

CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

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

№ 1 (77) 2022

Прогностична модель оцінки ризику
наявності метастазів медулярного раку
щитоподібної залози

Алгоритм діагностики
субклінічної гіперкортизолемії

Rheumatic manifestations
of thyroid pathology

Ukraine **NOW** ^{ua}



<http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1>
Online version: <http://jcees.endocenter.kiev.ua>

Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію¹

Форксіга

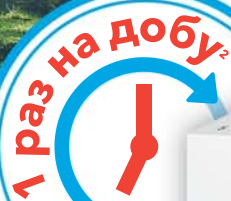
(дапагліфозин)

ПОКАЗАННЯ:

Цукровий діабет 2 типу – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 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.

ПОКАЗАННЯ:

Серцева недостатність – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.



Скорочення: ЦД — цукровий діабет.

Література: 1. Adapted to Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98–S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії не обмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої дії, у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакологічна група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієвого каналопортера глюкози 2 типу (H3K172). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга 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 Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **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 іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були гнітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Важливі застереження.** Для покращення гілікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксіга пацієнтами із ШОФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШОФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (ШОФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпертензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму мієліїної ріднини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму мієліїної ріднини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозинем слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозинем можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів, таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурунє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. **Дія.** Безпечна 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 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aerereporting.astrazeneca.com/content/WebsitesServices/Global/286-globalaerereporting-com/ua/ua/home.html?locale=uk>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» - 01033, м. Київ, вул. Сміт Праксових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2021.

AstraZeneca

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

The Ministry of Health of Ukraine
Ukrainian scientific and practical center of endocrine
surgery, transplantation of endocrine organs and tissues

p-ISSN 1818-1384
e-ISSN 2519-2582
<https://doi.org/10.30978/CEES-2022-1>

CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

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

1 (77) 2022

УДК / UDC 616.43/.45:616.379-008.64:617.5-089

Заснований у червні 2002 року
Виходить 4 рази на рік
Established in June 2002
Quarterly

Журнал індексується в міжнародних наукометричних базах та каталогах / Journal indexing:

CrossRef, Vernadsky National Library of Ukraine, WorldCat®, Google Scholar, Наукова періодика України, 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)

Адреса редакції

Київ, 01021, Кловський узвіз, 13-А, тел. +38 (044) 253-66-26
E-mail: cees@endocenter.com.ua

Editorial address

Kyiv, 01021, Klovsky uzviz, 13-A, phone +38 (044) 044-253-66-26
E-mail: cees@endocenter.com.ua



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

© Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
© Clinical endocrinology and endocrine surgery

Київ, УНПЦЕХ, ТEOiT, 2022 ®



<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. Васко (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. Зябліцев (Київ),
А. В. Камінський (Київ), Ю. І. Караченцев (Харків),
Т. В. Коломійченко (Київ), Ю. І. Комісаренко (Київ),
В. Є. Кондратюк (Київ), Ю. Л. Кучин (Київ),
Б. М. Маньковський (Київ), Мено Врієнс (Нідерланди),
Л. А. Міщенко (Київ),
Муїн Туффаха (Німеччина), О. П. Нечай (Київ),
А. О. Никоненко (Запоріжжя), Є. Павелко (США)
С. І. Панасенко (Полтава), 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. Шідловський (Тернопіль)

Засновник

Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ № 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 МОЗ України
Протокол № 229 від 21.03.2022 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Адреса: 03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19-А, оф. 3
Тел. (044) 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 І. А. Сovenko

Підписано до друку 23.03.2022 р. Наклад 500 прим. Ум. др. арк. 10,23
Друк ФОП Гордукова І. Є.
м. Кам'янець-Подільський, вул. Привокзальна, 20
(Код ЄДРПОУ 2228230489)

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець
Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело
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. Yu. 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), Yu.
Karachentsev (Kharkiv), T. V. Kolomiichenko (Kyiv),
Iu. I. Komisarenko (Kyiv), V. E. Kondratiuk (Kyiv),
I. L. Kuchyn (Kyiv), B. M. Mankovsky (Kyiv),
Menno Vriens (Netherlands), L. A. Mishchenko (Kyiv),
Muin Tuffaha (Germany), O. P. Nechay (Kyiv),
A. O. Nikonenko (Zaporizhzhia), Y. Pavelko (USA),
S. I. Panasenko (Poltava), 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. Shidlovskiyi (Ternopil)

Founder

Ukrainian scientific and practical center
of endocrine surgery, transplantation of endocrine
organs and tissues 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 the MOH of Ukraine
Protocol No 229 signed 2022 March 21

Publisher

VIT-A-POL LLC

Address: Office 3, 19-A Academician Yefremov St., Kyiv, 03179
Tel. (044) 298-00-60. E-mail: vitapol3@gmail.com
Certificate of the subject of the publishing
DK No 4757 granted 2014 August 5

Project Manager O. M. Bernyk
Designed I. A. Sovenko

Signed for print 23.03.2022. Circulation 500 issues
Printed by FOP Hordukova I. E.
20, Pryvokzalna street, Kamyanets-Podilskyi
(USREOU code 2228230489)

Advertisers are responsible for the advertising materials content
For reprints of publications the permission of publisher and citing
of the primary issue is mandatory
The symbol ☐ denotes information about medicines intended for healthcare
professionals

online version

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



Tiogamma®
таблетки



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 тіоктова. 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'югування. 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 — 4 місяці. У випадках важких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкоджати 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), свербіж, утруднене дихання. Частота невідома: аутоімунний інсуліновий синдром. **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 містять 1,2% мегліоніну сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **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, флакон 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 тіоктової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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, Yakshino N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY2 trial. Diabetes Care, 2006 Nov; 29(11):2365–2370.

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

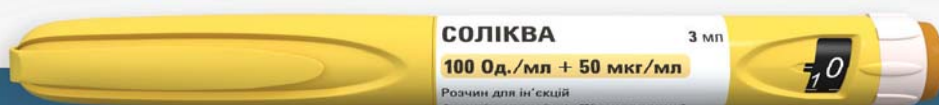


ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c



СОЛІКВА – просте рішення для компенсації ЦД 2 типу¹⁻³
без збільшення ризику гіпоглікемії та набору ваги



- Відзеркалює фізіологічну секрецію інсуліну¹
- Порівняно з ББ краще знижує HbA1c на фоні меншого ризику гіпоглікемії та зменшення маси тіла³
- Ефективно знижує глюкозу натще, після їди та HbA1 до цільового рівня²
- Краща ШКТ переносимість²
- Одна ін'єкція в день⁴

MAT-UA-2000993

ББ - базал-болус. 1. Deeks E., Drugs & Therapy Perspectives (2019) 35:470-480. 2. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes care, 2016; 39(11): 1972-1980. 3. Tabak AG et al. Diabetes ther 11, 305-318 (2020). 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соліква, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл+33 мкг. РП в Україні № UA/16774/01/01 та UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020.

Інформація про препарат Соліква.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 та № UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. **Склад***. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксісенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксісенатиду (персикова ручка Соліква 10-40) або 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксісенатиду (оливкова ручка Соліква 30-60). **Лікарська форма**. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група**. **Лікарські засоби**, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. **Фармакологічні властивості***. **Препарат Соліква** – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксісенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандIALних рівнів глюкози). **Показання**. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформи з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу або без них. **Протипоказання**. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози***. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка Соліква 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка Соліква 30-60). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксісенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. **Побічні реакції***. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. **Категорія відпуску**. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкціях для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

- 7 ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ
ОЦІНКИ РИЗИКУ НАЯВНОСТІ МЕТАСТАЗІВ
МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БІНАРНОЇ
ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ

*О. А. Товкай, В. О. Паламарчук,
Ю. І. Караченцев, В. В. Куц,
В. А. Смоляр, Ю. М. Тарашченко*

- CONSTRUCTION OF THE PROGNOSTIC
MODEL FOR ASSESSING THE RISK
OF MEDULLARY THYROID CANCER
METASTASES USING BINARY
LOGISTIC REGRESSION

*O. A. Tovkai, V. O. Palamarchuk,
I. I. Karachentsev, V. V. Kuts,
V. A. Smolyar, Yu. M. Tarashchenko*

- 17 ГОРМОНАЛЬНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕННЯ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК
ІЗ СЕКСУАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ
ТА РАННІМИ ВТРАТАМИ ВАГІТНОСТІ
В АНАМНЕЗІ

Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

- HORMONAL ASPECTS
OF REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS
IN WOMEN WITH A HISTORY
OF FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION
AND EARLY PREGNANCY LOSS

L. M. Semeniuk, T. Yu. Yuzvenko, L. S. Chernukha

- 25 ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ЕКСПРЕСІЇ
CD138, CD68, CD163 У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ
РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ

*Н. І. Белемєць, О. П. Нечай, Д. М. Квітка,
Р. М. Січінава, О. А. Товкай*

- PREDICTIVE VALUE OF CD3, CD8, CD6 EXPRESSION
IN THE PATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT
OF THYROID CANCER AGAINST THE BACKGROUND
OF METABOLIC DISORDERS

*N. I. Belemets, O. P. Nechay, D. M. Kvitka,
R. M. Sichinava, O. A. Tovkai*

- 31 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ СУБКЛІНІЧНОЇ
ГІПЕРКОРТИЗОЛЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ
З ІНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДНИРКОВИХ
ЗАЛОЗ ТА ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЯ
У СЕРЕДОВИЩІ MS EXCEL

О. А. Товкай, О. Е. Третьак, В. В. Куц

- ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS
OF SUBCLINICAL HYPERCORTISOLEMIA
IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS
AND THEIR IMPLEMENTATION IN MS EXCEL
ENVIRONMENT

O. A. Tovkai, O. E. Tretyak, V. V. Kuts

- 42 ВПЛИВ АРИТМОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ
НА ПІСЛЯІНФАРКТНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ
ПРИ КОМОРБІДНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ
ТА ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Н. В. Бадюк

- INFLUENCE OF ARRHYTHMOGENIC ACTIVITY
ON POSTINFARCTION HEART REMODELING
AT COMORBID HYPERTENSION
AND DIABETES MELLITUS

N. V. Badiuk

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- 51 РИЗИК ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОГО РАКУ
У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С. М. Ткач, А. Е. Дорофєєв, Н. В. Харченко

- 57 РЕВМАТИЧНІ ВІЯВИ ТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ [АНГЛІЙСЬКОЮ]

*О. І. Волошин, О. В. Глубоченко, І. В. Паньків,
В. Г. Глубоченко, І. В. Присяжнюк*

- 68 МОДУЛЯЦІЯ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА
НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ
ТЕРАПІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 80 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГІГАНТСЬКОЇ ГРИЖІ
СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ
У ХВОРОЇ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ.
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

С. В. Косюхно

- 89 ГІПОФОСФАТЕМІЧНИЙ РАХІТ.
КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

*Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська, Т. М. Безутова,
Л. В. Іваненко, І. О. Перетятко*

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

LITERATURE REVIEW

- RISK OF GASTROINTESTINAL CANCER
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.
LITERATURE REVIEW

S. M. Tkach, A. E. Dorofeev, N. V. Kharchenko

- RHEUMATIC MANIFESTATIONS OF THYROID PATHOLOGY.
LITERATURE REVIEW [IN ENGLISH]

*O. I. Voloshyn, O. V. Glubochenko, I. V. Pankiv,
V. G. Glubochenko, I. V. Prysiazhniuk*

- MODULATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA
DURING THE USE OF ANTIHYPERGLYCEMIC
THERAPY. LITERATURE REVIEW

K. O. Shyshkan-Shyshova, O. V. Zynych

CLINICAL CASE

- SURGICAL TREATMENT OF GIANT
HIATAL HERNIA IN PATIENT
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.
CLINICAL CASE

S. V. Kosiukhno

- HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS.
CLINICAL CASES

*E. V. Globa, N. B. Zelinska, T. M. Begytova,
L. V. Ivanenko, I. O. Peretyatko*

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

Побудова прогностичної моделі оцінки ризику наявності метастазів медулярного раку щитоподібної залози із застосуванням бінарної логістичної регресії

О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹, Ю. І. Караченцев⁴,
В. В. Куц^{1,2}, В. А. Смоляр¹, Ю. М. Тарашченко³



¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

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

³ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

⁴ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Останніми роками рак щитоподібної залози мав найбільший темп поширення серед солідних пухлин. Відзначено зниження частоти медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ) у структурі захворюваності з 2,6 до 1,6 %. Очевидно, це відбувається за рахунок збільшення виявлення папілярних карцином. Тому вимоги до адекватності первинного хірургічного лікування МРЩЗ надзвичайно високі [1]. Щодо первинного хірургічного лікування МРЩЗ Американська тиреоїдна асоціація (ATA) рекомендує тиреоїдектомію з центральною дисекцією шийних лімфатичних вузлів (рекомендація 24), але рекомендації щодо необхідності латеральної дисекції неоднозначні (рекомендація 25, 26) [2]. Деякі хірурги віддають перевагу агресивнішому лікуванню із застосуванням профілактичної латеральної дисекції

шиї для поліпшення післяопераційних біохімічних показників, інші є прихильниками консервативного лікування через можливість ускладнень хірургічного втручання та його нез'ясовані переваги [3, 4]. Нині відсутні абсолютно точні методи доопераційної топічної діагностики локорегіонарних метастазів (ЛМ) МРЩЗ у лімфатичні вузли як центральних, так і латеральних яремних колекторів. Розвиток принципів визначення прецизійності найоптимальнішого обсягу хірургічного втручання у пацієнтів з МРЩЗ є актуальним [5].

Впровадження в клінічну практику індивідуальної методології прогностичних критеріїв для об'єктивної оцінки ризику наявності локорегіонарного клінічно не діагностованого метастазування пов'язане з необхідністю впровадження обґрунтованих рішень,

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, Київ, Кловський узвіз, 13А. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, e-mail: paldoc@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Караченцев Юрій Іванович, академік НАМН України, д. мед. н., проф., директор, зав. хірургічного відділення, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-7298>; Смоляр В. А., лікар-хірург, зав. хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ. E-mail: SmolyarV@i.ua; Тарашченко Юрій Миколайович, лікар-хірург, відділення хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ. E-mail: yutar0380@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4787-359X>.

які ґрунтуються на статистично значущому прогнозі клінічних параметрів та особливостях захворювання для застосування оптимального обсягу оперативного втручання [6]. В аналізованих джерелах використано різні математичні методи прогнозування, але не враховано деякі досить інформативні та об'єктивні показники клінічного перебігу МРЩЗ. Тому для розробки прогностичного комплексу і персоналізації лікувального алгоритму у хворих з МРЩЗ з відсутніми за даними ультразвукової діагностики (УЗД) ЛМ застосували логістичний регресійний аналіз із розрахунком адекватності та якості прогнозу отриманої моделі [7, 8].

Застосування в клінічній практиці методів математичного моделювання ризиків метастазування МРЩЗ дасть змогу ефективніше визначати пацієнтів з високим ризиком, які потребують проведення активнішого хірургічного втручання. З одного боку, це може знизити ризик післяопераційного рецидиву та повторної операції, з іншого — допомогти уникнути небажаних медичних, економічних і психологічних наслідків надмірного лікування.

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних і достовірних потенційних чинників при розробці математичного рівняння розрахунку персоналізованої ймовірності виявлення метастазів медулярного раку щитоподібної залози за відсутності їх клінічних та інструментальних ознак на доопераційному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Як навчальну вибірку використано групу зі 142 хворих (95 (66,9%) без метастазів, решта — з наявними ЛМ), які проходили хірургічне лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з приводу первинно встановленого діагнозу МРЩЗ. Серед пацієнтів переважали жінки — 114 (77%). Вік хворих — від 12 до 83 років, середній вік — $(48,2 \pm 1,9)$ року.

Верифікацію метастатичних депозитів проводили за результатами патоморфологічного дослідження за допомогою класифікації TNM (UICC). Цю класифікацію застосовували лише у разі підтвердження раку морфологічно. Регіонарними вважали лімфатичні вузли шиї та верхнього середостіння [9].

Контрольну групу утворили 147 осіб (69 (46,9%) з наявними ЛМ, решта — без метастазів), прооперованих в інших лікувальних закладах України (Інститут

ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України).

Накопичення та первинну обробку даних досліджень здійснювали за допомогою програми MS Excel. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням спеціалізованої програми StatPlus Pro v.7.6 (AnalystSoft Inc., США, ліцензія № 21735752), статистичних калькуляторів EpiTools (<https://epitools.ausvet.com.au/testshome>) та MedCalc (<https://www.medcalc.org/calc/index.php>).

Оцінку ступеня впливу потенційних предикторів проведено з використанням технології Data Mining за допомогою надбудови інтелектуального аналізу даних для MS Office. Діагностичну цінність тесту оцінювали за допомогою ROC-аналізу з побудовою відповідної характеристичної кривої та розрахунком площі під нею (за методом DeLong). Для операційних характеристик тестів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ) за методом Уїлсона. Результати вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Завданням роботи було створення прогностичної моделі, яка б урахувала одночасний вплив декількох чинників та була зручною для використання.

За потреби дослідити залежність бінарної змінної, тобто такої, яка може приймати лише два значення («Так/Ні»), від кількох незалежних змінних (предикторів) застосовували метод бінарної логістичної регресії. Предиктори могли мати вигляд будь-якої шкали.

Відмітною ознакою методу є те, що він дає змогу розрахувати ймовірність (p) настання певної події (у нашому випадку — це виявлення метастазів у хворого) залежно від значень предикторів (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad (1)$$

де e — число Ейлера, y — стандартне рівняння регресії, яке в загальному випадку має вигляд (2):

$$y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_k \cdot X_k \quad (2)$$

де $X_1, X_2, \dots, X_k$ — значення незалежних змінних; $b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ — коефіцієнти регресії (b_0 — константа).

Розрахунок коефіцієнта регресії є завданням логістичної регресії, яке виконують за допомогою спеціалізованих статистичних програм. Ми застосували для цієї мети програму StatPlus 7.6 (AnalystSoft Inc., США).

Для уточнення спроможності та ступеня впливу потенційних предикторів на результат (наявність

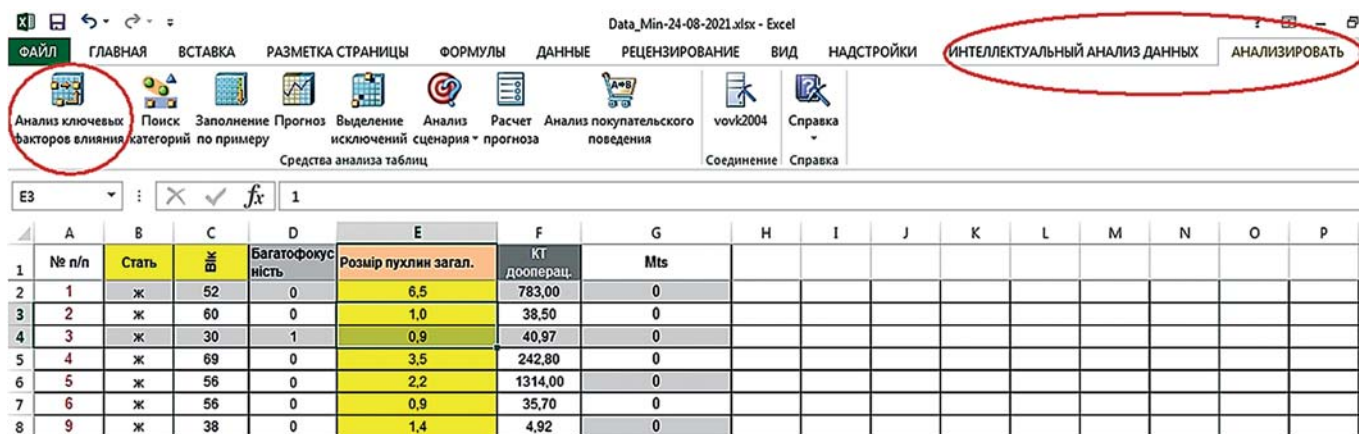


Рис. 1. Застосування функції «Аналіз ключових факторів впливу» з надбудови інтелектуального аналізу даних у програмі MS Excel

Мтс+) додатково проведено їх оцінку із застосуванням технології Data Mining, а саме за допомогою функції «Аналіз ключових факторів впливу» з надбудови інтелектуального аналізу даних для MS Office (рис. 1), яка дає змогу програмі MS Excel використовувати обчислювальні можливості системи керування базами даних Microsoft SQL Server.

