявами.

Матеріали та методи. Через три роки після тиреоїдектомії обстежено 59 хворих на ТХ з екстратиреоїдною симптоматикою, з них 26 проліковано медикаментозно (контрольна група), 33 — хірургічним

методом (основна група). Вивчали зміни якості життя за показниками опитувальника SF-36. Контролювали рівень тиреотропного гормону, визначали рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази.

Результати. У групі хворих, які отримували медикаментозне лікування, клінічна екстратиреоїдна симптоматика ТХ не змінилася. Досліджувані показники якості життя погіршилися, але зміни були статистично незначущими ($p > 0,5$). Рівень антитіл до пероксидази залишився високим ($p < 0,5$). Після хірургічного лікування загальний стан хворих значно поліпшився: зменшилася інтенсивність клінічної симптоматики, зникли втома, розлади сну, депресія, м'язовий і суглобовий біль. Усі досліджувані показники якості життя поліпшилися ($p < 0,01$). Зростання окремих з них становило від 35 % (рольове функціонування, зумовлене емоційним станом) до 56 % (життєва активність). Рівень антитіл до пероксидази знизився до норми.

Висновки. Хірургічне лікування хворих на ТХ з екстратиреоїдною симптоматикою дає змогу поліпшити якість життя.

Serum vitamin D levels and the risk of developing gestational diabetes mellitus

T. O. Budnik

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance that first occurs during pregnancy. The International Federation of Gynecology and Obstetrics estimated that approximately 14 % of all pregnancies were affected by GDM in 2019, and the prevalence of GDM has increased in parallel with dramatic increases in rates of obesity.

Objective — to investigate the relationships among different factors that affect serum vitamin D levels in the first trimester and the risk of developing GDM.

Materials and methods. We conducted a prospective cohort study between November 1, 2020, and April 1, 2021, to assess the relationships among the various factors that affect serum vitamin D levels and the prevalence of GDM. Out of 124 pregnant women who participated in the study in the first trimester (6—13 weeks gestation), 89 participated in GDM screening in the second trimester (24—28 weeks gestation). Serum 25(OH)D levels, demographic data, various biochemical and anthropometric parameters, and factors that affect vitamin D synthesis of participants in the first trimester

and logistic regression analysis to analyze the effects of the associations among vitamin D deficiency and the other variables on the occurrence of GDM were used.

Results. Vitamin D deficiency in the first trimester was present in 92 (74.2 %) participants. In the second trimester, 17 participants (19.1 %) were diagnosed with GDM through oral glucose tolerance test screening. We detected GDM in the second trimester in 90.2 % of participants who had vitamin D deficiency in the first trimester. After adjustment for vitamin D intake and duration of exposure to the sun, the risk of GDM was significantly greater in participants who were vitamin D deficient than those who were not deficient. The risk of GDM among women with vitamin D deficiency was increased significantly after we adjusted for age, parity, prepregnancy body mass index, triglyceride levels, vitamin D intake, and length of sun exposure (OR 10.40, $p < 0.01$; 95 % CI 2.62—38.44).

Conclusions. Vitamin D deficiency in the first trimester significantly increases the risk of developing gestational diabetes mellitus.

Brain-derived neurotrophic factor and its role in depression in patients with thyroid pathology

I. I. Kamyshna

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Despite the fact that thyroid hormones undoubtedly affect the brain, the exact mechanism of their action on the adult brain is not fully understood. Autoimmune diseases (Hashimoto's thyroiditis) and insufficient production of thyroid hormones as a result of surgical removal of a thyroid adenoma are frequent causes of hypothyroidism. Hypothyroidism is often accompanied by symptoms of depression. The frequency of depression increases moderately in patients with hypothyroidism. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) deficiency is considered one of the neurobiological mechanisms critically involved in depression.

Objective — to study the relationship between autoimmune thyroiditis and hypothyroidism and depressive disorders.

Materials and methods. The study involved a total of 153 patients with various forms of thyroid pathology. BDNF levels in the sera of the patients and healthy individuals were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay with highly sensitive Human BDNF Elisa Kit (Elabscience, United States, Catalog No: E-EL-H0010) on E. I. A. Reader Sirio S (Seac, Italy). We identified the severity of depression levels using the Hamilton Depression Rating Scale.

Results. Correlation analysis between depression and levels of TSH, fT4, anti-TG and anti-TPO antibodies, 25-OH vitamin D and BDNF levels shows a significant inverse relationship between depression and BDNF levels ($p < 0.001$) and an inverse moderate correlation between depression and the level of fT4 ($p < 0.001$) and 25-OH vitamin D ($p < 0.001$). In addition, we found a direct moderate correlation between marked levels of depression and blood TSH ($p < 0.001$) and a weak direct relationship between depression and anti-TPO ($p < 0.001$) and anti-TH ($p = 0.048$). Our study showed that the probability of depression in the group with reduced BDNF level was 3.293 times higher than in the group with normal level, the random differences were statistically significant (95 % CI: 1.130—9.597).