Діаграма на рис. 2 демонструє, що показники «Сумарний розмір пухлин > 2,69 см», «Доопераційний рівень кальцитоніну (КТ) $\geq 1497,9$ пг/мл», наявність багатофокусності та чоловіча стать свідчать на користь наявності метастазів (Мтс+), тоді як показники «Сумарний розмір пухлин < 1,65 см», «Доопераційний рівень КТ $\leq 489,2$ пг/мл», відсутність багатофокусності та жіноча стать — про їх відсутність. Графічно відносна сила впливу відображується величиною відповідних стовпчиків діаграми.

Відсутність показника «Вік» на діаграмі свідчить про незначний вплив цього предиктора. Однак п'ять показників (вік, стать, мультифокальність, сумарний розмір пухлин та доопераційний рівень КТ) залучено до початкового варіанта моделі для аналізу у програмі StatPlus (табл. 1).

Аналіз таблиці дав змогу зробити такі висновки. Рівень значущості коефіцієнтів показників «Вік» та «Сумарний розмір пухлин» виявився недостатнім ($p = 0,15271$ та $p = 0,56152$, відповідно) попри виявлений на початковому етапі вплив останнього показника. Крім того, показник «Сумарний розмір пухлин» мав бути вилучений з розгляду, бо однією з умов застосування бінарної логістичної регресії є відсутність кореляції між предикторами, а між розміром пухлин і доопераційним рівнем КТ кореляційний зв'язок виявлено.

Ключові фактори впливу та їх вплив на значення "Мтс+" (1 - наявні, 0 - відсутні)			
Стовпчик	Значення	Підходить	Відносний вплив
Сумарний розмір пухлин, см	2,69 - 4,12	1	
КТ доопераційний, пг/мл	1497,9 - 2303,1	1	
КТ доопераційний, пг/мл	$\geq 4911,2$	1	
Стать	ч	1	
КТ доопераційний, пг/мл	489,2 - 1497,9	1	
Багатофокусність (1 - є, 0 - немає)	1	1	
КТ доопераційний, пг/мл	< 489,2	0	
Сумарний розмір пухлин, см	< 1,65	0	
Стать	ж	0	
Багатофокусність (1 - є, 0 - немає)	0	0	

Рис. 2. Ключові чинники впливу

Таблиця 1

Результати розрахунків моделі для початкового варіанта у програмі StatPlus

Повна підгонка моделі					
χ^2	39,696	Число ступенів свободи	5	p-значення	$1,720 \cdot 10^{-7}$
Регресійна статистика					
VAR	Бета	Стандартна похибка	p-значення		
Стать (#1)	- 1,42176	0,47007	0,00249		
Вік (#2)	0,02054	0,01436	0,15271		
Мультифокальність (#3)	1,27562	0,54731	0,01977		
Сумарний розмір пухлин (#4)	0,08897	0,15325	0,56152		
Доопераційний рівень КТ (#5)	0,00094	0,00027	0,00048		
Y-перетин (intercept)	- 0,56735				

У найбільш значущого показника — «Доопераційний рівень КТ» ($p = 0,00048$) першою значущою цифрою у регресійному коефіцієнті є четвертий знак після коми (0,00094), тоді як зазвичай при розрахунках беруться до уваги перші три розряди після коми. Цей факт, безумовно, пов'язаний з тим, що показник змінювався у дуже великому діапазоні — від одиниць до тисяч, тобто мінімальні та максимальні значення відрізнялися на три порядки. Прийнято рішення замінити у моделі значення цього показника на його десятковий логарифм, що, як показала подальша перевірка, дало змогу суттєво поліпшити її характеристики (табл. 2).

Таким чином, з урахуванням отриманих коефіцієнтів бета регресійне рівняння набуло такого вигляду:

$$y = -7,882 + 1,473 \cdot X_1 + 1,145 \cdot X_2 + 2,375 \cdot X_3. \quad (3)$$

Критерій χ^2 , який є мірою спроможності моделі, був дуже високим (50,825, що відповідає $p = 5,335 \cdot 10^{-11}$).

Подальша обробка результатів була спрямована на отримання відповіді про ймовірність певного результату прогнозу у хворого. Послідовність дій при цьому була такою:

– розрахунок за формулою (3) значення регресійної функції (y) для пацієнта на підставі значень трьох обраних предикторів;

Таблиця 2

Кінцевий результат розрахунків моделі у програмі StatPlus

Повна підгонка моделі					
χ^2	50,823	Число ступенів свободи	3	p-значення	$5,335 \cdot 10^{-11}$
Регресійна статистика					
VAR	Бета	Стандартна похибка	p-значення		
Стать (X_1)	1,473	0,510	0,003866		
Мультифокальність (X_2)	1,145	0,550	0,037486		
Логарифм десятковий від доопераційного рівня КТ (X_3)	2,375	0,475	0,000001		
Y-перетин (b_0)	-7,822				

G2											
fx = \$B\$5+\$B\$2*D2+\$B\$3*E2+\$B\$4*LOG10(F2)											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Змінна	Значення коеф. b	№ хворого	Стать (X1) (ч - 1, ж - 0)	Багатофокусність (X2) (1 - так, 0 - ні)	КТ дооперац. (X3)	y	p	1-p	odds	Прогноз МТС+ (1 - є, 0 - немає)
2	X1	1,473	1	0	1	783,00	0,196	0,549	0,451	1,216	1
3	X2	1,145	2	0	0	38,50	-4,057	0,017	0,983	0,017	0
4	X3	2,375	3	0	1	2000,00	1,163	0,762	0,238	3,199	1
5	Const (b0)	-7,822	4	1	0	543,90	0,148	0,537	0,463	1,159	1
6			5	1	0	980,00	0,755	0,680	0,320	2,128	1
7			6	0	0	35,70	-4,134	0,016	0,984	0,016	0
8			7	0	0	1051,00	-0,646	0,344	0,656	0,524	0
9			8	0	0	2486,00	0,242	0,560	0,440	1,274	1
10			9	0	1	311,00	-0,757	0,319	0,681	0,469	0
11			10	1	0	373,20	-0,241	0,440	0,560	0,786	0
12			11	0	0	2000,00	0,018	0,504	0,496	1,018	1
13			12	1	1	1951,00	2,610	0,932	0,068	13,604	1

Рис. 3. Шаблон для розрахунків у середовищі MS Excel для роботи з прогностичною моделлю

– розрахунок ймовірності (p) за формулою (1) виявлення у пацієнта певної ознаки та формулювання висновку про наявність/відсутність (МТС+);

– додатково — визначення ймовірності протилежної події (1 — p) і показника odds (шанси події), тобто співвідношення ймовірності здійснення події до ймовірності, що вона не відбудеться (4):

$$\text{odds} = \frac{p}{1-p}. \quad (4)$$

Це співвідношення додатково до формального результату тесту (МТС+ є/немає) дає змогу об'єктивніше оцінити ситуацію.

Для забезпечення швидкості, зручності та точності обчислень створено спеціальний шаблон для розрахунків у середовищі MS Excel за допомогою вбудованих математичних і логічних функцій програми та їх комбінацій (рис. 3).

Для автоматизації підрахунку загальної кількості правильних (істинно позитивних (TP) та істинно негативних (TN)) і помилкових (хибно позитивних (FP) та хибно негативних (FN)) результатів у навчальній вибірці, що необхідно для оцінки операційних характеристик тесту, розроблений у MS Excel шаблон доповнено відповідним блоком, операції в якому ґрунтуються на різних варіантах використання логічної функції «Якщо» («IF») (табл. 3).

Якість моделі оцінювали за допомогою визначення площі під відповідною ROC-кривою (AUC) (рис. 4).

При значенні AUC від 0,8 до 0,9 якість моделі вважали дуже хорошою.

Дані щодо основних операційних характеристик отриманого тесту наведено у табл. 4.

Для перевірки якості моделі проведено її верифікацію на контрольній вибірці із 147 осіб, прооперованих в інших лікувальних закладах України (табл. 5).

Величина показників у цілому відповідала отриманим на навчальній вибірці, але вони були дещо кращі (табл. 6).

Таким чином, застосування багатофакторного аналізу для прогнозування ЛМ МРЩЗ має хорошу діагностичну ефективність — > 84 %.

Раннє та достовірне виявлення ЛМ на доопераційному етапі має важливе значення, оскільки наявність у 29—38 % пацієнтів з первинним МРЩЗ локорегіонарних метастазів різко збільшує частоту рецидивів [10—12]. У нашому попередньому дослідженні зареєстровано 32,4 % випадків ЛМ МРЩЗ, з

Таблиця 3
Результати тестування на навчальній вибірці (n = 142)

Показник	Кількість спостережень
Істинно позитивний результат (TP)	33
Істинно негативний результат (TN)	82
Хибно позитивний результат (FP)	13
Хибно негативний результат (FN)	14
Усього	142

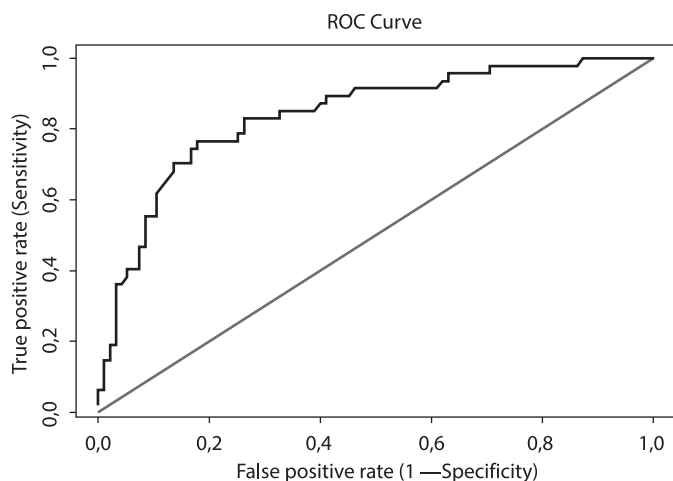


Рис. 4. ROC-крива для оцінки якості тесту (AUC = 0,84, 95 % ДІ 0,77—0,911)

них лише 11,7 % виявлено на доопераційному етапі. Оскільки пацієнти з ЛМ мають агресивніший перебіг хвороби, вищий ризик рецидиву та смерті, підготовка до хірургічної операції — основного методу лікування МРЩЗ має передбачати точну діагностику можливого метастазування [13].

Ультрасонографія — основний метод візуалізації регіонарних метастазів у пацієнтів з МРЩЗ, який має високу специфічність (85—97,4 %), але низьку чутливість (36,7—61,0 %) щодо виявлення метастазів у шийних лімфатичних вузлах при МРЩЗ. Комп'ютерна томографія чутливіша, але менш специфічна, ніж УЗД, при оцінці як регіонарних, так і віддалених метастазів [14—16]. Удосконалення методів візуалізації відіграє ключову роль у діагностиці метастазів, але їх діагностична ефективність недостатня. Тому є

Таблиця 5
Основні операційні характеристики тесту (контрольна вибірка, n = 147)

Показник	Значення (95 % ДІ)
Чутливість (Se), %	76,8 (65,1; 86,3)
Специфічність (Sp), %	89,7 (80,8; 95,5)
Прогностична значущість позитивного результату тесту (PPV), %	86,9 (77,2; 92,8)
Прогностична значущість негативного результату тесту (NPV), %	81,4 (73,9; 87,1)
Діагностична ефективність (Accuracy), %	83,7 (76,7; 89,3)

потреба в аналізі можливості застосування додаткових предикторів метастазування.

У нашому дослідженні чоловіча стать, розмір пухлини > 2,7 мм, мультифокальність і рівень кальцитоніну > 489 пг/мл були значущими чинниками ризику для прогнозування ЛМ. Це узгоджується з результатами інших досліджень, а відмінності за числовими значеннями, можливо, пов'язані з параметрами вибірки пацієнтів.

Ретроспективне дослідження Н. S. Oh та співавт. показало, що екстратиреоїдне поширення пухлини було незалежним чинником ризику розвитку ЛМ МРЩЗ та рецидиву захворювання [17]. Ми не досліджували цей параметр, оскільки це більш патоморфологічна характеристика, а явна екстраорганна інвазія, що локується на УЗД, є рідкісним явищем.

W. Fan та співавт. повідомили, що розмір пухлини > 1 см пов'язаний із шийними лімфатичними вузлами, але лише інвазія капсули щитоподібної залози ідентифікована як незалежний чинник ризику ураження латеральних лімфатичних вузлів [18].

Демографічними чинниками, пов'язаними з ЛМ МРЩЗ, є чоловіча стать і літній вік [19]. Однак у нашому дослідженні вік не був чинником ризику розвитку ЛМ МРЩЗ. Це потребує додаткового підтвердження за допомогою проспективних досліджень пацієнтів.

Спрогнозувати наявність метастазів за їх відсутності за даними УЗД неодноразово намагалися багато дослідників. З цією метою зазвичай використовували біохімічні маркери — кальцитонін і РЕА (раковий ембріональний антиген) [20, 21].

Найчастіше застосовуваний біохімічний маркер — кальцитонін має високу чутливість, але недо-

Таблиця 4
Основні операційні характеристики тесту (навчальна вибірка, n = 142)

Показник	Значення (95 % ДІ)
Чутливість (Se), %	70,2 (55,1; 82,7)
Специфічність (Sp), %	86,3 (77,7; 92,5)
Прогностична значущість позитивного результату тесту (PPV), %	71,7 (59,7; 81,3)
Прогностична значущість негативного результату тесту (NPV), %	85,4 (78,9; 90,2)
Діагностична ефективність (Accuracy), %	81,0 (73,6; 87,1)

статню специфічність. Так, для центрального метастазування при Cut-off 137 пг/мл чутливість становила 0,88, а специфічність — 0,37, для латерального метастазування при точці відсікання КТ — 358 пг/мл — відповідно 0,89 та 0,64 [22].

Застосування багатофакторного аналізу для прогнозування наявності метастазів, імовірно, може поліпшити операційні характеристики моделі. З цієї метою ми проаналізували ефективність незалежних параметрів (фокальність пухлини, стать пацієнта і рівень доопераційного кальцитоніну) для прогнозування прихованого метастазування, застосовувши методи багатофакторної логістичної регресії. Побудована на базі навчальної вибірки модель виявилася дуже якісною: AUC — 0,84. Чутливість знизилася до 70,2 % (55,1; 82,7), а специфічність, навпаки, підвищилася до 86,3 % (77,7; 92,5). У контрольній вибірці виявлено деяке поліпшення характеристик: чутливість зросла до 76,8 % (65,1; 86,3), специфічність — до 89,7 % (80,8; 95,5) [23]. Схожі дані (AUC — 0,82) та порівнянні операційні характеристики тесту наводять інші дослідники [24].

У нашого дослідження є декілька обмежень. Як і будь-яка модель, модель прогнозу метастазування лише частково відображує реальність з діагностичною ефективністю 0,84 з декількох причин: 1) навчальна вибірка утворена із пацієнтів, прооперованих в одному лікувальному закладі, 2) перевірка моделі проведена на контрольній вибірці, до якої залучено пацієнтів, прооперованих в інших лікувальних закладах, тому отримані операційні характеристики дещо відрізняються, але не виходять за межі обраного ДІ, 3) застосування лише одного показника КТ для прогнозу метастазування МРЩЗ має більшу чутливість, але меншу специфічність, ніж багатофакторний аналіз. Імовірно, вдосконалення математичного апарату позбавить запропоновану модель цього недоліку. У майбутньому необхідна подальша робота з оптимізації моделі за допомогою багатоцентрового дослідження з великою вибіркою та проспективного клінічного дослідження.

ВИСНОВКИ

Застосування методу бінарної логістичної регресії для оцінки наявності прихованого метастазування порівняно з монофакторним прогнозом, отриманим на підставі доопераційного рівня кальцитоніну, має нижчу чутливість (0,77 і 0,89) та вищу специфічність (0,90 і 0,64).

Подальше вдосконалення моделі може бути спрямоване на додатковий докладний аналіз помилкових результатів тесту в застосованій навчальній вибірці.

Запропонована прогностична модель, яка завдяки реалізації розрахунків у MS Excel відрізняється зручністю та швидкістю отримання кінцевої інформації, може бути додатковим діагностичним інструментом при виборі методу хірургічного лікування та заслуговує на впровадження в клінічну практику і популяризацію.

Фінансування. Дане дослідження не фінансувалося.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що стосовно публікації даної статті не існує конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. А. Товкай, В. А. Паламарчук, Ю. І. Караченцев, В. А. Смоляр, Ю. М. Таращенко; обстеження/підбір хворих — В. А. Смоляр; збір та обробка матеріалу — В. А. Смоляр, В. О. Куц; написання тексту — В. О. Паламарчук, В. В. Куц, В. А. Смоляр; редагування — О. А. Товкай, Ю. І. Караченцев, В. О. Паламарчук, Ю. М. Таращенко.

Етичні нюанси. Усі процедури проведеного дослідження із залученням пацієнтів відповідали етичним стандартам установи з клінічної практики та вимогам Гельсінської декларації 1964 р. з поправками. Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди на лікування та проведення всіх необхідних діагностичних процедур.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25:242-9. doi: 10.1089/thy.2014.0277.
4. Spanheimer PM, Ganly I, Chou JF, et al. Prophylactic lateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma is not associated with improved survival. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:6572-9. doi: 10.1245/s10434-021-09683-8.
5. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Eur Thyroid J.* 2019;8:159-66.

- doi: 10.1159/000499018.
6. Palamarchuk VO, Smolyar VA, Tovkai OA, Kuts VV. Analysis of some prognostic factors significance for medullary thyroid cancer metastasis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(1):4-11. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1139> (in Ukrainian).
 7. Полковнікова КЮ, Полковніков АЮ. Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019;4(2):159-67.
 8. Tian-Han Zhou, Ling-Qian Zhao, Yu Zhang, et al. The prediction of metastases of lateral cervical lymph node in medullary thyroid carcinoma. *Front. Endocrinol*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741289>.
 9. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):849-51. doi:10.1016/S1470-2045(17)30438-2.
 10. Ceolin L, Duval M, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:R499-518. doi: 10.1530/ERC-18-0574.
 11. Zhao J, Yang F, Wei X, et al. Ultrasound features value in the diagnosis and prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2021;72:727-34. doi: 10.1007/s12020-020-02510-2.
 12. Wang X, Li C, Huang L, et al. Progression of diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. [Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi]. 2019;54:306-10. doi: 10.3760/cma.j.issn. 1673-0860.2019.04.015.
 13. Maia AL, Wajner SM, Vargas CV. Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017;29:25-32. doi: 10.1097/CCO.0000000000000340.
 14. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*. 2008;18:411-8. doi: 10.1089/thy.2007.0269.
 15. Liu X, Ouyang D, Li H, et al. Papillary thyroid cancer: dual-energy spectral ct quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes. *Radiology*. 2015;275:167-76. doi: 10.1148/radiol.14140481.
 16. Xing Z, Qiu Y, Yang Q, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol*. 2020;129:109103. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
 17. Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Preoperative clinical and sonographic predictors for lateral cervical lymph node metastases in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28:362-8. doi: 10.1089/thy.2017.0514.
 18. Fan W, Xiao C, Wu F. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastases in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Int Med Res*. 2018;46:1982-9. doi: 10.1177/0300060518762684.
 19. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiiyama T, Fukushima M, Miya A. Static prognostic factors and appropriate surgical designs for patients with medullary thyroid carcinoma: The second report from a Single-Institution Study in Japan. *World J Surg*. 2018;42:3954-66. doi: 10.1007/s00268-018-4738-z.
 20. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Eur Thyroid J*. 2019;8:159-66. doi: 10.1159/000499018.
 21. Park H, Park SY, Park J, Choe JH, Chung MK, Woo SY, Kim TH. Prognostic value of preoperative serum calcitonin levels for predicting the recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*. 2021:1273. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749973>.
 22. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Смоляр ВА, Нечай ОП, Куц ВВ, Січінава РМ. Роль кальцитоніну на доопераційному етапі як предиктора метастазування медулярного раку щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021;4(72):4-18.
 23. Palamarchuk V, Smolyar V, Tovkai O, et al. The role of calcitonin in the preoperative stage as the predictor of medullary thyroid cancer metastasis. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2021;4(127):68-76. DOI: <https://doi.org/10.32345/USMYJ>.
 24. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med*. 2000;45:23-41. doi: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X.

РЕЗЮМЕ

Побудова прогностичної моделі оцінки ризику наявності метастазів медулярного раку щитоподібної залози із застосуванням бінарної логістичної регресії

О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹, Ю. І. Караченцев⁴, В. В. Куц^{1,2}, В. А. Смоляр¹, Ю. М. Тарашченко³

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

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

³ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

⁴ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Медулярний рак щитоподібної залози часто супроводжується метастазами, тому потребує вчасного і адекватного оперативного втручання.

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних і достовірних потенційних чинників при розробці математичного рівняння розрахунку ймовірності виявлення метастазів медулярного раку щитоподібної залози за відсутності їх клінічних та інструментальних ознак на доопераційному етапі.

Матеріали та методи. В дослідженні взяли участь пацієнти з медулярною карциномою щитоподібної залози без метастазів та з локорегіонарними метастазами. Для верифікації метастатичних депозитів проводили патоморфологічне дослідження за допомогою класифікації TNM (UICC). Для статистичної обробки результатів використовували програму StatPlus Pro v.7.6, статистичні калькулятори EpiTools та MedCalc, для оцінки ступеня впливу потенційних предикторів — технології Data Mining за допомогою надбудови інтелектуального аналізу даних для MS Office. Для оцінки діагностичної цінності тесту проводили ROC-аналіз та будували відповідну характеристичну криву з розрахунком площі під нею (за методом DeLong). Для операційних характеристик тестів розраховували 95 % довірчий інтервал за методом Вілсона. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Виявлено статистично значуще значення рівня базального кальцитоніну, статі пацієнта, багатофокусності та сумарного розміру пухлини в апіорній оцінці ризику метастазування медулярного раку щитоподібної залози, що дає змогу розглядати їх не лише як предиктори несприятливого прогнозу, а й як показники для індивідуального визначення обсягу оперативного втручання.

Висновки. Для оцінки прихованого метастазування метод бінарної логістичної регресії порівняно з монофакторним прогнозом за доопераційним рівнем кальцитоніну показав нижчу чутливість (0,77 та 0,89) і вищу специфічність (0,90 та 0,64). Удосконалення моделі потребує додаткового аналізу помилкових результатів тесту в навчальній вибірці.

Запропонована прогностична модель завдяки виконанню розрахунків у програмі MS Excel дає змогу зручно і швидко отримати інформацію, тому може бути застосована як додатковий діагностичний інструмент при виборі методу хірургічного лікування.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози; предиктори метастазування; кальцитонін; Data Mining; логістична регресія; ROC-аналіз.

ABSTRACT

Construction of the prognostic model for assessing the risk of medullary thyroid cancer metastases using binary logistic regression

O. A. Tovkai¹, V. O. Palamarchuk¹,
I. I. Karachentsev⁴, V. V. Kuts^{1,2}, V. A. Smolyar¹,
Yu. M. Tarashchenko³

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

² SI «National institute of pathophysiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv

³ SI «Institute of Endocrinology and Metabolism named after VP Komisarenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

⁴ SI «Institute of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Background. Medullary thyroid cancer is a topical disease that is often accompanied by metastases. The danger of this pathology requires timely and adequate surgery.

Objective to assess the prognostic value and informativeness of some clinical indicators with the selection of the most optimal and reliable potential factors in the development of the mathematical equation for calculating the personal probability of detecting metastases of medullary thyroid cancer in the absence of clinical and instrumental signs in the preoperative stage.

Materials and methods. Patients with medullary thyroid carcinoma with and without locoregional metastases participated in this study. To verify metastatic deposits, a pathomorphological study was performed using the TNM classification (UICC). StatPlus Pro v.7.6, EpiTools and MedCalc statistical calculators were used for statistical processing of results. Data Mining technologies were used to assess the degree of impact of potential predictors using the data mining add-on for MS Office. To assess the diagnostic value of the test, ROC analysis was performed and the

corresponding characteristic curve was constructed with the calculation of the area under it (according to the DeLong method). For the operational characteristics of the tests, 95 % confidence interval was calculated according to the Wilson method. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Basal calcitonin, patient sex, multifocality, and total tumor size have been shown to be significant in the a priori of the medullary thyroid cancer metastatic risk assessment. These indicators can be used not only as predictors of unfavourable prognosis, but also as indicators for individual determination of the surgery scope.

Conclusions. The method of binary logistic regression to assess latent metastasis showed lower sensitivity (0.77 vs 0.89) and higher specificity (0.90 vs 0.64) in contrast to the monofactorial prognosis based on preoperative calcitonin levels. Further improvement of the model requires additional analysis of erroneous test results in the applied training sample. The proposed prognostic model due to calculations in MS Excel allows you to easily and quickly obtain information, so it can be used as an additional diagnostic tool when choosing a method of surgical treatment.

Keywords: medullary thyroid cancer; predictors of metastasis; calcitonin; Data Mining; logistic regression; ROC analysis.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.

Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі



Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

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

Відновлення приросту населення в сучасних умовах неможливе без подолання таких поширених проблем репродуктивного здоров'я жінок, як порушення менструального циклу та безпліддя [1, 2]. Увагу науковців, які вивчають чинники афертильності у жінок репродуктивного віку, привертають дисфункційні розлади гіпоталамо-гіпофізарної ланки з домінуванням центрального гіпогонадізму [3, 4]. При цій патології відбувається зниження секреції статевих стероїдів через порушення базальної та/або імпульсної секреції гонадотропінів. При цьому неадекватна продукція фолікулостимулювального гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) виступають головними патогенними чинниками менструальних розладів [5].

Цей стан також часто називають гіпогонадотропним гіпогонадізмом, через показники концентрації гонадотропіну в межах чи дещо нижче показників референтних норм для здорових жінок. Термін «центральный гіпогонадізм» підкреслює, що центральна — тобто гіпоталамо-гіпофізарна регуляція функції яєчників пошкоджена. Авторами зазначається, центральний гіпогонадізм — відносно рідкісний стан, який можна виявити приблизно у 10 % жінок з первинною аменореєю [6] і 35 % жінок із вторинною

аменореєю [7]. Цей розлад може бути вродженим або набути, органічним, або функціональним (тобто без видимих анатомічних пошкоджень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки), ізольованим, або поєднаним із іншими гормональними дефіцитами гіпофіза (гіпопітуїтаризм) [3].

При цьому науковцями вказується на зниження рівня андрогенів у жіночому організмі, що призводить до порушення рекрутування преантральних фолікулів із примордіального фолікулярного пула [7].

Серед андрогенних гормонів жіночого стероїдного профілю репродуктологи звернули увагу на зниження показника дегідроепіандростерону (ДГЕА) — ендогенного стероїдного гормону, який утворюється сітчастою зоною кори надниркових залоз та тека-клітинами яєчників, у жінок із непліддям та сексуальною дисфункцією [8].

ДГЕА відіграє важливу роль в продукції андростендіону, тестостерону (Т) та естрадіолу (Е2) [9]. В нормі рівень цього гормону знижується поступово приблизно на дві третини між 40 і 70 роками зі швидкістю приблизно 2 % на рік, досягаючи найвищого рівня у віці 20—30 років, найнижчого у 80 років. На відміну від падіння рівня тестостерону, пік якого припадає на 45—50 років, рівень ДГЕА у цей період

Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії.

знижується на 13% по відношенню до пікового показника [10].

Мета роботи — дослідити особливості гормонального тла у жінок із ранніми втратами вагітності та сексуальною дисфункцією на прегравідарному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Місце проведення дослідження: Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Стан репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів. Розробка критеріїв діагностики» (номер державної реєстрації 0119U001422 (2018—2020)) та «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування безпліддя у жінок із сексуальною та гіпоандрогенною дисфункціями». Всіма учасниками дослідження було підписано інформовану згоду на проведення діагностики, лікування та обробку персональних даних. Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження було схвалено Комісією з питань етики при Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України.

Дизайн дослідження: у дослідження залучено 99 жінок: 1-ша група ($n = 69$) із жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД) та втратою вагітності раннього терміну гестації в анамнезі при плануванні наступної вагітності, 2-га група (контрольна, $n = 30$) — із самовільним викиднем раннього терміну гестації в анамнезі без ЖСД.

Критерії вилучення: наявність генетичних аберацій у плодів, підтверджених каріотипуванням.

Досліджували рівні статевих стероїдів та пептидних гормонів у першу фазу менструального циклу (5—7-й день менструального циклу) за загальноприйнятою методикою [11]. Усі обстеження проведені на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України.

Результати клінічних і біохімічних досліджень обробляли за допомогою спеціалізованого пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoftInc., США). Для статистичної обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики. Мірою центральної тенденції даних слугувало вибіркове середнє (M), мірою розсіювання — середнє квадратичне відхилення (s). Для визначення статистичної значущості відмінностей між якісними величинами застосовували χ^2 -тест Пірсона, різниці між кількісними даними — U -критерій Манна—Уїтні. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$ і високозначущими при $p < 0,01$ (p — рівень статистичної значущості відмінностей, вірогідність помилкового відхилення нульової гіпотези про відсутність відмінностей) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз віку обстежених жінок виявив, що жінки із ЖСД були дещо старше пацієнток контрольної групи (рис. 1).

Порушення циклу з менархе та після втрати маси тіла в 1-й групі траплялися частіше, ніж у 2-й (рис. 2). Це означає, що обидві групи жінок мали гормональний дисбаланс до настання вагітності. Пацієнтки 1-ї групи частіше отримували гормональну терапію до настання вагітності та прегравідарну підготовку, але це не мало позитивного ефекту щодо прогресування гестації.

Проведено порівняння рівня гіпофізарних та стероїдних гормонів для прогнозу успішності майбутньої вагітності (рис. 3 і 4). Установлено, що у жінок із ЖСД показники пептидних гормонів гіпофіза були



Рис. 1. Порівняння віку жінок досліджуваних груп

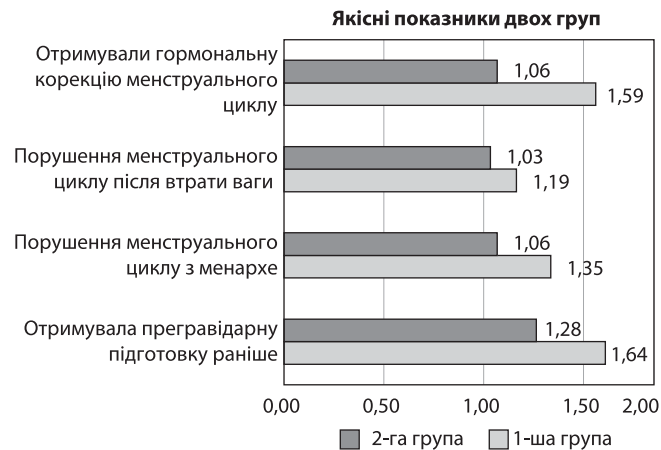


Рис. 2. Якісні показники досліджуваних груп

значно нижчі за такі контрольної групи, особливо рівень ЛГ.

Порівняльний аналіз за рівнем естрадіолу виявив, що рівень гормону, який відповідає за проліферативні процеси в організмі, у жінок із ЖСД майже втричі (!) був нижче — відповідно 35,03 [29,69; 40,36] і 106,87 [95,4; 118,83] пг/мл.

Визначення рівня прогестерону продемонструвало його статистично незначуще зниження у 1-й групі порівняно із 2-ю.

Андрогеновий статус жінок визначали за вільною (біологічно активною формою) тестостерону і ДГЕА-С (рис. 6 та 7).

Середнє значення вільного тестостерону у жінок із ЖСД було втричі менше за показник контрольної групи, а вміст ДГЕА-С — у 7,3 разу. Отже, саме рівень

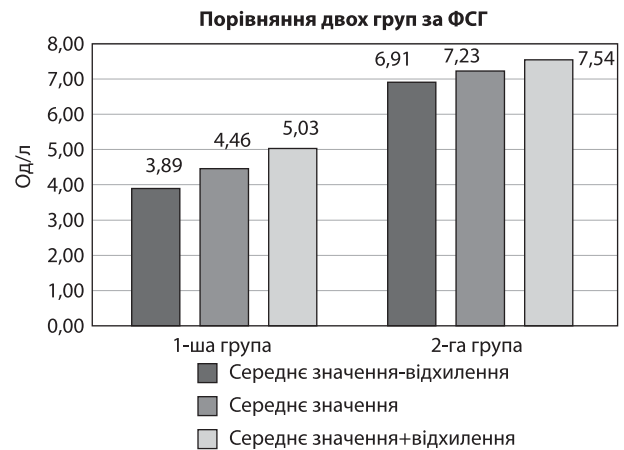


Рис. 3. Фолікулостимулювальний гормон у жінок груп порівняння

ДГЕА-С має найбільш достовірну відмінність у груп порівняння.

Виявлені зміни гормонального тла у жінок із ранніми втратами вагітності та ЖСД свідчать про загальну негативну тенденцію впливу внутрішньокринного дефіциту ДГЕА на секрецію естрадіолу та дефіцит стероїдів.

Отримані результати узгоджуються з думкою інших науковців щодо необхідності нормалізації рівня ДГЕА для запобігання передчасній атрезії незрілих фолікулів.

Позитивний прогноз щодо відновлення ритмічності менструального циклу, його овуляторності та гестаційної спроможності організму жінки можливий лише за умов подолання функціонального центрального гіпогонадізму у жінок



Рис. 4. Вміст лютеїнізуючого гормону

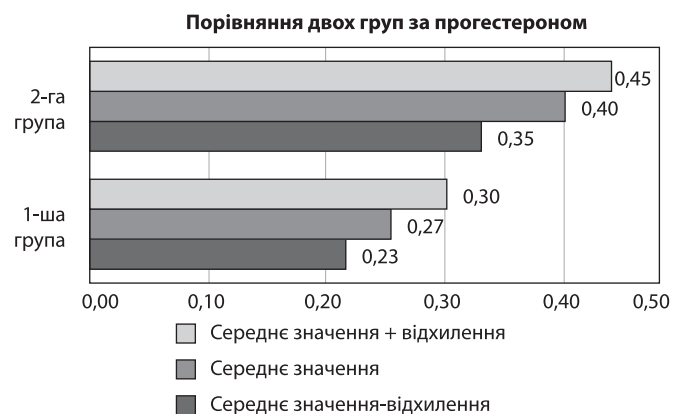


Рис. 5. Вміст прогестерону, нмоль/л

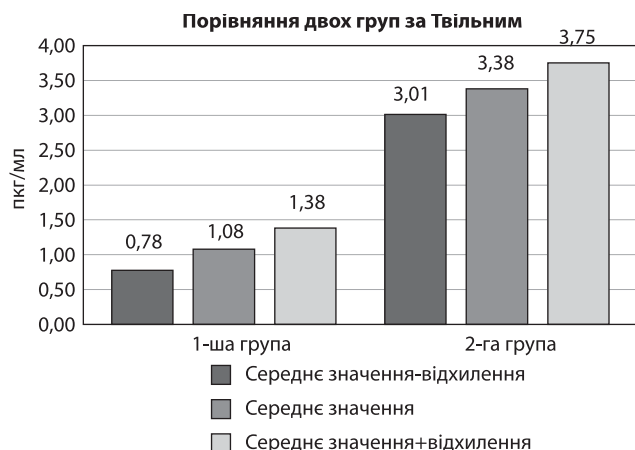


Рис. 6. Рівень вільного тестостерону

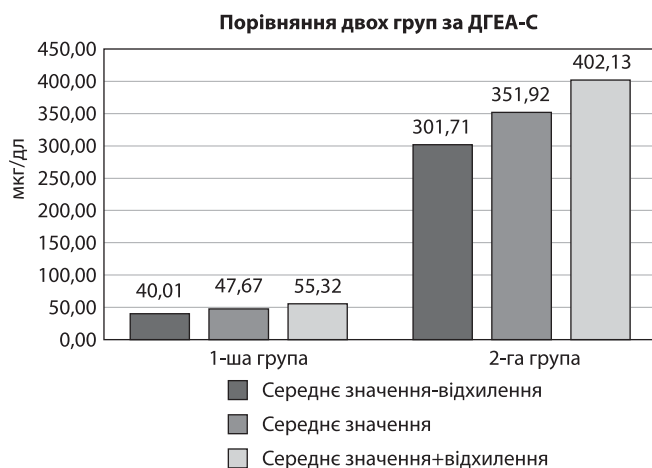


Рис. 7. Вміст ДГЕА-С

із ЖСД і самовільними викиднями раннього терміну гестації.

ВИСНОВКИ

У жінок із ЖСД та функціональним гіпоандрогенізмом має місце статистично значуще пригнічення рівня ЛГ, що унеможливує повноцінне залучення преантральних фолікулів із примордіального фолікулярного пулу через дефіцит ДГЕА. При гіпоандрогенізмі та ЖСД внутрішньокринний дефіцит ДГЕА впливає на секрецію естрадіолу та призводить до недостатності стероїдного забезпечення репродуктивного тла жіночого організму. Повноцінність відновлення гестаційних можливостей організму жінок із ЖСД та функціональним гіпогонадізмом потребує мультидисциплінарного підходу до подолання виявлених дисбалансів.

Рекомендації щодо подальших досліджень: доцільним вважаємо визначення кореляційних зв'язків між основними андрогенами жіночого організму та метаболічним профілем жінок із ЖСД та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Участь авторів: написання тексту, статистичний аналіз — Л. М. Семенюк; дизайн дослідження, редагування тексту — Т. Ю. Юзвенко; обстеження та лікування хворих — Л. С. Чернуха.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Яроцька КМ. Жіноча сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019. Випуск 1(43):95-100.
2. Семенюк ЛМ. Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок з яєчниковою дисфункцією. Здоров'я жінчин. 2019; 10(146):39-45.
3. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. Obstet Gynecol Surv. 2014;69(10): 603-6.
4. Karaca Z, Kelestimur F. The management of hypophysitis. Minerva Endocrinol. 2017; 41(3): 390-319.
5. Look P, Heggenhougen K, Qua H. Sexual and reproductive health. Academic Press. 2011:348.
6. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocr Dev. 2016; 29: 36-49.
7. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Fari-netti A, et al. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutical approach. Ann Endocrinol (Paris) 2010; 71(3): 163-169.
8. Шестакова ИГ, Бриль ЮА. Женские андрогены: ищем золотую середину. Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014;4(21):55-61.
9. Меркулова АИ, Джемлиханова ЛХ, Ниаури ДА, и др. Применение андрогенов и ингибиторов ароматазы в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(6):37-46.
10. Калиниченко СЮ, Тюзиков ИА, Тишова ЮА, Ворс-лов ЛО. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. Доктор.ру. 2015;14(115):59-64.
11. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 375 с.

12. Минцер ОП. Статистические методы исследования при проведении научных исследований. Практическая медицина. 2016;2(36):75-82.

РЕЗЮМЕ

Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі

Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

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

Мета роботи — дослідити особливості гормонального тла у жінок із ранніми втратами вагітності та жіночою сексуальною дисфункцією на прегравідарному етапі.