Conclusions. This study traces and proves the relationship between autoimmune thyroiditis and hypothyroidism and depressive disorders. Patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism with reduced BDNF level have an increased chance of developing depressive symptoms or being diagnosed with depressive disorders.

Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in patients with subclinical hypothyroidism

I. V. Pankiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Primary hypothyroidism is a well-known cause of hyperprolactinemia. Hyperprolactinemia has been reported in 0—40 % of males and 39—57 % of females with overt primary hypothyroidism. Data on hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism is scant, coming from case reports and small studies.

Objective — to determine the prevalence and predictors of hyperprolactinemia in patients with subclinical hypothyroidism.

Materials and methods. Serum prolactin was assayed from samples of 49 patients undergoing thyroid function evaluation who were diagnosed to have subclinical hypothyroidism. Pregnant women were not considered for this study. Patients diagnosed to have pituitary adenomas, secondary hypothyroidism, multiple pituitary hormone deficiency, and subclinical or overt hyperthyroidism, were excluded.

Results. Our study showed that hyperprolactinemia is common in patients with subclinical hypothyroidism

(38.8%). Among these patients with subclinical hypothyroidism, hyperprolactinemia was especially common in individuals with thyroid-stimulating hormone (TSH) level > 7.5 mIU/L (observed in nearly half the patients), as compared to those having TSH < 7.5 mIU/L (observed in less than a quarter of the patients). Significant positive correlation between TSH and prolactin was noted in subclinical hypothyroidism. The areas under the ROC curves (AUCs) were constructed to evaluate the predictive values of serum TSH in predicting hyperprolactinemia. The AUC for TSH in predicting hyperprolactinemia was 0.731 (95 % CI: 0.651—0.769; $p < 0.01$). A serum TSH ≥ 7.51 mIU/L had a sensitivity and specificity of 46.0 % and 90.2 % respectively in detecting hyperprolactinemia in patients with subclinical hypothyroidism.

Conclusions. Prolactin screening may be warranted in patients with subclinical hypothyroidism with TSH > 7.5 mIU/L, and may form an indication for treating subclinical hypothyroidism.

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ»

Журнал є науковим рецензованим українським (за міжнародною участю) виданням, спрямованим на просування передових медичних знань в галузі ендокринології, ендокринної хірургії та вдосконалення допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями або їх профілактики. Журнал публікує матеріали у семи рубриках: «Огляди», «Оригінальні дослідження», «Клінічний випадок», «Дайджест наукової періодики», «Новини та актуальна інформація», «Коментар та дискусія», «Лист до редакції». Матеріали публікуються українською та англійською мовами, залежно від подання авторами.

Рукопис для публікації повинен містити індекс УДК та три структуровані резюме (українською та англійською мовами), правила оформлення яких зазначено нижче для кожного виду матеріалів. У резюме кожною з мов включаються повний заголовок статті, прізвища та ініціали авторів, 3—7 ключових слів чи словосполучень. Резюме не повинно включати посилання на список літератури.

Окрім тексту публікації, подається інформація про авторів: прізвище, ім'я, по батькові повністю, місце роботи та посада або назва навчального закладу (для студентів), робоча адреса, робочий телефон, e-mail усіх авторів. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно зносками 1, 2, 3 персоніфікувати їх. Інформація про авторів подається двома мовами (українською, англійською). Два резюме повинні бути аналогічними. Обсяг резюме не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Для транслітерації власних імен слід користуватися Постановою Кабінету Міністрів № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Також необхідно надіслати фото першого за списком автора, якщо в статті двоє авторів, надсилаються дві фотокартки. Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів (електронні підписи).

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Автори надсилають в редакцію заповнений бланк ліцензійних умов використання статті, який розміщений на сайті журналу.

Авторський оригінал статті подається за допомогою електронної системи доставки рукописів через сайт журналу, або разом із екземпляром, роздрукованим на папері (у такому разі електронна та друкована версії мають бути аналогічними).

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 x 297 мм (формат A4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, друкують великими літерами, жирним шрифтом. Аббревіатури слід розшифровувати у дужках за місцем їхнього першого застосування у статті. Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі. Фотографії додатково дублюються в окремих оригінальних файлах з відповідною нумерацією. Таблиці слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діа-

грами, графіки тощо) позначаються як «Рис.», обов'язково підписуються та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті. Діаграми та графіки виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph. Для зручності верстки до них в електронному варіанті додають вихідні дані, що використовувалися для їх побудови. Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому підписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії, ехограми подаються в електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Знімки, отримані при МРТ, КТ, УЗ та інших візуалізаційних дослідженнях, потребують розширеного підпису з інтерпретацією зображення (локалізація, поширеність, особливості накопичення контрасту і т. п.). Фотографії авторів мають бути максимальних розмірів і не менш ніж 3 x 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди та (за можливості) у такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, Табл. 1, Рис. 2. Математичні формули повинні бути ретельно вивірені та пронумеровані. Номер ставиться справа від формули в круглих дужках. Якщо формула займає кілька рядків, то її номер наводиться в останньому рядку.