Матеріали та методи. Проведено дослідження рівня стероїдних та пептидних гормонів у першу фазу менструального циклу (5—7-й день менструального циклу) у жінок із жіночою статевою дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі на етапі планування наступної вагітності (69 жінок). Група контролю — 30 жінок із ранніми втратами вагітності без сексуальної дисфункції.

Результати. Жінки обох груп мали гормональний дисбаланс до настання гравідарного дебюту. Пацієнтки 1-ї групи частіше отримували гормональну терапію менструального циклу та прегравідарну підготовку, але без позитивного ефекту щодо прогресування вагітності. Жінки із сексуальною дисфункцією мали ознаки функціонального гіпогонадізму, про що свідчили показники пептидних гормонів: середній вміст фолікулостимулювального гормону у 1-й групі становив 4,46 Од/л, у 2-й — 7,23 Од/л, середній рівень лютеїнізуючого гормону — відповідно 2,77 та 6,63 Од/л. Це призвело до змін стероїдного забезпечення організму жінок — гіпоестрогенії, гіпопрогестеронемії, гіпоандрогенії. У 1-й групі рівень естрадіолу становив 35,03 [29,69; 40,36] пг/мл, у 2-й групі — 106,87 [95,4; 118,83] пг/мл. Це спричинило порушення проліферативних процесів у жіночому організмі. Показник прогестерону був статистично незначуще меншим у 1-й групі порівняно із 2-ю (0,27 [0,23; 0,30] і 0,40 [0,35; 0,45] нмоль/л). Середній вміст тестостерону вільного у 1-й групі був втричі меншим, ніж у 2-й (1,08 та 3,38 пкг/мл), а ДГЕА-С — у 7,3 разу.

Висновки. У жінок із сексуальною дисфункцією та функціональним гіпоандрогенізмом має місце ста-

тистично значуще пригнічення рівня лютеїнізуючого гормону, що унеможливорює повноцінне залучення преантральних фолікулів із примордіального фолікулярного пулу внаслідок дефіциту дегідроеніандростерону. При гіпоандрогенізмі внутрішньокринний дефіцит дегідроеніандростерону впливає на секрецію естрадіолу та призводить до недостатності стероїдного забезпечення репродуктивного тла жіночого організму. Повноцінність відновлення гестаційних можливостей організму жінок із сексуальною дисфункцією та функціональним гіпогонадізмом залежить від мультидисциплінарного підходу до подолання виявлених дисбалансів.

Ключові слова: жіноча сексуальна дисфункція, гіпоандрогенізм, ранні втрати вагітності.

ABSTRACT

Hormonal aspects of reproductive health disorders in women with a history of female sexual dysfunction and early pregnancy loss

L. M. Semeniuk, T. Yu. Yuzvenko, L. S. Chernukha

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

Objective — to study the peculiarities of hormonal background in women with early pregnancy loss and female sexual dysfunction in the pre-pregnancy stage.

Materials and methods. A study of steroid and peptide hormones in the first phase of the menstrual cycle (5—7 days of the menstrual cycle) in women with a history of female sexual dysfunction and early pregnancy loss at the planning stage of the next pregnancy (69 women, main group). The Control group consisted of 30 women with early pregnancy loss without sexual dysfunction.

Results. Women in the surveyed groups had hormonal imbalances before the onset of their pregnancy, women of the main group more often received hormonal therapy of the menstrual cycle and received pre-pregnancy training. Unfortunately, this did not have a positive effect on the progression of the pregnancy.

Women with sexual dysfunction showed signs of functional hypogonadism, manifested in the parameters of peptide hormones: the average FSH in the main group — 4.46 IU/l, compared to 7.23 in the control group. An average LH indicator was different between the compared groups: 2.77 IU/l in the main group and 6.63 IU/l in the control group. This resulted in the changes in the steroid supply of women: hypoeestrogenism, hypo-

progesteronemia, hypoandrogenism. In the main group, the level of estradiol was 35.03 [29.69; 40.36] pg/ml vs. 106.87 [95.4; 118.83] in the control group, which led to a violation of proliferative processes in the female body. The progesterone index had an insignificant decrease in main group compared with the control group: 0.27 [0.23; 0.30] nmol/l against 0.40 [0.35; 0.45] nmol/l. The mean value of free testosterone in main group of was 1.08 against 3.38 pkg/ml of the control group. The average DHEA-S in women of main group was 47.67 µg/dl against 351, 92 µg/dl of the control group.

The identified differences indicate a greater prognostic value of DHEA-S in violation of ovarian folliculogenesis.

Changes in hormonal background in women with early pregnancy and sexual dysfunction indicate a general negative trend of intracranial DHEA-S deficiency to estradiol secretion and steroid deficiency.

The study results confirmed the opinion of other scientists about the need to normalize DHEA-S levels to prevent premature atresia of immature follicles.

Conclusions. In women with sexual dysfunction and functional hypoandrogenism, there is a significant suppression of LH levels, which in turn makes it impossible to fully recruit preantral follicles from the primordial follicular pool due to deficiency of DHEA-S.

In hypoandrogenism, it is the intracrine deficiency of DHEA-S that affects the secretion of estradiol and leads to a lack of steroid supply to the reproductive background of the female body.

Restoration of the full gestational capabilities of women with sexual dysfunction and functional hypogonadism depends on a multidisciplinary approach to overcoming of the identified imbalances.

Keywords: female sexual dysfunction, hypoandrogenism, early pregnancy loss

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 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 (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію крохмалелоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксин 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, подібні 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 заміна 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, екстрасистолії), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи; 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. інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.л. 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. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concordet, D., Ganda, 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

Прогностична значущість експресії CD138, CD68, CD163 у патогенезі розвитку раку щитоподібної залози на тлі метаболічних розладів



Н. І. Белемєць, О. П. Нечай, Д. М. Квітка,
Р. М. Січінава, О. А. Товкай

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

Упродовж останніх десятиліть відзначено зростання захворюваності на рак щитоподібної залози (РЩЗ). Ця динаміка тісно корелює зі збільшенням поширення ожиріння [1]. Визначення чинників, які впливають на перебіг і агресивність перебігу раку, посідає важливе місце в онкології. На початку 1980-х років у літературі з'явилися перші повідомлення про пухлинно-асоційовані макрофаги (ПАМ) — макрофаги, які існують у мікросередовищі навколо пухлини [2, 3].

Дослідження експресії CD138, CD163, CD68 використовують як специфічний маркер макрофагів. Установлено, що ПАМ виконують подвійні функції, як позитивно, так і негативно впливаючи на ріст пухлини через взаємодію з мікросередовищем. Ці ефекти є тканинносередовищними [4, 5]. Продемонстровано існування ПАМ у тканині папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) з метастазами в лімфатичних вузлах, що свідчить про онкогенну роль ПАМ при РЩЗ людини [6]. Є повідомлення про високу щільність ПАМ при низькодиференційованій папілярній

карциномі щитоподібної залози [7]. Остаточного не з'ясовані розподіл і роль ПАМ у найпоширенішому ПРЩЗ, а також імуногістохімічні особливості перебігу РЩЗ на тлі метаболічних розладів (резистентність до інсуліну, цукровий діабет 2 типу та кардіоваскулярні захворювання), за яких важливим чинником ризику є ожиріння [8].

Мета роботи — дослідити експерсію імуногістохімічних маркерів CD138, CD68, CD163, залучених у патогенез розвитку папілярного раку щитоподібної залози на тлі метаболічних розладів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано дані 36 хворих, прооперованих з приводу ПРЩЗ у хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Вік хворих становив від 18 до 76 років, середній вік — $(41,4 \pm 13,8)$ року. Серед пацієнтів переважали жінки — 32 (співвідношення — 1:8).

Белемєць Наталія Іванівна, зав. відділення цитології, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1050-1277>; Нечай Олександр Павлович, к. мед. н., завідувач відділення ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України; E-mail: Allanetchay@ukr.net; ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5978-4458> (також для кореспонденції); Квітка Дмитро Миколайович, лікар-хірург, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-7606-8365>; E-mail: dnkvitka@gmail.com; Січінава Реваз Мірянович, д. мед. н., Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, провідний науковий співробітник відділу ендокринної хірургії. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-2163-8460>; Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; E-mail: director.tovkai@gmail.com.

За індексом маси тіла (ІМТ) хворих розподілили на дві групи: перша група ($n = 14$) — з нормальною масою тіла ($ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), друга ($n = 22$) — з надлишковою масою тіла ($ІМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$).

Хворим проведено молекулярно-генетичне тестування методом полімеразної ланцюгової реакції. Наявність молекулярно-генетичної мутації (МГМ) BRAFV600E підтверджено у 20 (55,6 %) пацієнтів. Агресивність пухлин оцінювали за такими критеріями: багатофокусний ріст (за даними патогістологічного висновку) — 4 (11,1 %) випадки, наявність метастазів (за даними патогістологічного висновку) — 5 (13,9 %), екстраорганної інвазії — 2 (5,6 %).

Наявність аутоімунного тиреоїдиту підтверджено в усіх хворих за рівнем тиреоїдних антитіл і даних патогістологічного висновку. Імуногістохімічне дослідження маркерів CD138, CD68 та CD163 у гістологічному матеріалі пухлин щитоподібної залози виконували за стандартною методикою. Зрізи тканин фіксували у 10 % розчині формаліну. Для проведення матеріалу (препаратів) після фіксації використовували гістопроектор карусельного типу LeicaTP-1020, для приготування парафінових блоків — станцію Leica RM 2125 RT. Зрізи завтовшки 2 мкм фарбували гематоксиліном та еозином. Використовували мікроскоп Olympus BX 43 з фотокамерою Olympus SC-50 та програмою cellSens Entry CS 1.16.

Імуногістохімічні маркери (ІГМ) CD138, CD68, CD163 досліджували на парафінових зрізах та проводили оцінку їх експресії в тканинах пухлини ЩЗ з використанням системи візуалізації Diagnostig Bio System (Mouse/Rabbit PolyVue Plus HRP/DAB Detection System).

Накопичення та обробку даних здійснювали у програмі MS Excel 2013. При виконанні розрахунків використовували програму статистичного аналізу StatPlus 7 (AnalystSoft Inc.).

Застосовували методи статистичного аналізу: точний критерій Фішера, χ^2 -тест з поправкою Йейтса, кутове перетворення Фішера. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо виявлення МГМ BRAFV600E у групах наведено у табл. 1. Статистично значущого зв'язку між наявністю BRAFV600E та ожирінням не встановлено ($p > 0,05$).

Проведено дослідження ефективності виявлення МГМ за допомогою ІГМ CD138, CD68, CD163 (табл. 2). З даних рисунка видно, що найчастіше виявляли глікопротеїн CD68, рідше — CD138 і CD163.

Аналіз отриманих даних показав, що принаймні один ІГМ виявлено у 100 % хворих першої групи та 92,9 % — другої групи, але статистично значущого зв'язку з наявністю окремо CD138, CD68, CD163 у пацієнтів з та без ожиріння не виявлено ($p > 0,05$). Натомість встановлено статистично значущу ($p < 0,01$) різницю за виявленням маркера CD68 між групами.

Вивчено агресивність перебігу ПРЩЗ за результатами гістологічного дослідження. Такий перебіг зареєстровано у 25,0 % хворих, зокрема серед пацієнтів з нормальною масою тіла виявлено 3 (21,4 %) випадки, серед хворих з надлишковою масою тіла — 6 (27,3 %). Статистично значущого зв'язку між ожирінням і агресивністю РЩЗ не встановлено ($p > 0,05$). Хворі першої групи не мали статистично значущих відмінностей за частотою агресивного перебігу на відміну від хворих другої групи.

Останніми роками проведено багато досліджень молекулярно-генетичних та імуногістохімічних особливостей перебігу РЩЗ на тлі порушення метаболічних розладів. Жирова тканина є не лише депо жиру. Це також ендокринний орган, який продукує гормони у відповідь на зміну метаболічного статусу. Ідентифіковано білки, які жирова тканина секритує у системний кровообіг. Вони мають збірну назву «адипокіни» або «адипозні цитокіни». Механізми негативного впливу ожиріння призводять до запалення. Протягом останніх років запалення розглядають як важливий компонент патогенезу цукрового діабету 2 типу.

Відомо, що пермісивне запальне вогнище (опосередковане прозапальними цитокінами, які секре-

Таблиця 1

Розподіл хворих за наявністю молекулярно-генетичної мутації

Мутація BRAFV600E	Перша група ($n = 14$)	Друга група ($n = 22$)	Разом
Наявна	6	14	20
Відсутня	8	8	16
Усього	14	22	36

Таблиця 2

Частота виявлення імуногістохімічних маркерів у дослідних групах залежно від наявності молекулярно-генетичної мутації

ІГМ	Перша група (n=14)		Друга група (n=22)		Разом
	Мутація BRAFV600E наявна	Мутація BRAFV600E відсутня	Мутація BRAFV600E наявна	Мутація BRAFV600E відсутня	
CD138	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)	18 %
CD68	10 (71,4 %)*	4 (28,6 %)	16 (72,7 %)*	6 (27,3 %)	26 %
CD163	9 (64,3 %)	5 (55,7 %)	11 (50,0 %)	11 (50,0 %)	20 %
Усього	25	17	39	27	64 %

* Відмінність у межах групи статистично значуща ($p < 0,01$).

туються у відповідь на надлишок субстратів (вільні жирні кислоти)) призводить як до периферичної інсулінорезистентності, так і до дисфункції β -клітин. Надлишок вільних жирних кислот у макрофагах та β -клітинах може активувати інфламасоми — мультипротеїнові цитоплазматичні комплекси, що спричиняє секрецію інтерлейкінів, зокрема інтерлейкіну-1 β . Останній стимулює продукцію додаткових прозапальних цитокінів макрофагами [9]. Саме тому ми досліджували активність експресії CD163, CD68 і CD138, які належать до ПАМ та відіграють роль у процесі онкогенезу, пов'язану з розвиненою стадією та несприятливим прогнозом при багатьох онкологічних захворюваннях людини, зокрема РЩЗ. Однак функцію ПАМ при РЩЗ не встановлено.

Для досягнення однорідності групи обрали когорту хворих на РЩЗ на тлі аутоімунного тиреоїдиту та провели молекулярно-генетичне тестування для виявлення патогенної мутації BRAFV600E. Наявність цієї мутації встановлено у 20 (55,6 %) випадках, що узгоджується з даними літератури [10, 11] — від 28 до 83 % залежно від гістологічного підтипу та регіону проживання пацієнтів. Однак у нашому дослідженні статистично значущого зв'язку між наявністю МГМ та ІМТ не встановлено ($p > 0,05$).

Вартий уваги факт, що серед досліджених хворих переважали особи з підвищеною масою тіла (ІМТ ≥ 25 кг/м²) — 61,1 %. Така велика частка пацієнтів з надлишковою масою тіла відповідає літературним повідомленням, які свідчать про тенденцію зростання надлишкової маси тіла протягом останніх десятиліть у всьому світі [12].

Є дані про наявність CD138, CD68 та CD163 у пацієнтів з різними хронічними захворюваннями, які перебігають на тлі ожиріння. Так, при дослідженні

впливу маси тіла на перебіг ревматоїдного артриту S. Alivernini та співавт. довели вплив ожиріння на гістологічні особливості синовііту при цьому захворюванні (виявлено вищий індекс CD68 та запальних клітин у синовіальній тканині на початку захворювання та під час ремісії) [15]. Експресію CD68 тривалий час використовували як специфічний маркер макрофагів [13], нині його вважають антигеном, що вказує на наявність лізосом [14].

CD163 експресується в більшості субпопуляцій зрілих тканинних макрофагів [16] і пов'язаний з їх протизапальними функціями [17]. У дослідженні I. J. B. van der Zalm і співавт. пацієнти з ожирінням мали більший вміст sCD163, ніж особи з нормальною масою тіла з контрольної групи, але після 75-тижневого періоду дотримання здорового способу життя (режим харчування, фізичні вправи) рівень sCD163 істотно не змінився, так само, як і цитокінів, хемокинів та факторів росту [18].

CD138 — Syndecan-1 (Синдекан-1 (Sdc1)) є маркером плазматичних клітин і належить до сімейства

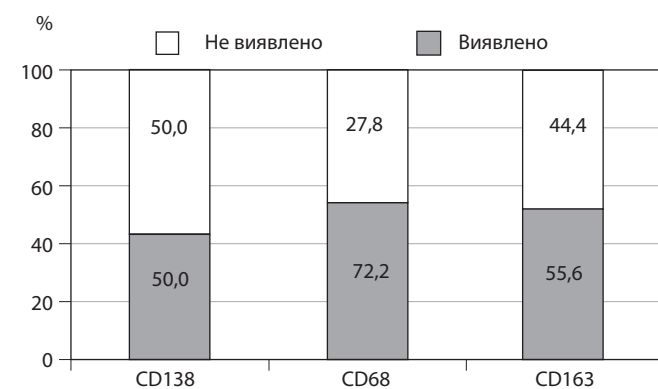


Рисунок. Частота виявлення імуногістохімічних маркерів

протеогліканів гепарансульфату, роль якого досліджували переважно в регуляції проліферації та виживання епітелію і пухлинних клітин [19], тоді як його значення для регулювання ожиріння та гомеостазу глюкози недостатньо вивчено. А. К. Jaiswal та співавт. опублікували результати дослідження впливу Sdc1 на метаболізм у мишей. Вони довели важливу мультисистемну роль Sdc1 у регулюванні нормального енергетичного балансу та гомеостазу глюкози [20].

Автори зазначених вище повідомлень при вивченні експресії CD163, CD68 та CD138 відзначили зростання їх активності у разі надлишкової маси тіла та при запальних процесах. Пошук літературних джерел, в яких згадується про функціональну роль ПАМ при ПРЩЗ на тлі порушення метаболізму, не дав результату.

У проведеному нами дослідженні із ІГМ найчастіше виявляли CD68 (72,2 %). Установлено статистично значущу ($p < 0,01$) різницю за його виявленням між групами хворих.

Не виявлено статистично значущого зв'язку між наявністю окремих ІГМ (CD138, CD68, CD163) у хворих з нормальною та надлишковою масою тіла з урахуванням МГМ ($p > 0,05$). Отже, такий чинник, як порушення метаболізму, не впливає на виявлення CD138, CD68 і CD163 у пухлині у разі ПРЩЗ. Не встановлено зв'язку між ожирінням та наявністю агресивного перебігу хвороби.

ВИСНОВКИ

Не встановлено підвищеної експресії імуністохімічних маркерів (CD138, CD68, CD163), залучених у патогенез ПРЩЗ, у пацієнтів з метаболічними розладами (зокрема з надлишковою масою тіла).

Не виявлено статистично значущого зв'язку між ІМТ та наявністю МГМ, а також агресивністю пухлинного процесу ($p > 0,05$).

Етичне схвалення. Усі процедури проведеного дослідження із залученням пацієнтів відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики та вимогам Гельсінської декларації 1964 року з поправками. Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форму інформованої згоди на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

Гонорар: не задекларовано.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що стосовно публікації цієї статті не існує конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження —

Н. І. Белемєць, О. П. Нечай, О. А. Товкай; обстеження/підбір хворих — Н. І. Белемєць, О. П. Нечай, Д. М. Квітка, Р. М. Січінава; збирання та обробка матеріалу — О. П. Нечай, Н. І. Белемєць, Д. М. Квітка, Р. М. Січінава; написання тексту — О. П. Нечай, Н. І. Белемєць; редагування — Н. І. Белемєць, О. П. Нечай, О. А. Товкай.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kitahara C, Sosa J. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:646-53. doi: org/10.1038/nrendo.2016.110.
2. Ladusch M, Schäffner H, Ullmann L, Littmann M, Reimann S, Gindl P, Ambrosius H. Pre- and postoperative reactivity of breast cancer patients to tumor associated antigens and HEP in the macrophage electrophoresis mobility (MEM) test. *Arch Geschwulstforsch*. 1982;52(6):469-78. In German. PMID: 6186223.
3. Neumeister B, Hamsch K, Storch H. Macrophage adherence inhibition test (MAI) in Wistar rats bearing Jensen tumors. I. MAI after incubation with tumor-associated antigens. *Arch Geschwulstforsch*. 1983;53(6):521-8. In German. PMID: 6200084.
4. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol*. 2002;196(3):254-65. doi: 10.1002/path.1027. PMID: 11857487.
5. Heusinkveld M, van der Burg SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. *J Transl Med*. 2011;9:216. doi: 10.1186/1479-5876-9-216.
6. Kim S, Cho SW, Min HS, et al. The expression of tumor-associated macrophages in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28(3):192-8. doi: 10.3803/EnM.2013.28.3.192.
7. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1069-74. doi: 10.1677/ERC-08-0036.
8. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol*. 2008;61:697-706 DOI: 10.1136/jcp.2007.048363.
9. Monnat RJ Jr. General pathology teaching at the University of Washington. *J Pathol*. 1989;159(4):345-9. doi: 10.1002/path.1711590414. PMID: 2614580.
10. Kim MH, Bae JS, Lim DJ, et al. Quantification of BRAF V600E alleles predicts papillary thyroid cancer progression. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(6):891-902. doi: 10.1530/ERC-14-0147.

11. Vuong HG, Altibi AM, Abdelhamid AH, et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review. *Oncotarget*. 2017;8(6):10637-49. doi: 10.18632/oncotarget.12885.
12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
13. Qing W, Fang WY, Ye L, et al. Density of tumor-associated macrophages correlates with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22(9):905-10. doi: 10.1089/thy.2011.0452.
14. Fiumara A, Belfiore A, Russo G, et al. In situ evidence of neoplastic cell phagocytosis by macrophages in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1615-20. doi: 10.1210/jcem.82.5.3909. PMID: 9141559.
15. Alivernini S, Tolusso B, Gigante MR. Overweight/obesity affects histological features and inflammatory gene signature of synovial membrane of Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10420. doi: 10.1038/s41598-019-46927-w.
16. Takayama H, Nishimura K, Tsujimura A, et al. Increased infiltration of tumor associated macrophages is associated with poor prognosis of bladder carcinoma in situ after intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1894-900. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.090. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19237175.
17. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Dec;15(4):1069-74. doi: 10.1677/ERC-08-0036.
18. Van der Zalm IJB, van der Valk ES, Wester VL, et al. Obesity-associated T-cell and macrophage activation improve partly after a lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(9):1838-50. doi: 10.1038/s41366-020-0615-6.
19. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012 Jan;31(1):3-16. doi: 10.1016/j.matbio.2011.10.001.
20. Jaiswal AK, Sadasivam M, Aja S, Hamad ARA. Lack of Syndecan-1 produces significant alterations in whole-body composition, metabolism and glucose homeostasis in mice. *World J Diabetes*. 2020;11(4):126-36. doi: 10.4239/wjd.v11.i4.126

РЕЗЮМЕ

Прогностична значущість експресії CD138, CD68, CD163 у патогенезі розвитку раку щитоподібної залози на тлі метаболічних розладів

Н. І. Белемєць, О. П. Нечай, Д. М. Квітка, Р. М. Січінава, О. А. Товкай

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

Мета роботи — дослідити експерсію імуногістохімічних маркерів CD138, CD68, CD163, залучених у патогенез розвитку папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) на тлі метаболічних розладів.

Матеріали та методи. Відібрано та проаналізовано 36 історій хвороб хворих, прооперованих з приводу ПРЩЗ в умовах хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Вік хворих становив від 18 до 76 років, середній вік — $(41,4 \pm 13,8)$ року. Серед пацієнтів переважали жінки — 32. За індексом маси тіла (ІМТ) хворих розподілили на дві групи: перша група ($n = 14$) — з нормальною масою тіла ($ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), друга ($n = 22$) — з надлишковою масою тіла ($ІМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$). Усі хворі мали аутоімунний тиреоїдит, підтверджений лабораторним та гістологічним дослідженням. Проведено визначення молекулярно-генетичної мутації (МГМ) BRAFV600E. Останню виявлено у 20 (55,6 %) хворих. Імуногістохімічне дослідження маркерів CD138, CD68, CD163 у гістологічному матеріалі пухлин здійснювали за стандартною методикою.

Результати. Із досліджених імуногістохімічних маркерів найчастіше виявляли CD68 — у 72,2 % випадків, тоді як CD138 та CD163 зареєстровано у 50,0 та 55,6 % випадків відповідно. В обох групах не встановлено статистично значущого зв'язку між ІМТ та наявністю МГМ BRAFV600E, а також між експресією CD138, CD68 і CD163 та ІМТ ($p > 0,05$). Установлено статистично значущу ($p < 0,01$) різницю лише за виявленням маркера CD68 між групами. Агресивність пухлинного процесу зареєстровано у 25 % хворих. Пацієнти з нормальним ІМТ не мали статистично значущих відмінностей за частотою агресивності на відміну від хворих з надлишковою масою тіла (21,4 та 27,3 % відповідно).

Висновки. Не встановлено підвищеної експресії імуногістохімічних маркерів CD138, CD68, CD163,

залучених у патогенез ПРЦЗ, у пацієнтів з надлишковою масою тіла. Не виявлено статистично значущого зв'язку між ІМТ та наявністю МГМ, а також агресивністю пухлинного процесу.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, імуністохімічні маркери, надлишкова маса тіла.

ABSTRACT

Predictive value of CD138, CD68, CD163 expression in the pathogenesis of the development of thyroid cancer against the background of metabolic disorders

N. I. Belemets, O. P. Nechay, D. M. Kvitka, R. M. Sichinava, O. A. Tovkai

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

Objective — to investigate the expression of CD138, CD68, CD163, involved in the pathogenesis of papillary thyroid cancer (PTC) against the background of metabolic disorders.

Materials and methods. The analysis was performed on 36 selected medical histories of patients who were operated for PTC in the Surgical Department of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the MoH of Ukraine. Patients' aged ranged 18 to 76 years, the mean age was 41.4 ± 13.8 years; women prevailed among patients — 32. According to the body mass index (BMI) patients were divided into two groups: group 1 ($n = 14$) with

normal weight ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), group 2 consisted of 22 overweight patients ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). All patients had autoimmune thyroiditis confirmed by laboratory and histological examination. Molecular genetic mutation BRAFV600E was detected in 20 (55.6 %). Immunohistochemical study of markers CD138, CD68, CD163 was performed according to the standard methods on histological material of tumors.

Results. Among the studied immunohistochemical markers, CD68 was the most common — 72.2 % of cases, while CD138 and CD163 were found in 50 % and 55.6 %, respectively. In both studied groups, no statistically significant association was found between BMI and the presence of BRAFV600E ($p > 0.05$). In the immunohistochemical study of markers CD138, CD68 and CD163 no significant relationship between their expression and BMI was found ($p > 0.05$). Instead, we found a significant difference in the detection of the CD68 marker in patients of both groups ($p < 0.01$), while CD138 and CD163 did not show significant difference. The aggressiveness of the tumor process occurred in 25 % of patients. Patients in group 1 (with normal BMI) did not have significant differences in the aggressiveness in contrast to patients of the group 2 (21.4 % and 27.3 %, respectively).

Conclusions. No increase of the expression of immunohistochemical markers CD138, CD68, CD163, involved in the pathogenesis of PTC, was established in overweight patients; there was no significant correlation between BMI and the presence of BRAFV600E, as well as the aggressiveness of the tumor process.

Keywords: thyroid cancer, immunohistochemical markers, overweight.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.

Алгоритм діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталоматами надниркових залоз та його реалізація у середовищі MS Excel



О. А. Товкай¹, О. Е. Третяк¹, В. В. Куц^{1,2}

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

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

Впровадження у рутинну практику високоінформативних досліджень збільшує кількість випадкових знахідок, «інциденталом», що потребує від лікаря дотримання чіткого алгоритму дій щодо інтерпретації та підтвердження або заперечення ендокринної патології. Прикладом є субклінічна гіперкортизолемія (СГ). Згідно з визначенням I. Chiodini та співавт. [1] СГ розглядають як помірний гіперкортицизм унаслідок патологічного стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи із підтвердженою лабораторно гіперкортизолемією за відсутності класичних фенотипових ознак і симптомів синдрому Кушинга (СК).

Поширеність СГ у дорослій популяції становить близько 2 % [2], збільшуючись серед пацієнтів з випадково виявленим утворенням надниркової залози (НЗ) до 30 %, при цьому частота інциденталом серед дорослого населення становить 4—7 % [2]. За даними Y. S. Elhassan та співавт. [3], пацієнти із СГ на тлі інциденталомати НЗ мають метаболічні ускладнення у вигляді артеріальної гіпертензії (АГ) (60 %), ожиріння (50 %), дисліпідемії (40 %), цукрового діабету (ЦД) 2 типу (30 %).

Ретроспективні дослідження M. Debono та співавт. виявили вищий рівень серцево-судинних захворювань і смертності серед пацієнтів з підтвердженою гіперкортизолемією на тлі утворення НЗ порівняно з особами з утвореннями, які не функціонують [4].

У 2016 р. опубліковано практичні рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів із інциденталоматами НЗ та визначено термін «автономна продукція кортизолу» для незалежної від адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіперсекреції кортизолу за відсутності патогномонічних клінічних ознак СК [5].

Лікування СГ хірургічно орієнтоване за відсутності ефективних та безпечних при тривалому використанні медикаментозних препаратів для блокади синтезу кортизолу. Рішення щодо доцільності хірургічного лікування хворого на СГ приймають на підставі наявності у пацієнта метаболічних ускладнень, оцінки серцево-судинних чинників ризику, віку, прогнозу щодо тривалості життя [6].

Отже, є потреба в оптимізації протоколу діагностики СГ з урахуванням клінічних, анамнестичних та лабораторних даних.

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, Київ, Кловський узвіз, 13А. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Третяк Олена Едуардівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. 01021, Київ, Кловський узвіз, 13А. E-mail: tretyak3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-6143>; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-7298>.

Мета дослідження — оптимізувати діагностику субклінічної гіперкортизолемії та розробити діагностичний алгоритм для пацієнтів з інцидентальними наднирковими залозами на підставі аналізу даних анамнестичних, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу нейроендокринології та клінічної ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (номер державної реєстрації 0116U003042).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне дослідження даних 310 пацієнтів, прооперованих з приводу утворень НЗ. Вивчено наявність компонентів метаболічного синдрому (надмірної маси тіла, ожиріння, АГ, порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії) та показники гормональної активності утворення НЗ (вміст АКТГ у плазмі, добова екскреція кортизолу, рівень кортизолу натще після 1 мг дексаметазонавого супресивного тесту (ДСТ), альдостерону, реніну та їх співвідношення (АРС). Обстеження проведено за алгоритмом, розробленим згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями щодо діагностики СК [7] (рис. 1).

На першому етапі всім пацієнтам виконували одноденну супресивну пробу з 1 мг дексаметазону. Критерієм заперечення прихованого гіперкортицизму був рівень кортизолу натще після 1 мг ДСТ $< 1,8$ мкг/дл. Пацієнтам з показником $\geq 1,8$ мкг/дл проводили дослідження добової екскреції кортизолу і вимірювання АКТГ у плазмі крові вранці.

Рішення щодо тактики лікування приймали після лабораторного підтвердження надмірної секреції кортизолу на підставі відповідності лабораторних показників пацієнта критеріям, визначеним згідно з рекомендаціями щодо діагностики СК та міжнародними рекомендаціями щодо підтвердження автономної продукції кортизолу [5].

Лабораторні дослідження передбачали визначення рівня кортизолу і альдостерону в крові методом електрохемілюмінесцентного аналізу за допомогою автоматичного імуноаналізатора-фотометра Cobas e411 (Roche Diagnostics, Німеччина), АКТГ і реніну в плазмі крові та кортизолу в добовій сечі — методом імуноферментного аналізу за допомогою апарата iEMS Reader MF & Multiskan (ThermoLabsystems, Фінляндія) з використанням реактивів Biomerica Inc. (США). Мультиспіральну комп'ютерну томографію НЗ проводили за допомогою томографа Toshiba Corporation (Японія), модель AQUILION. Патоморфо-

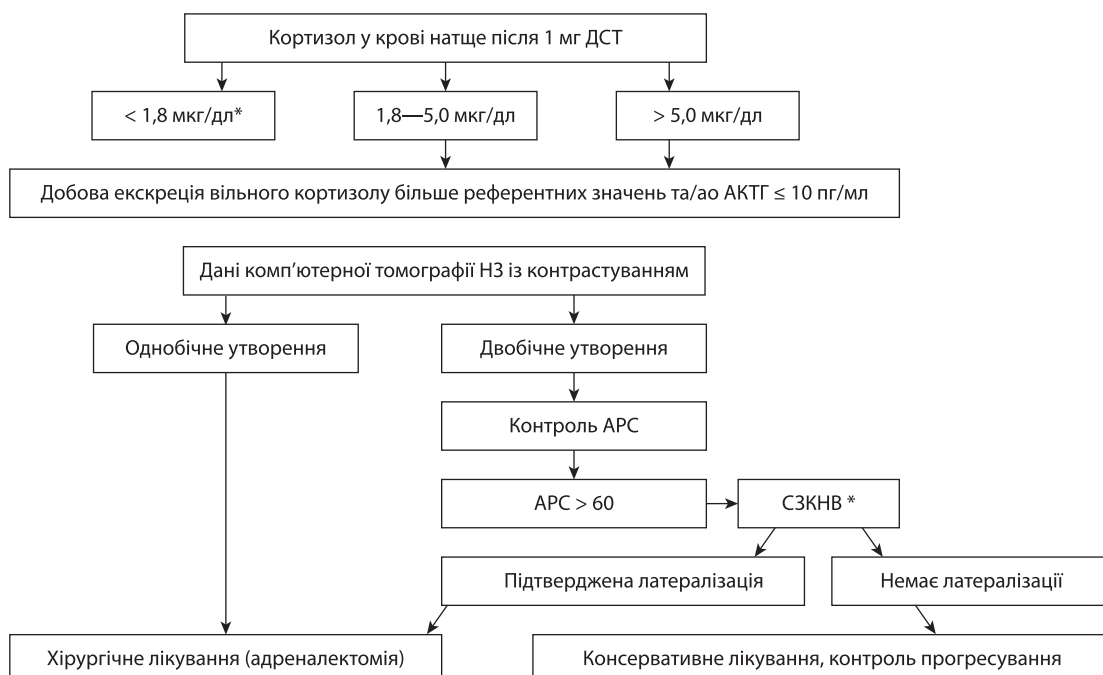


Рис. 1. Алгоритм обстеження пацієнтів груп ризику для підтвердження ендегенної гіперкортизолемії [7].

* СЗКНВ — селективний забір крові з вен надниркової залози

логічне дослідження видалених утворень НЗ виконано методом світлової мікроскопії.

Статистичну обробку клініко-лабораторних результатів здійснювали параметричними та непараметричними методами залежно від типу даних та характеру їх розподілу (t-критерій Стьюдента, критерій Манна — Уїтні, критерій χ^2 , кутове перетворення Фішера, рангова кореляція Спірмена, ROC-аналіз). При побудові діагностичного алгоритму використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда. Для накопичення і обробки даних застосували програму MS Excel 2013 і додатки до неї, а також програму статистичного аналізу StatPlus Pro v.7 (Analyst Soft Inc., США, ліцензія № 21735752).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтів розподілили на групи згідно з даними патогістологічного дослідження (ПГД) після операції: перша група — 244 (78,7 %) хворих з гормонально активними аденомами або гіперплазією НЗ з підтвердженою гіперкортизолемією, друга група — 66 (21,3 %) пацієнтів, у яких підтверджено гормонально неактивні утворення (мієлоліпоми, кісти, гангліоневроми, міксомы, гематоми).

Порівняльний аналіз виявив статистично значущу різницю за віком (особи першої групи були старшого віку). Серед пацієнтів обох груп переважали жінки.

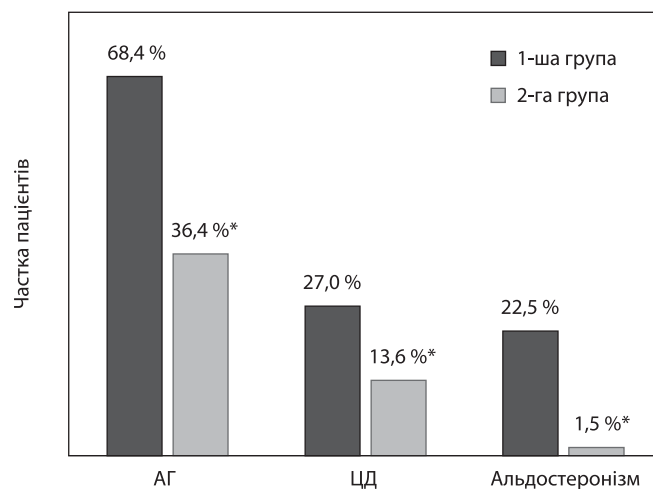
У статистично значущо більшій кількості пацієнтів першої групи діагностовано АГ (68,4 та 36,4 %, $p < 0,05$) і ЦД 2 типу (27,0 та 13,6 %, $p < 0,05$). Супутній первинний гіперальдостеронізм підтверджено у 36 (22,5 %) пацієнтів, тобто майже чверть випадків АГ — це вторинна АГ унаслідок поєднання СГ і первинного гіперальдостеронізму (рис. 2).

Підтверджено наявність статистично значущої різниці між групами за показниками ліпідного обміну — загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), що є маркерами дисліпідемії, наявність якої свідчить про високий серцево-судинний ризик у пацієнтів з метаболічним синдромом (рис. 3).

Для оцінки діагностичної значущості та з'ясування можливості використання як предикторів субклінічної ендогенної гіперкортизолемії ознак, які статистично значущо відрізнялися у групах, проведено ROC-аналіз. Кількісною інтерпретацією для нього є AUC (area under curve, площа під ROC-кривою). Шкала оцінки якості моделі відповідно до значення AUC: 0,9—1,0 — відмінна, 0,8—0,9 — дуже добра,

0,7—0,8 — добра, 0,6—0,7 — середня, 0,5—0,6 — незадовільна.

За результатами ROC-аналізу, тест із застосуванням рівня кортизолу 1 мг ДСТ має чутливість 90 %, специфічність — 74 % при граничному рівні 1,7 мкг/дл. Другим за значущістю скринінговим тестом для підтвердження СГ є рівень АКТГ — при граничному рівні ≤ 10 пг/мл він має чутливість 80 %, специфічність — 56 %. Показник добової екскреції



* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 2. Порівняння пацієнтів досліджуваних груп за наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та первинного гіперальдостеронізму

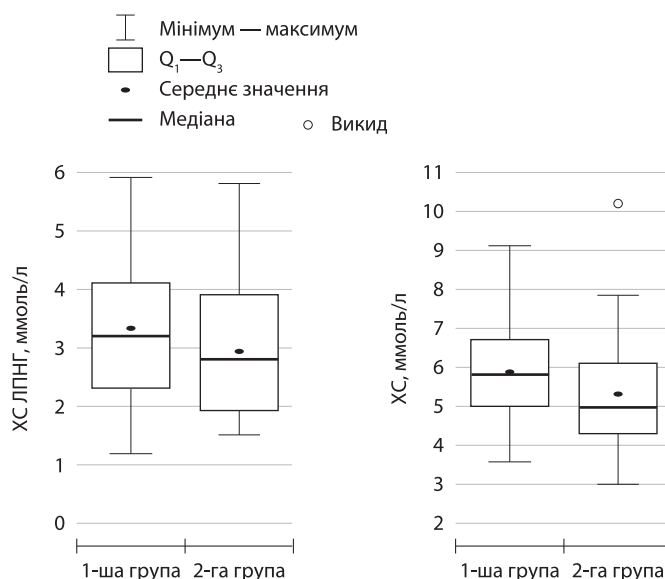


Рис. 3. Вміст ліпопротеїнів низької густини і холестерину

Таблиця 1

Ефективність показників функції надниркових залоз для діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз

Показник	Cut-off	Se, %	Sp, %	AUC	Індекс Юдена
Кортизол у сироватці крові після 1 мг ДСТ, мкг/дл	1,7	90,2	74,2	0,883	0,644
АКТГ, пг/мл	10	63,1	92,6	0,815	0,557
Добова екскреція кортизолу, мкг	238	71,4	81,8	0,803	0,532

Примітка. Cut-off — граничний рівень; Se — чутливість, Sp — специфічність.