Увага! У зв'язку з переходом до міжнародного стандарту цитування вводяться нові вимоги до оформлення списку літературних джерел. В своїй роботі редакція послуговується рекомендаціями Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE). Бібліографічний опис першоджерел подається у форматі Medline. Якщо першоджерело опубліковане не латиницею, то воно подається у двох формах: мовою оригіналу (для паперової версії журналу) та в транслітерованій (для сайту). Правила оформлення посилань за стандартом Medline, в тому числі на джерела, опубліковані російською/українською мовами, можна знайти у спеціальному посібнику за посиланням: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. При створенні посилань у стандарті Medline для транслітерації власних імен авторів та інших частин посилання (назв журналів, видавництва) з **української** мови на латиницю слід користуватися Постановою Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Для транслітерації власних імен авторів та інших частин посилання (назв журналів, видавництва) з російської мови на латиницю редакція рекомендує користуватися стандартом Департаменту США <https://russian.moscow.usembassy.gov/translit.html>. Нумерувати джерела за алфавітом чи у послідовності їх згадування в тексті. Обмеження кількості джерел у списку: для огляду до 50 посилань, для оригінального дослідження — до 40 посилань. Кількість посилань, датованих понад 10 років, має становити не більше 10 % від загальної кількості посилань.

Наприкінці статті вказуємо:

1. Подяки (за потреби). Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

2. Джерела фінансування. Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо Ви отримували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

3. Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою незазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики та вказати номер схвалення.

Чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми згоди повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

У разі експериментальних досліджень на тваринах обов'язково надаються відомості про етичні умови утримання тварин, проведення на них експериментів та їх етаназії згідно з Директивою 2010/63/ЄС із захисту тварин Європейського Парламенту або за принципами Гельсінської декларації.

Структура основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Актуальність», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу

дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета», «Матеріали та методи», «Результати», «Висновки». Обсяг резюме не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Інші статті («Огляди», «Клінічний випадок», «Дайджест наукової періодики», «Новини і актуальна інформація» «Коментар та дискусія», «Лист до редакції») можуть оформлятися інакше. Вимоги до оформлення дивитись в інформації для авторів на сайті журналу за посиланням: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/about/submissions#authorGuidelines>.

Рукописи статей та оглядів, які надійшли в редакцію, проходять обов'язкову процедуру незалежного рецензування двома експертами. Редакція забезпечує режим подвійного сліпого рецензування, на власний розсуд узгоджує позиції рецензентів щодо прийняття або відхилення рукописів. Рукописи, відправлені авторам на доопрацювання, після повторного подання у редакцію, проходять процедуру повторного рецензування. Остаточне рішення про публікацію статей приймає Вчена рада УНПЦЕХ, ТEOIT МОЗ України. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті, а також надавати коментарі по її суті. За потреби стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання. Коректура авторам не надсилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються. Неприпустимий плагіат, фальсифікація матеріалів. Перевага надається статтям з максимальним ступенем доказовості наукових та медичних результатів. Усі автори рукописів, представлених для публікації в журналі, повинні підтвердити, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, незалежно від мови, якою він був спочатку написаний або опублікований, не були опубліковані або не знаходяться на розгляді для публікації в інших виданнях. Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0.

Редакція декларує свою відповідність нормам COPE (Committee on Publication Ethics) та інших видавничих асоціацій та рекомендацій World Association of Medical Editors (WAME).

Статті надсилати на сайт журналу <http://jcees.endocenter.kiev.ua> чи на електронну адресу: cees@endocenter.com.ua.

У разі подання матеріалів для друку на паперовому носії — адреса для надсилання: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, редакція журналу «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія».

Статті, які не відповідають цим вимогам, не публікуються, рукописи матеріалів авторам не повертаються. Відповідальність за правильність, достовірність і точність поданої інформації несе автор.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://jcees.endocenter.kiev.ua> в розділі «Про журнал».

Контактний телефон редакції: (044) 253-66-26.

Ліцензійні умови використання наукової статті у журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія»

Назва статті _____

Автори статті _____

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів відповідальний автор _____ несе повну відповідальність за подання.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їх інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до журналу «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, Українському науково-практичному центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

(прізвища та підписи)

Дата _____

ВІТ-А-ПОЛ

ВИДАВНИЧА ГРУПА



Передплата електронних версій журналів

швидко зручно сучасно

З'явилася можливість безкоштовної передплати електронних версій спеціалізованих науково-практичних журналів Видавничої групи «ВІТ-А-ПОЛ»

- Український журнал дерматології, венерології, косметології
- Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція
- Український терапевтичний журнал
- Український журнал дитячої ендокринології
- Український неврологічний журнал
- Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
- Сучасна гастроентерологія
- General Surgery

Електронна версія журналу в форматі PDF буде надсилатися на вашу електронну адресу. Перегляд журналу можливий на всіх сучасних мобільних пристроях і комп'ютері

Надсилайте ваші заявки на оформлення безкоштовної передплати на електронну адресу

vitalpol.subscribe@gmail.com