кортизолу при обстеженні пацієнтів з інциденталомами для підтвердження ендогенної гіперкортизолемії має чутливість 71 %, специфічність — 82 % (табл. 1).

Оскільки в діагностиці ендогенної гіперкортизолемії на тлі утворення НЗ жодному окремому показнику не притаманні одночасно високі чутливість та специфічність, було розроблено інтегральну модель для підтвердження чи заперечення СГ у пацієнта з інциденталомою НЗ.

У клінічній практиці для вибору тактики лікування у випадках, коли показники основних скринінгових лабораторних тестів перебувають у «сірій зоні», важливе значення мають вік пацієнта і наявність метаболічних ускладнень, потенційно пов'язаних з гіперкортизолемією з нестабільним перебігом і наявністю ускладнень, що обмежує період активного нагляду.

При створенні діагностичної моделі вимогою є висока ефективність, тому було залучено показники, які, за отриманими даними, продемонстрували найбільшу клінічну і лабораторну діагностичну якість. Це вік, наявність АГ, ЦД 2 типу, надмірної маси тіла, дисліпідемії та лабораторні показники функціонування гіпофізарно-надниркової осі, які мають найвищу чутливість та специфічність (рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу). Для досягнення мети випробувано метод, який ґрунтується на так званій неоднорідній послідовній процедурі Вальда [8, 9]. Побудова діагностичних таблиць з вальдівським послідовним аналізом демонструє максимальні показники чутливості та рекомендована для використання у клінічній практиці [9]. Перевагою цього методу є те, що він дає змогу значно зменшити обсяг інформації, необхідної для прийняття рішення, оскільки її накопичення відбувається лише до досягнення певного порогу.

З урахуванням клінічного досвіду, чинних рекомендацій [3, 6, 10, 11] та отриманих у дослідженні даних для створення діагностичного алгоритму обрано 12 показників — вік, стать, індекс маси тіла

(ІМТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), наявність АГ, ЦД 2 типу і лабораторні показники — рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ у плазмі крові, добова екскреція кортизолу, ЗХС та ХС ЛПНГ у сироватці крові.

Величину порогу для прийняття рішення із заданим рівнем надійності за Вальдом визначали за формулами 1 та 2 [8]:

$$\text{поріг } A = (1 - \alpha) : \beta, \quad (1)$$

$$\text{поріг } B = \alpha : (1 - \beta), \quad (2)$$

де А і В — стани, між якими проводять диференційну діагностику; α — похибка першого роду, тобто хибна діагностика захворювання В, тоді як у пацієнта насправді захворювання А; β — похибка другого роду, тобто помилкове встановлення діагнозу захворювання А у пацієнта із захворюванням В. Умовно як стан А обрано наявність гормонально активного утворення НЗ (пацієнти першої групи), як стан В — гормонально неактивні інциденталоми (пацієнти другої групи).

Для обраних ознак та їх градацій (показники віку та ІМТ) розраховано відношення правдоподібності, які є відношенням вірогідностей частоти діагностичної ознаки при станах А(1) та В(2), і на їх основі визначено діагностичні коефіцієнти (ДК) та інформаційні міри Кульбака $J(x_{ij})$. Діагностичні коефіцієнти визначали за формулою 3, J — за формулою 4 [8]:

$$ДК(x_{ij}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)}, \quad (3)$$

де $P(x_{ij}/A_1)$ — частота ознаки в групі хворих з діагнозом А; $P(x_{ij}/A_2)$ — частота ознаки в групі хворих з діагнозом В.

При застосуванні послідовної діагностичної процедури зручною мірою для оцінки інформативності ознак є міра Кульбака, яка на відміну від критеріїв статистичної значущості відмінностей дає змогу оцінити не вірогідність відмінностей розподілень, а ступінь цих відмінностей:

$$J(x_{ij}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)} \cdot 0,5 [P(x_{ij}/A_1) - P(x_{ij}/A_2)]. \quad (4)$$

Діагностичний коефіцієнт відповідає наявності (+) чи відсутності ознаки (–) (у нашому дослідженні це наявність гормональної активності чи її відсутність). Ознаки з додатними ДК (частота ознаки в першій групі більше, ніж у другій) розглядали як маркери наявності автономної продукції кортизолу, а ознаки з від'ємними ДК (частота ознаки в другій групі більше, ніж у першій) — як маркери відсутності надлишку кортизолу. При визначенні порогу в так званій навчальній вибірці із пацієнтів, для яких діагноз підтверджено, перевіряють якість алгоритму. Потім будують діагностичну таблицю, в якій показники розміщують у порядку зменшення інформативності. Для кожного пацієнта сумують визначені ДК до досягнення додатного або від'ємного діагностичного порогу прийняття рішення.

Суттєвою та корисною особливістю методу є те, що він дає змогу залучати в алгоритм не лише числові показники, а й категоріальні змінні.

Нами розглянуто декілька варіантів побудови діагностичного алгоритму, які випробовували на одній і тій самій навчальній вибірці з 50 випадковим чином відібраними хворими. Найефективнішою виявилася схема, в якій використовували як числові, так і категоріальні показники. Для діагностичних ознак з числовим вираженням поріг прийняття рішення за кожною ознакою визначали за допомогою ROC-аналізу з невеликим коригуванням (табл. 2) [12, 13].

Вартий уваги той факт, що розташування показників за рейтингом AUC загалом відповідає їх розташуванню відповідно до величини інформаційної міри (табл. 3).

З метою отримання прийнятної точності діагностики задано високі значення $\alpha = \beta = 0,05$. При досяг-

ненні відповідного порогу з вірогідністю $p < 0,05$ роблять висновок про наявність певного стану. З урахуванням того, що в подальшому відповідно до формули прийняття рішення [8] при розрахунках використано не абсолютні значення, а їх помножений на 10 десятковий логарифм, при обраних значеннях α і β отримано такі величини порогів:

$$\text{поріг A} = 12,788 \approx 12,8;$$

$$\text{поріг B} = -12,788 \approx -12,8.$$

Хоча для побудови діагностичної таблиці рекомендується використовувати ознаки з J не менше ніж 0,6 [9], з огляду на невелику їх кількість та власний клінічний досвід на етапі випробування алгоритму залишено 9 показників (усі за винятком ЧСС) (див. табл. 3).

Аналіз якості та помилок діагностування виявив, що врахування трьох градацій віку та ІМТ давало кращі результати, ніж використання обчисленого порогу. Також відкориговано поріг прийняття рішення для показника «Нічна дексаметазонова проба» (супресивний тест з дексаметазоном 1 мг).

Операційні характеристики тесту (з урахуванням 95 % довірчого інтервалу) отримано у вибірці із 50 хворих (табл. 4). Кількість невизначених діагнозів становила близько 12 %.

Вартий уваги той факт, що для правильного встановлення діагнозу зазвичай було достатньо чотирьох відповідей. Лише в одному випадку використано 11 пунктів. Таким чином, для швидкого отримання прогнозу кількість запитань таблиці-анкети можна скоротити без помітного зменшення якості тесту.

За даними табл. 2 для автоматизації послідовної процедури створено електронну таблицю у програмі MS Excel з використанням вбудованих математич-

Таблиця 2

Характеристики діагностичної якості лабораторних та клінічних показників для діагностики субклінічної гіперкортизолемії за даними ROC-аналізу

Показник	Вирішальне правило	AUC	Індекс Юдена	COP	Se	Sp
Нічна дексаметазонова проба	$X \geq T$	0,883	0,644	$\geq 1,7$	0,902	0,742
АКТГ	$X \leq T$	0,815	0,557	$\leq 10,0$	0,631	0,926
Добова екскреція кортизолу	$X \geq T$	0,803	0,532	$\geq 238,0$	0,714	0,818
Вік	$X \geq T$	0,652	0,285	≥ 47	0,709	0,576
ЗХС	$X \geq T$	0,645	0,279	$\geq 4,5$	0,846	0,432
ХС ЛПНГ	$X \geq T$	0,617	0,286	$\geq 1,9$	0,908	0,378
Глюкоза в крові	$X \geq T$	0,594	0,213	$\geq 5,3$	0,567	0,646
ІМТ	$X \geq T$	0,543	0,109	≥ 27	0,639	0,470
АРС	$X > T$	0,596	0,208	$> 22,3$	0,947	0,260

Примітка. X — значення показника у пацієнта; T — обраний граничний рівень.

них та логічних функцій, яка суттєво спрощує процедуру прийняття рішення (рис. 4).

При обробці даних пацієнта у комірці «Наявність ознаки» послідовно зверху донизу заносять цифри: 1 (якщо ознака наявна) або 0 (якщо ознака відсутня). За відсутності ознаки допускається пропускати комірки. Після кожного введення відбувається автоматичне визначення накопиченої алгебраїчної (тобто з ураху-

ванням знаку) суми балів, яка відразу автоматично порівнюється із величиною порогів. Якщо сума балів досягає порогу А (група 1, тобто стан або діагноз А, наявність гіперкортизолемії), то в комірці колонки «Результат» з'являється напис «1», при досягненні порогу В (група 2, тобто стан В, відсутність гіперкортизолемії) — напис «2». Після цього згідно з вимогами методу послідовної діагностичної процедури заповнення таблиці припиняється. Якщо при повному заповненні таблиці жодного з порогів не досягнуто, то у відповідній комірці, як і до початку процедури, відображується напис «Діагноз не встановлено».

Таблиця 3

Дані алгоритму діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталоміями надниркових залоз

Показник	ДК	І ознака
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл		4,581
< 1,8	-8,8	
≥ 1,8	+5,4	
АКТГ, пг/мл		3,705
> 10	-4,0	
≤ 10	+9,3	
Вільний кортизол у сечі, мкг/добу		1,638
< 238	-1,6	
≥ 238	+9,6	
АГ		0,924
немає	-3,0	
є	+2,7	
Вік, роки		0,611
≤ 44	-2,6	
45—59	+0,2	
≥ 60	+3,7	
ЗХС, ммоль/л		0,597
< 4,5	-3,1	
≥ 4,5	+1,7	
Стать		0,326
жіноча	+1,1	
чоловіча	-2,7	
Глюкоза в крові, ммоль/л		0,291
< 5,3	-0,8	
≥ 5,3	+3,3	
ЦД 2 типу		0,249
немає	-0,7	
є	+3,0	
ЛПНГ, ммоль/л		0,052
< 1,9	-0,6	
≥ 1,9	+0,7	
ІМТ, кг/м ²		0,049
< 25	-1,2	
25—30	+0,2	
≥ 30	+0,5	

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД № 1

Пацієнт К. (№ 72), чоловік, 44 роки, наявна АГ, ЦД 2 типу відсутній, ІМТ — 36 кг/м², рівень кортизолу після 1 мг ДСТ — 0,8 мкг/дл, АКТГ — 10 пг/мл, добова екскреція кортизолу — 367 мг, ХС ЛПНГ — 3,9 ммоль/л, ЗХС — 5,7 ммоль/л, глюкоза у плазмі крові натще — 5,58 ммоль/л, кортизол після операції — 2,2 мкг/дл. Виконання процедури алгоритму в автоматизованій таблиці досягає порогу прийняття рішення — 136 після 11 відповідей. Діагноз 1, наявність гормональної активності. Додатково: за даними ПГД — аденокортикальна аденома. Звертає увагу вміст кортизолу після операції — 2,2 мкг/дл, що є додатковим підтвердженням наявності гормональної активності.

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД № 2

Пацієнт О. (№ 189), чоловік, 48 років, наявна АГ, ЦД 2 типу відсутній, ІМТ — 28 кг/м², рівень кортизолу

Таблиця 4

Основні операційні характеристики тесту

Показник	Значення (95 % ДІ)
Чутливість (без урахування невизначених результатів)	0,949 (0,842; 0,985)
Специфічність (без урахування невизначених результатів)	0,833 (0,699; 0,915)
Прогностична цінність позитивного результату (без урахування невизначених результатів)	0,974 (0,878; 0,995)
Прогностична цінність негативного результату (без урахування невизначених результатів)	0,714 (0,570; 0,825)
Загальна діагностична ефективність (з урахуванням усіх результатів), %	84,0 (71,5; 91,7)

№	A	B	C	D	E	F	G
1	№ хворого	№ ознаки	Показник	ДК	Наявність ознаки: 1 - є, 0 - немає	Бали	Діагноз не встановлено
2		1	Нічна дексаметазонова проба				
3			<1,8 мкг/дл	-8,8		0,0	
4			>=1,8 мкг/дл	5,4		0,0	
5		2	АКТГ				
6			>= 10 пг/мл	-3,3		0,0	
7			<10 пг/мл	8,8		0,0	
8		3	Вільний кортизол у сечі				
9			< 403 мкг/доба	-1,6		0,0	
10			>= 403 мкг/доба	9,6		0,0	
11		4	АГ				
12			Немає	-3,0		0,0	
13			Є	2,7		0,0	
14		5	Вік				
15			до 44 років включно	-2,6		0,0	
16			від 45 до 59 років	0,2		0,0	
17			60 і більш	3,7		0,0	
18		6	Холестерин				
19			< 5	-3,1		0,0	
20			>= 5	1,7		0,0	
21		7	Стать				
22			Ж	1,1		0,0	
23			Ч	-2,7		0,0	
24		8	Цукор крові				
25			<=6,1	-0,8		0,0	
26			>6,1	3,3		0,0	
27		9	ЦД				
28			Немає	-0,7		0,0	
29			Є	3,0		0,0	
30		10	ЛПНП				
31			<3 ммоль/л	-1,0		0,0	
32			>=3 ммоль/л	1,0		0,0	
33		11	ІМТ				
34			<25 кг/м2	-1,2		0,0	
35			від 25 до 30 кг/м2	0,2		0,0	
36			>=30 кг/м2	0,5		0,0	
37							
38			хворий	№		Діагноз	
39				альфа	бета		
40				0,05	0,05	сума	
41			Результат	Пороги		0,0	
42				12,8			
43			Діагноз не встановлено	-12,8			
44			Кількість відповідей			0	
45							

Рис. 4. Таблиця діагностики субклінічної гіперкортизолеїї у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз для використання у програмі MS Excel

після 1 мг ДСТ — 1,4 мкг/дл, АКТГ — 16 пг/мл, добова екскреція кортизолу — 346 мг, ХС ЛПНГ — 3,9 ммоль/л, ЗХС — 5,7 ммоль/л, глюкоза в плазмі крові натще — 5,75 ммоль/л. Виконання процедури алгоритму в автоматизованій таблиці досягає порога прийняття рішення 2,2 б, 11 відповідей — діагноз не встановлено. Додаткові дані: двобічне ураження НЗ — праворуч розміром 5 мм, ліворуч розміром 35 × 25 × 25 мм, щільність — +18+32 НУ, АРС — 6,9, але спостерігається супресія реніну — 0,810 нг/дл. Вміст кортизолу після операції — 19 мкг/дл. За даними ПГД, вузлова гіперплазія коркового шару НЗ. Клінічний діагноз — первинна двобічна макронодулярна гіперплазія НЗ (Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia, PBMAH). Контрольний огляд через рік: динаміка позитивна, постійна терапія спіронолактоном. Відсутність надлишку кортизолу може пояснюватися змішаною секрецією кортизолу і альдостерону з можливими клінічними виявами гіперальдостеронізму, що підтверджує позитивний результат лікування, але на тлі терапії спіронолактоном, тому гіперальдостеронізм домінував.

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД № 3

Пацієнт Л. (№ 148), чоловік, 37 років, ІМТ 22 кг/м², наявна АГ, ЦД 2 типу немає, показник кортизолу після 1 мг ДСТ — 3,6 мкг/дл, АКТГ — 11,5 пг/мл, екскреція кортизолу добова — 412 мг, ХС ЛПНГ — 1,9 ммоль/л, ЗХС — 4,3 ммоль/л. Виконання процедури діагностики автоматизованій таблиці досягає порога прийняття рішення після відповідей на 4 запитання, досягнуто поріг 13,7 бала, прийняття рішення — 1 (прогностично наявність гормональної активності). Додаткові дані комп'ютерної томографії: кістозне утворення правої НЗ великого розміру 60 × 65 × 80 мм, щільність — 5—12 од НУ. За даними ПГД, крововилив у НЗ. Клінічний випадок демонструє відомий фахівцям факт — утворення великого розміру різного генезу, зокрема злоякісного, але первинно ненадиркового походження має лабораторні ознаки помірного надлишку кортизолу.

ВИСНОВКИ

Для підтвердження наявності субклінічної ендокринної гіперкортизолемії у пацієнта з одно/двобічними утвореннями НЗ доцільно використовувати інтегральний алгоритм діагностики, який містить анамнестичні (вік, стать), клінічні (наявність АГ, ЦД 2 типу) та лабораторні (рівень кортизолу після 1 мг

ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу, глюкоза в плазмі крові, ЗХС, ХС ЛПНГ) показники.

Застосування розробленої діагностичної моделі дає змогу підтвердити або заперечити автономну продукцію кортизолу у пацієнта з інциденталомою НЗ з чутливістю 94,9 % та специфічністю 83,3 %. Загальна діагностична ефективність методу (при 12 % невизначених діагнозів) становить 84,9 %.

Етичне схвалення. Усі процедури дослідження із залученням пацієнтів виконано відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» з переглядом 2008 р. та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 «Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики» зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ № 355 (з0825-02) від 25.09.2002 р.

Гонорар: не задекларовано.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що стосовно публікації цієї статті не існує конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. А. Товкай, О. Е. Третяк; обстеження хворих, створення бази даних — О. А. Товкай, О. Е. Третяк; обробка матеріалу — В. В. Куц; написання тексту — О. Е. Третяк, В. В. Куц; редагування — О. А. Товкай, В. В. Куц.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1223-36. doi: 10.1210/jc.2010-2722.
2. Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, Campo M, De Martino MC, Marcelli G, Morelli V, et al.; ABC Group. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2017 May;56(2):262-6.
3. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A. et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171 : 107-16.
4. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4462-70. doi: 10.1210/jc.2014-3007.
5. Dralle H, Newell-Price J, Tabarin A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collabora-

- tion with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Euro J Endocrinol.* 2016;175(2):1-34.
6. Cherenko SM, Larin OS, Shchekaturova LV, Tretiak OE, Tovkai O. A. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: from literature analysis to initial clinical experience in Ukraine. 7th Symposium of ESES 2017 Surgery or Subclinical Endocrine Diseases (Oxford 6-9, April 2017, UK). P. 15.
 7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
 8. Вальд А. Последовательный анализ. М.: Физматгиз; 1960. 132 с.
 9. Гублер ЕВ. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина; 1978. 242 с.
 10. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing syndrome: a review. *Surg Clin North Am.* 2014;94(3):657-68. doi: 10.1016/j.suc.2014.02.008.
 11. Tretiak O. Clinical and laboratory characteristics of patients with adrenal incidentalomas in the differential diagnosis of subclinical hypercortisolism. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(11) 238-44.
 12. Batyuk LV. Diagnostic tests decision-making rules based upon analysis of ROC-curves. *Biofisychnyi Visnik.* 2015;33(1):68-72 (in Ukrainian).
 13. Kopitsa NP, Titarenko NV, Belaya NV, Oparin AL. Prognostic model for detecting complications in patients with coronary syndrome. *Visnik Kh NU V. N. Karazin.* 2012;10(24)23-31 (in Ukrainian).

РЕЗЮМЕ

Алгоритм діагностики субклінічної гіперкортизолеї у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз та його реалізація у середовищі MS Excel

О. А. Товкай¹, О. Е. Третьяк¹, В. В. Куц^{1,2}

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

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

Мета дослідження — оптимізувати діагностику субклінічної ендокринної гіперкортизолеї та розробити діагностичний алгоритм для пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз (НЗ) на підставі аналізу даних анамнестичних, клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Матеріали та методи. Дослідження 310 прооперованих з приводу утворень НЗ пацієнтів передбачало клінічну оцінку наявності компонентів метаболічного синдрому (надмірної маси тіла, ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії) та показників гормональної активності утворення НЗ (вміст адренокортикотропного гормону (АКТГ) у плазмі крові, добова екскреція кортизолу, рівень кортизолу натще після 1 мг дексаметазонавого супресивного тесту (ДСТ), вміст альдостерону, реніну та їх співвідношення). Обстеження проведено за алгоритмом, розробленим згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями з діагностики синдрому Кушинга та рекомендаціями щодо підтвердження автономної продукції кортизолу. Пацієнтів розподілили на групи за даними патогістологічного дослідження (ПГД) після операції: група 1 — 244 (78,7 %) хворих з гормонально активними аденомами, група 2 — 66 (21,3 %) пацієнтів, у яких підтверджено гормонально неактивні утворення (мієлоліпоми, кісти, гангліоневроми, міксоми, гематоми).

Лабораторні дослідження передбачали визначення рівня кортизолу і альдостерону в крові методом електрохіміїлюмінесцентного аналізу за допомогою автоматичного імуноаналізатора-фотометра Cobas e411 (Roche Diagnostics, Німеччина), АКТГ і реніну в плазмі крові та кортизолу в добовій сечі — методом імуноферментного аналізу за допомогою апарата iEMS Reader MF & Multiskan (ThermoLabsystems, Фінляндія) з використанням реактивів Biomerica Inc. (США). Мультиспіральну комп'ютерну томографію НЗ проводили за допомогою томографа Toshiba Corporation (Японія). Патоморфологічне дослідження видалених утворень НЗ виконано методом світлової мікроскопії.

Статистичну обробку клініко-лабораторних результатів здійснювали параметричними та непараметричними методами залежно від типу даних та характеру їх розподілу (t-критерій Стюдента, критерій Манна — Уїтні, критерій χ^2 , кутове перетворення Фішера, рангова кореляція Спірмена, ROC-аналіз). При побудові діагностичного алгоритму використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда. Для накопичення і обробки даних застосували програму MS Excel 2013 і додатки до неї, а також програму статистичного аналізу StatPlus Pro v.7 (Analyst Soft Inc., США, ліцензія № 21735752).

Результати. Серед пацієнтів обох груп переважали жінки. Порівняльний аналіз виявив статистично

ABSTRACT

Algorithm for the diagnosis of subclinical hypercortisolemia in patients with adrenal incidentalomas and their implementation in MS Excel environment**O. A. Tovkai¹, O. E. Tretyak¹, V. V. Kuts^{1,2}**¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for endocrine surgery, Transplantation of endocrine organ and Tissue of the Ministry of health of Ukraine, Kyiv.² State institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.**Objective** — to optimize the diagnosis of subclinical endogenous hypercortisolemia and develop a diagnostic algorithm in patients with adrenal incidentalomas based on the analysis of anamnestic, clinical, instrumental and laboratory studies.**Materials and methods.** The study of 310 patients operated for adrenal incidentalomas included a clinical assessment of the presence of components of the metabolic syndrome (obesity, hypertension, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia) and indicators of hormonal activity of adrenal glands (plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels, daily cortisol excretion, cortisol levels after 1 mg dexamethasone suppressive test, aldosterone, renin levels). The examination was performed according to algorithm developed in accordance with the international clinical guidelines for the diagnosis of Cushing's syndrome and recommendations for confirming autonomous cortisol production. To perform the analysis, patients were divided into groups according to the data of the pathohistological study after surgery: Group 1 included 244 patients (78.7 %) with hormonally active adenomas; Group 2 included 66 patients (21.3 %) who confirmed hormonally inactive formations. Laboratory tests included determination of cortisol, blood aldosterone with electrochemiluminescence analysis on an automatic analyzer immunoassay-photometer Cobas e411 (Roche Diagnostics, Germany); ACTH, plasma renin, cortisol in daily urine by enzyme immunoassay on an IEMs Reader MF&MULTISKAN device (ThermoLabsystems, Finland); MSCT NC (tomograph Toshiba Corporation, Japan). Pathomorphological examination of adrenal formations was performed by light microscopy. Statistical processing of the results was performed using parametric and nonparametric methods (student's t-criterion, Mann-Whitney criterion, chi-square criterion, Fisher angular transformation, Spearman rank correlation, ROC analysis). When con-

значащу різницю за віком — пацієнти з гормонально активними утвореннями були старшого віку, більшість з них мали АГ (68,4 і 36,4 %, $p < 0,05$) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу (27,0 і 13,6 %, $p < 0,05$). Супутній первинний гіперальдостеронізм підтверджено у 36 (22,5 %) пацієнтів. Установлено статистично значущу різницю між групами за показниками ліпідного обміну (холестерин та ліпопротеїни низької густини). За результатами ROC-аналізу, тест із застосуванням рівня кортизолу після 1 мг ДСТ має чутливість 90 %, специфічність — 74 % при граничному рівні 1,7 мкг/дл. Другим за значущістю скринінговим тестом для підтвердження субклінічної гіперкортизолемії є вміст АКТГ — при граничному рівні ≤ 10 пг/мл він має чутливість 80 %, специфічність — 56 %. Показник добової екскреції кортизолу має чутливість 71 %, специфічність — 82 %. За методом, який ґрунтується на неоднорідній послідовній процедурі Вальда, розроблена інтегральна модель для підтвердження чи заперечення гіперкортизолемії у пацієнта з інциденталомою НЗ. Для оцінки залучено показники, які демонструють найбільшу клінічну та лабораторну діагностичну якість, — вік, наявність АГ, ЦД 2 типу, надмірної маси тіла, дисліпідемії та лабораторні показники, що мають найвищу чутливість та специфічність, — рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу. Для автоматизації послідовної процедури створено електронну таблицю у програмі MS Excel з використанням вбудованих математичних та логічних функцій, яка суттєво спрощує процедуру прийняття рішення.

Висновки. Для підтвердження наявності субклінічної ендогенної гіперкортизолемії у пацієнта з одно/двобічними утвореннями НЗ доцільно використовувати інтегральний алгоритм діагностики, який містить анамнестичні (вік, стать), клінічні (наявність АГ, ЦД 2 типу) і лабораторні (рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу, глюкоза в плазмі крові, холестерин, ліпопротеїни низької густини) показники. Використання розробленої діагностичної моделі дає змогу підтвердити або заперечити автономну продукцію кортизолу у пацієнта з інциденталомою НЗ з чутливістю 94,9 % та специфічністю 83,3 %. Загальна діагностична ефективність методу (при 12 % невизначених діагнозів) становить 84,9 %.

Ключові слова: субклінічна гіперкортизолемія, синдром Кушинга, інциденталома надниркової залози, послідовна процедура Вальда, ROC-аналіз.

structuring the diagnostic algorithm, an inhomogeneous sequential Wald procedure was used. For data accumulation and processing, we used the MS Excel 2013 program and its appendices, as well as the statistical analysis program StatPlus Pro v. 7 (Analyst Soft Inc., USA, license No. 21735752).

Results. Women prevailed in both groups. Comparative analysis proved a significant age difference: patients with hormonally active adenomas were older, most of these patients had hypertension (68.4 % vs. 36.4 %, $p < 0.05$) and DM2—27 % vs. 13.6 % ($p < 0.05$). Concomitant hyperaldosteronism was confirmed in 36 patients (22.5 %). There is a significant difference between the study groups in the indicators of lipid metabolism — cholesterol and low-density lipoproteins. According to the results of ROC analysis, the test using a cortisol level of 1 mg — DST has a sensitivity of 90 %, specificity of 74 % with a limit level of 1.7 mcg/dL. The second most important screening test for confirming subclinical hypercortisolemia was ACTH — at the limit level ≤ 10 pg/ml, it had a sensitivity of 80 %, specificity of 56 %; the indicator of daily cortisol excretion had a sensitivity of 71 %, specificity of 82 %. Using the method based on the heterogeneous sequential Wald procedure, an integral model was developed to confirm or exclude hypercortisolemia in a patient with

incidentaloma. The assessment included indicators that demonstrate the highest clinical and laboratory diagnostic quality — age, presence of hypertension, DM2, overweight, dyslipidemia and laboratory indicators that have the highest sensitivity and specificity — cortisol 1 mg DST, ACTH, daily cortisol excretion. To automate a sequential procedure, a spreadsheet has been created in the MS Excel program using built-in mathematical and logical functions, which significantly simplified the decision-making procedure.

Conclusions. To confirm the presence of subclinical endogenous hypercortisolemia in a patient with one/two-sided adrenal incidentalomas, it is advisable to use an integral diagnostic algorithm, which includes the sum of anamnestic (age, gender), clinical (presence of hypertension, DM2) and laboratory (cortisol level 1 mg DST, ACTH, excretion of cortisol, glucose, cholesterol, LDL) indicators. The use of the developed diagnostic model makes it possible to confirm or exclude autonomous cortisol production in a patient with NC incidentaloma with a sensitivity of 94.9 % and a specificity of 83.3 %; the overall diagnostic effectiveness of the method (with 12 % of undefined diagnoses) is 84.9 %.

Keywords: subclinical hypercortisolemia, Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, Wald sequential procedure, ROC analysis.

Дата надходження до редакції 02.03.2022 р.

Дата рецензування 16.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 21.03.2022 р.

Вплив аритмогенної активності на післяінфарктне ремоделювання серця при коморбідній артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті



Н. В. Бадюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Коморбідна патологія, а саме артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД), значною мірою впливають на виникнення аритмічного синдрому та формування післяінфарктного серця.

Попри значний прогрес у технологіях лікування гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда (ІМ), частота ускладнень у вигляді порушень ритму серця (ПРС) залишається високою. Вони виявляються надшлуночковими та шлуночковими аритміями (від екстрасистолії, фібриляції передсердь до фатальних ПРС (шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків)) [1].

Коморбідна патологія, а саме АГ [2] та ЦД [3], значною мірою впливають на виникнення аритмічного синдрому і формування післяінфарктного серця. Гіпертонічна хвороба (ГХ) та ІМ — найпоширеніші серцево-судинні захворювання у світі, а в поєднанні з ЦД є незалежними предикторами смерті та несприятливого перебігу ІМ.

На ініціацію аритмії суттєво впливають структурно-функціональні зміни серця, зумовлені післяінфарктним ремоделюванням міокарда, гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) та порушеннями метаболізму, спричиненими коморбідністю. Тому вивчен-

ня особливостей ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і аритмогенної активності у пацієнтів з ІМ та супутніми АГ і ЦД дасть змогу стратифікувати ризик розвитку можливих ускладнень ішемічної хвороби серця для своєчасної корекції лікування та поліпшення виживаності пацієнтів.

Мета роботи — оцінити морфо-функціональні особливості ремоделювання серця в гострий період інфаркту міокарда, ускладненого порушеннями ритму серця на тлі артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 149 хворих із гострим ІМ. Середній вік пацієнтів — $(64,88 \pm 10,35)$ року.

Залежно від коморбідної патології хворих розподілили на три групи: перша ($n = 11$) — з ІМ без супутньої кардіологічної патології та ЦД, друга ($n = 99$) — з ІМ і АГ, третя ($n = 39$) — з ІМ на тлі коморбідності з АГ та ЦД. Стаж АГ у 2-й групі становив у середньому $(11,9 \pm 0,81)$ року, у 3-й — $(17,24 \pm 1,46)$ року ($p < 0,05$). Оскільки середня тривалість ЦД анамнестично становила $(9,23 \pm 1,29)$ року, то до виявлення ЦД середня тривалість АГ становила $(8,11 \pm 1,29)$ року.

Усім хворим, окрім оцінки клінічних характеристик, визначали морфо-функціональні параметри серця та характер ремоделювання міокарда за допомогою В, Д-ехокардіоскопії (ЕхоКс) [11]. Аритмічну активність міокарда оцінювали за результатами клінічних обстежень, електрокардіографії (ЕКГ) та голтерівського моніторування електрокардіограми. Згідно з рекомендаціями [4] виділяли догоспітальні, прегоспітальні, реперфузійні та нереперфузійні аритмії, деталізовані нами в попередній роботі [5].

За допомогою ліцензованої програми SPSS v.21 проведено статистичну обробку даних, занесених в електронні таблиці Excel-2010, з визначенням частотних характеристик, різниці середніх значень, кореляційних залежностей, непараметричних даних. Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення та стандартної похибки середнього арифметичного значення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів переважали чоловіки (69,1 %).

За індексом маси тіла у 19 % хворих була нормальна маса тіла, у 53,7 % — передожиріння (надмірна маса тіла), у 22,8 % — ожиріння 1-го ступеня, у 4 % — ожиріння 2-го ступеня (табл. 1). Курили 26,2 % пацієнтів, індекс пачко-років становив у середньому $(18 \pm 1,90)$ року.

За тривалістю анамнезу АГ виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) різницю між групами із супутніми АГ та ЦД і лише із супутньою АГ — відповідно $(17,24 \pm 1,46)$ та $(11,9 \pm 0,81)$ року.

З даних табл. 1 видно, що за середнім віком групи статистично значущо не відрізнялися. У пацієнтів без коморбідності ІМ розвивався переважно в старшому віці, за наявності АГ і ЦД — у похилому віці за градаціями ВООЗ [6]. У разі поєднання АГ і ЦД зафіксовано чітку тенденцію до розвитку ІМ у молодших за віком пацієнтів. Формально відсутність ста-

Таблиця 1

Характеристика груп

Показник	Група			p
	1 (n = 11)	2 (n = 99)	3 (n = 39)	
Середній вік, роки	$69,27 \pm 1,09$	$64,46 \pm 2,87$	$64,69 \pm 1,43$	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	$26,55 \pm 1,18$	$27,13 \pm 0,35$	$28,77 \pm 0,49$	$p^{1-3} = 0,009$
Нормальна маса тіла, %	36,4	21,2	10,3	$p > 0,05$
Передожиріння, %	36,4	58,6	46,2	$p > 0,05$
Ожиріння 1-го ступеня, %	27,3	15,2	41,0	$p^{2-3} = 0,001$
Ожиріння 2-го ступеня, %	—	5,1	2,6	$p > 0,05$
Курці, %	18,2	33,3	10,3	$p^{1-2} = 0,006$
Куріння, пачко/роки	$35 \pm 5,00$	$17,19 \pm 2,03$	$20 \pm 0,28$	$p > 0,05$
Нестабільна стенокардія до ІМ, днів	$9,5 \pm 3,06$	$3,23 \pm 0,56$	$8,45 \pm 2,45$	$p^{1-2} = 0,002$
ЧСС в 1-шу добу ІМ, уд./хв	$87,18 \pm 10,75$	$78,62 \pm 2,21$	$91,44 \pm 4,61$	$p^{2-3} = 0,006$
СДТ, мм рт. ст.	$97,03 \pm 5,63$	$102,56 \pm 1,05$	$100,63 \pm 1,87$	$p > 0,05$
Ліве передсердя, см	$3,98 \pm 0,11$	$3,77 \pm 0,06$	$3,84 \pm 0,07$	$p > 0,05$
Лівий шлуночок, см	$5,09 \pm 0,151$	$4,99 \pm 0,068$	$5,07 \pm 0,08$	$p > 0,05$
МШП, см	$1,02 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,02$	$1,28 \pm 0,02$	$p^{1-2} = 0,004$ $p^{1-3} = 0,006$
ЗСЛШ, см	$1,02 \pm 0,06$	$1,18 \pm 0,01$	$1,17 \pm 0,02$	$p > 0,05$
ФВ ЛШ, %	$44,68 \pm 1,45$	$49,01 \pm 0,67$	$46,76 \pm 0,64$	$p^{1-2} < 0,05$
Правий шлуночок, см	$2,22 \pm 0,10$	$2,36 \pm 0,04$	$2,31 \pm 0,05$	$p > 0,05$
ВТС, у. о.	$0,44 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$	$p^{1-2-3} < 0,05$
ІММ ЛШ, г/м ²	$117,44 \pm 3,79$	$125,41 \pm 2,76$	$126 \pm 3,23$	$p^{1-2-3} < 0,05$

Примітка. ЧСС — частота серцевих скорочень; СДТ — середньодинамічний артеріальний тиск; МШП — міжшлуночкова перегородка; ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка; ФВ — фракція викиду; ВТС — відносна товщина стінок; ІММ — індекс маси міокарда.

тистично значущої різниці пов'язана з малою чисельністю групи пацієнтів без супутньої патології та відповідає даним щодо поширеності коморбідності у реальній клінічній практиці.

За антропометричними даними і статусом курця статистично значущо відрізнялися лише пацієнти із супутніми АГ та ЦД.

Рівень середньодинамічного артеріального тиску в гострий період ІМ у групах не відрізнявся. Частота серцевих скорочень при госпіталізації була найвищою у хворих на ЦД, імовірно, частково за рахунок автономної вегетативної кардіопатії, притаманної ЦД.

Найкоротший інтервал між наявністю симптомів нестабільної стенокардії і госпіталізацією з приводу ІМ виявлено у пацієнтів із супутньою АГ.

Щодо морфо-функціональних змін за даними ЕхоКс закономірно встановлено різницю за гіпертрофією міжшлуночкової перегородки (МШП), відносною товщиною стінок та індексом маси міокарда між групами пацієнтів з коморбідністю за наявності супутньої АГ.

При оцінці ЕхоКс виявлено гендерні відмінності за морфо-функціональними особливостями серця. У чоловіків переважав абсолютний розмір аорти ($(3,54 \pm 0,04)$ і $(3,31 \pm 0,05)$ см, $p = 0,002$), товщина задньої стінки ЛШ ($(1,27 \pm 0,02)$ та $(1,22 \pm 0,03)$ см, $p = 0,047$), кінцевий систолічний розмір ($(3,82 \pm 0,06)$ і $(3,59 \pm 0,08)$ см, $p = 0,033$), кінцевий діастолічний розмір ($(5,11 \pm 0,06)$ та $(4,81 \pm 0,07)$ см, $p = 0,002$), правий шлуночок ($(2,39 \pm 0,03)$ і $(2,23 \pm 0,04)$ см, $p = 0,011$). У жінок вищими виявилися відносні параметри ЕхоКс: передсердно-шлуночкове відношення ($0,80 \pm 0,0$ та $0,73 \pm 0,01$, $p = 0,003$), співвідношення кінцево-діастолічного розміру і площі тіла (DD/S) ($2,70 \pm 0,05$ та $2,52 \pm 0,03$, $p = 0,006$), індекс правого шлуночка (IvD) ($1,25 \pm 0,02$ та $1,16 \pm 0,02$, $p = 0,034$). Виявлені відмінності свідчать про необхідність оцінки змін шляхом індексування абсолютних значень даних, оскільки їх порівняння з нормативними може призвести до неправильної інтерпретації даних у конкретного пацієнта. У чоловіків відзначено тенденцію до формування гіпертрофічного типу ремоделювання серця та концентричного ремоделювання ЛШ ($p < 0,06$).

Деякі інші дані отримані в подібних дослідженнях [7]. Так, зазначено, що у чоловіків частіше формується ексцентричний тип гіпертрофії міокарда ЛШ та діастолічна дисфункція 2 типу, а у жінок ремоделювання ЛШ відбувається за концентричним типом і супроводжується діастолічною дисфункцією 1 типу.

Концентрична гіпертрофія ЛШ найчастіше пов'язана з АГ та характеризується нормальним розміром порожнини, рівномірно збільшеною товщиною стінки ЛШ і збільшенням ЛШ. Установлено, що концентрична гіпертрофія ЛШ та зміни геометрії ЛШ виявляються як у чоловіків, так і у жінок, незалежно від віку, а також пов'язані зі змінами діастолічної функції, поздовжньої та радіальної функції міокарда і розміру передсердя [8].

Статистично значущої різниці за типами ремоделювання ЛШ між групами не виявлено. Серед обстежених осіб переважав гіпертрофічний тип ремоделювання ЛШ. Лише у пацієнтів з ІМ без супутньої патології статистично значущо частіше реєстрували змішаний тип ремоделювання ($p < 0,002$) і спостерігали випадки дилатаційного ремоделювання на відміну від хворих з коморбідністю.

В іншому дослідженні при порівнянні подібних груп показано, що серед осіб, обстежених у першу добу госпіталізації, переважала ексцентрична та концентрична гіпертрофія ЛШ, зумовлена наявністю ГХ [9].

Установлено вплив тривалості АГ (у середньому — $(15,31 \pm 0,94)$ року) на формування гіпертрофічного типу ремоделювання ($p < 0,02$) та концентричної гіпертрофії ($p = 0,027$). Пацієнти з ЦД, стаж якого становив у середньому $(2,63 \pm 0,62)$ року, також мали тенденцію до формування гіпертрофічного типу ремоделювання серця ($p > 0,05$).

Відомо, що ремоделювання серця, з одного боку, є компенсаторною реакцією, що дає змогу серцю працювати в умовах підвищеного артеріального тиску, а з другого — призводить до формування дисфункції ЛШ та появи серцевої недостатності. Зміна геометрії міокарда після ІМ створює умови для розвитку аритмій, зокрема фатальних.

Порушення ритму серця (ПРС) виявлено у 144 пацієнтів (надшлуночкові аритмії (37,5 %), шлуночкові аритмії (30,8 %), блокади (41 %)). Вони виникали на різних етапах госпіталізації і терміну реперфузії. Зокрема ПРС виявлялися суправентрикулярною (15,4 %) і шлуночковою (22,1 %) екстрасистолією, пароксизмами суправентрикулярної (0,7 %) та шлуночкової (3,4 %) тахікардії, фібриляцією шлуночків (4,0 %), пароксизмами фібриляції передсердь (17,4 %), у 4 % випадків ІМ розвинувся на тлі хронічної фібриляції передсердь. Порушення передсердно-шлуночкової провідності I—III ступеня зафіксовано у 7,4—3,4 % спостережень, у 11,4 % — по правій ніжці пучка Гіса, у 6,7 % — по лівій ніжці. Надалі

Таблиця 2

Порівняння показників ЕхоКс у пацієнтів з аритміями, що виникли на різних етапах госпіталізації на тлі інфаркту міокарда у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом

Показники ЕхоКс	Аритмії, що виникли до госпіталізації (реперфузії), n = 61	Реперфузійні, n = 34	Нереперфузійні, n = 28	p
Ліве передсердя	3,83 ± 0,06	3,76 ± 0,07	3,76 ± 0,08	p > 0,05
КСР ЛШ	3,79 ± 0,09	3,65 ± 0,08	3,79 ± 0,10	p > 0,05
КДР ЛШ	5,06 ± 0,09	5,03 ± 0,08	5,00 ± 0,09	p > 0,05
ЗСЛШ	1,27 ± 0,03	1,25 ± 0,03	1,21 ± 0,03	p > 0,05
МШП	1,19 ± 0,02	1,15 ± 0,02	1,15 ± 0,01	p ¹⁻²⁻³ = 0,002
ФВ	48,09 ± 0,9	49,35 ± 0,9	50,54 ± 1,01	p ¹⁻²⁻³ = 0,028
ІММ ЛШ	128,20 ± 5,03	125,84 ± 5,0	117,44 ± 5,0	p < 0,05

Примітка. КСР — кінцевий систолічний розмір; КДР — кінцевий діастолічний розмір; ІММ ЛШ — індекс маси міокарда ЛШ.

диференціювали ПРС залежно від періоду їх виникнення при гострому коронарному синдромі. На догоспітальному етапі зафіксовано 35,5 % випадків аритмій, зокрема 26,8 % спонтанних реперфузійних аритмій, при госпіталізації — 12,1 %, у ранній та пізній реперфузійний період — 48,0 %, у ранній та пізній нереперфузійний період — 44,0 %.

При зіставленні характеристик ремоделювання встановлено зв'язок аритмічного синдрому лише з гіпертрофією МШП та фракцією викиду (ФВ) ЛШ (табл. 2). Між показниками ЕхоКс і часом виникнення аритмічного синдрому спостерігається різниця (більш знижена ФВ у хворих з догоспітальними аритміями та виразніша МШП). Виникнення аритмій на догоспітальному етапі у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) залежало від тривалості супутньої АГ і було пов'язане з гіпертрофією ЛШ, ФВ та більшим розміром правого шлуночка.

Кореляційний аналіз підтвердив зв'язок догоспітальних аритмій з тривалістю АГ ($r = 0,175$, $p < 0,05$), товщиною МШП ($r = 0,186$, $p = 0,002$), ФВ ($r = 0,286$, $p < 0,05$). Також виявлено зв'язок між наявністю мітральної регургітації та реперфузійними аритміями ($r = 0,187$, $p = 0,023$).

Існує невелика кількість даних про вплив догоспітальних аритмій на віддалені результати у пацієнтів з ІМ, оскільки у більшості випадків оцінка ПРС методологічно обмежена на догоспітальному етапі [4] через переважно спонтанний розвиток ІМ: на етапі нестабільної стенокардії пацієнти часто не звертаються по медичну допомогу.

Процес післяінфарктного ремоделювання у хворих з коморбідною АГ значною мірою залежав від попередніх змін міокарда, пов'язаних з ремоделюванням серця і судин унаслідок ГХ.

Розвиток ГЛШ є тривалим процесом у хворих на ГХ: спочатку спостерігається зміна геометрії ЛШ, тому що під час систоли шлуночок прагне прийняти сферичну форму. Потім розвивається дилатація порожнин, гіпертрофія, збільшується маса міокарда ЛШ, міокард заміщається фіброзною тканиною. У пацієнтів з ГІМ унаслідок гострої ішемії міокарда відбувається швидке потовщення стінки міокарда за рахунок інтерстиціального набряку. Ці важливі чинники ускладнюють порівняння різних досліджень і статистично значущу ідентифікацію пацієнтів з істинною ГЛШ. Тому індекс маси міокарда ЛШ слід визначити якомога раніше у хворих на ГХ після розвитку ГІМ для інтерпретації отриманих даних [2].

Оцінка морфометричних характеристик, зокрема маси міокарда, розмірів камер серця, залежить від антропометричних характеристик, зокрема від індексу маси тіла.

Нормальну масу тіла зареєстровано лише у 19,5 % хворих. Більше половини (53,7 %) мали надмірну масу тіла, ожиріння 1-го ступеня — 22,8 %, ожиріння 2-го ступеня — 4,0 %.

При ожирінні 1—2-го ступеня виявлено зв'язок аритмічного синдрому та індексованих розмірів ЛШ (DD/S, $p = 0,018$) і мітральної регургітації ($p = 0,04$). Причому зв'язок між аритміями та зазначеними розмірами у хворих на ожиріння зберігався при про-

веденні парціальної кореляції з вилученням показника індексу маси тіла.

Реперфузійні аритмії виникали у пацієнтів з передожирінням та ожирінням 1-го ступеня, зокрема у разі більших значень спостерігався зв'язок між ІММ ЛШ ($p = 0,034$), DD/S ($p = 0,041$), індексом «об'єм-маса» ($p = 0,046$), МШП ($p = 0,009$). Поява цих аритмій у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня корелювала з DD/S ($r = 0,183$ $p = 0,038$). Однак установлено, що в умовах ожиріння більше значення мали не масометричні показники, а лінійні розміри камер серця.

Нереперфузійні аритмії також виникали у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня, про що свідчить зв'язок між їх виникненням та МШП ($p = 0,033$), особливо при гіпертрофії МШП.

Аналіз аритмічного синдрому в гострий період ІМ виявив статистично значуще переважання догоспітальних (52,4 %), реперфузійних (37,5 %) та нереперфузійних (80 %) аритмій у хворих на супутню АГ, які мали гіпертрофічний тип ремоделювання.

Наявність гіпертрофії ЛШ була запропонована як детермінанта несприятливих подій у пацієнтів після ГІМ. Однак наявні дані непереконливі, тому що основні механізми цих процесів не визначено [10]. Слід провести дослідження зв'язку ГЛШ зі ступенем структурних та функціональних змін після ГІМ залежно від супутньої патології.

Отримані результати є підставою для проведення дослідження аритмогенної активності залежно від функціонального стану серця, стадії супутньої ГХ і стажу ЦД у хворих на ішемічну хворобу серця з метою корекції медикаментозної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Установлено що в обстежених осіб на догоспітальному етапі переважала концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, що зумовлено наявністю гіпертонічної хвороби.

2. Наявність гіпертрофічного типу ремоделювання у хворих з артеріальною гіпертензією у гострий період інфаркта міокарда характеризується статистично значущо частішим розвитком догоспітальних, прегоспітальних, реперфузійних та нереперфузійних порушень серцевого ритму.

3. Поєднання аретріальної гіпертензії з цукровим діабетом значно погіршує клініко-функціональні показники, пов'язані з розвитком аритмічного синдрому у цієї когорти хворих в умовах гострої ішемії міокарда.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Krzysztofik JM, Sokolski M, Kosowski M, et al. Acute heart failure in patients admitted to the emergency department with acute myocardial infarction. *Kardiologia Pol.* 2017;75(4):306-15. doi: 10.5603/KP.a2016.0178.
2. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2020;63(1):10-21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009.
3. Altunina NV. Changes in heart relaxation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus who have suffered non-Q-myocardial infarction, on the background of the use of α -lipoic acid and zinc sulfate. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2016;2:59-64. (In Ukrainian).
4. Kalarus Z, Svendsen JH, Capodanno D, et al. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). *EP Europace.* 2020;21:1603-4. <https://doi.org/10.1093/europace/euz163>.
5. Badiuk NV, Hrebnyk MV. Analysis of arrhythmias in patients with myocardial infarction in the prehospital stage and in the early and late reperfusion period: a review of the literature and data from own observations. *Achievements of clinical and experimental medicine.* 2021;2:32-7. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12055>. (In Ukrainian).
6. Jiménez-Méndez C, Díez-Villanueva P, Alfonso F. Non-ST segment elevation myocardial infarction in the elderly. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(3):779-86. doi: 10.31083/j.rcm2203084. PMID: 34565076.
7. Kyselov SM, Savchenko YuV. Gender features of clinical and instrumental parameters in patients with acute Q-myocardial infarction after primary coronary intervention. *Zaporozhye Medical Journal.* 2021;23(5):614-20. (In Ukrainian).
8. Masugata H, Senda S, Inukai M, et al. Differences in left ventricular diastolic dysfunction between eccentric and concentric left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with preserved systolic function. *J Int Med Res.* 2011;39(3):772-9. doi: 10.1177/147323001103900309. PMID: 21819708.
9. Fushtei IM, Sid YeV, Ivashchuk V. Features of left ventricular modeling in patients with hypertension in the development of acute myocardial infarction. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.*

- 2021;6(1):153-9. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.153>. (In Ukrainian).
10. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Ahtarovski KA, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with increased infarct size and decreased myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(1):e004823. doi: 10.1161/JAHA.116.004823.
11. Douglas PS, Carabello BA, Lang RM, et al. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Transthoracic Echocardiography) and the American Society of Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(7). <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000027>.

РЕЗЮМЕ

Вплив аритмогенної активності на післяінфарктне ремоделювання серця при коморбідній артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті

Н. В. Бадюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Мета роботи — оцінити морфо-функціональні особливості ремоделювання серця в гострий період інфаркту міокарда, ускладненого порушеннями ритму серця на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД).

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 149 хворих із гострим інфарктом міокарда. Залежно від коморбідної патології хворих розподілили на три групи. Аритмічну активність міокарда оцінювали за результатами клінічних обстежень, електрокардіографії та голтерівського моніторування електрокардіограми.

Результати. Установлено вплив тривалості АГ ((у середньому — $15,31 \pm 0,94$) року) на формування гіпертрофічного типу ремоделювання ($p < 0,02$) та концентричної гіпертрофії лівого шлуночка ($p = 0,027$). Пацієнти з ЦД, стаж яких становив у середньому ($2,63 \pm 0,62$) року, також мали тенденцію до формування гіпертрофічного типу ремоделювання серця. Реперфузійні та нереперфузійні аритмії частіше виникали у пацієнтів із передожирінням та ожирінням 1-го ступеня ($p < 0,05$). Аналіз аритмічно-

го синдрому в гострий період інфаркту міокарда виявив статистично значуще переважання догоспітальних, реперфузійних та нереперфузійних аритмій у хворих на супутню АГ, які мали гіпертрофічний тип ремоделювання.

Висновки. В обстежених осіб на догоспітальному етапі переважала концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, що зумовлено наявністю гіпертонічної хвороби. У хворих з АГ наявність гіпертрофічного типу ремоделювання у гострий період інфаркту міокарда супроводжується статистично значущо частішим розвитком догоспітальних, прегоспітальних, реперфузійних та нереперфузійних порушень серцевого ритму. Поєднання АГ із ЦД суттєво погіршує клініко-функціональні показники, пов'язані з розвитком аритмічного синдрому у цієї когорти хворих в умовах гострої ішемії міокарда.

Ключові слова: інфаркт міокарда, порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

ABSTRACT

Influence of arrhythmogenic activity on postinfarction heart remodeling at comorbid hypertension and diabetes mellitus

N. V. Badiuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Objective — to evaluate the morpho-functional features of heart remodeling in the acute period of myocardial infarction complicated by arrhythmias against the background of arterial hypertension and diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 149 patients with acute myocardial infarction. Depending on the comorbid pathology, patients are divided into 3 groups. Myocardial arrhythmic activity was assessed by clinical examinations, ECG and Holter ECG monitoring.

Results. The effects of hypertension duration (15.31 ± 0.94 years at average) on the formation of hypertrophic type of remodeling ($p < 0.02$) and concentric hypertrophy ($p = 0.027$) have been established. Patients with the mean DM duration of 2.63 ± 0.62 years also tended to develop a hypertrophic type of cardiac remodeling. Reperfusion and non-reperfusion arrhythmias were more common in patients with pre-obesity and 1st degree obesity ($p < 0.05$). Analysis of arrhythmic syndrome in the MI acute period showed a significant predominance of prehospital, reperfusion and non-reperfusion, in patients with concomitant hypertension who had a hypertrophic type of remodel-

ing. The obtained results are further developed to establish arrhythmogenic activity depending on the functional state of the heart, stage of concomitant hypertension and experience of diabetes in patients with coronary heart disease as a prerequisite for the correction of drug therapy.

Conclusions. In the investigated subjects, left ventricular concentric hypertrophy prevailed at the pre-hospital stage due to the presence of arterial hypertension. The presence of hypertrophic type of remodeling in patients

with arterial hypertension in the acute MI period was characterized by significantly more frequent development of prehospital, prehospital, reperfusion and non-reperfusion heart rhythm disorders. The combination of arterial hypertension with diabetes mellitus significantly worsens the clinical and functional parameters associated with the development of arrhythmic syndrome in this cohort of patients with acute myocardial ischemia.

Keywords: myocardial infarction, cardiac arrhythmia, arterial hypertension, diabetes mellitus.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.



Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну HCl)

Для керування перебігом цукрового діабету 2 типу[†]

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу*
- Доведений захист СС системи**†

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці[‡]

[†]У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням[†]



**Розширено можливості
для застосування Джардінс®^{®1}:**

для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу можливо розпочинати й продовжувати терапію за **рШКФ до 30 мл/хв/1,73 м²**

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® 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}. Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™ Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1–8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, січень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р.

‡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 для лікування цукрового діабету. 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 й фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія в 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» і «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зменшеною фракцією викиду. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або в складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються для лікування цукрового діабету. 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 гілікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче й розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²) розпочинати терапію з 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 потрібно прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не потрібно приймати подвійну дозу препарату в один і той самий день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія в разі застосування з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена в повному обсязі в 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: не обмежений з 10.12.2020. *Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Коротка інструкція для препарату Сінджарді® Склад. Діюча речовина: емпагліфлозин, метформін гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину і 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 для лікування цукрового діабету. 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 гілікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину й метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на гілікемічний контроль і 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 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, водночас 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 потрібно ковтати цілими, запиваючи водою. Усі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом живих жирів вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою потрібно продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її потрібно прийняти якомога шкороше. Не потрібно приймати подвійну дозу препарату в один і той самий день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (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, як-от зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканинну 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 в 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 в повному обсязі в 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. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: не обмежений з 16.12.2021. * Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або як індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. За підозри на побічні реакції, із запитаннями щодо якості та помилок під час застосування 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 чи 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**

краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів¹



понад **339+** лабораторних центрів у більш ніж **149+** населених пунктах по всій Україні²

¹подробиці на сайті synevo.ua
²станом на 26.10.21

повна автоматизація процесів — щосекунди виконується лабораторний тест*



*за 70-ти годинного робочого тижня

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

366 000 клієнтів лабораторія обслуговує щомісяця

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ



Тиреоїдин 4	Пероксидаза щитоподібної
3	Тиреоглобулін (ТГ)
02	Тиреоглобулін, антитіла (АТТГ)
004	Тиреотропний гормон (ТТГ)
1005	Тироксин вільний (Т4 віль.)
1006	Тироксин загальний (Т4 заг.)
1007	Трийодтиронін вільний (Т3 віль.)
008	Трийодтиронін загальний (Т3 заг.)
95	Пакет № 1. "Тиреоїдний з АМС"
	Пакет № 2. "Тиреоїдний" (3 пр
	Пакет № 3. "Скринінг на а"

1 000 досліджень у прайсі
1 916 000 тестів виконується щомісяця

дані 2020 року

УДК 616.33/.34-006.6-16.43

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-51>

Ризик гастроінтестинального раку у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Огляд літератури



С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофєєв², Н. В. Харченко²

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

Метаболічний синдром (МС) охоплює кілька метаболічних аномалій — абдомінальне ожиріння, аномальний метаболізм глюкози, підвищення рівня тригліцеридів, зниження холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) і артеріальну гіпертензію [1]. Наявність цих відхилень спричиняє резистентність до інсуліну, а отже, підвищує ризик розвитку цукрового діабету [2—4]. Установлено, що МС є передбачуваним чинником ризику розвитку специфічних видів раку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема раку товстої кишки, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) і раку підшлункової залози у жінок [3, 5—12]. Взаємозв'язок між МС та іншими менш поширеними видами раку ШКТ (рак шлунка та рак внутрішньопечінкових жовчних проток (ВПЖП)) менш зрозумілий через невелику кількість досліджень.

Методи, використані для визначення МС у багатьох дослідженнях, відрізнялися, але не завжди відповідали загальноприйнятим критеріям чи використовувались проксі-індикатори (наприклад, використання поширеності цукрового діабету замість гіперглікемії) [3, 13]. Тому для комплексного вивчення зв'язку між МС і раком ШКТ необхідно провести великі дослідження з якісними епідеміологічними, біомаркерними та клінічними даними. Наявність даних з генотипування, отриманих у великих когор-

тах хворих, дає змогу отримати полігенну оцінку ризику (ПОР), що може поліпшити прогноз ризику раку на популяційному рівні [14]. Це особливо важливо у разі наявності даних про взаємозв'язок між ПОР та способом життя або чинниками довкілля.

Варте уваги велике проспективне дослідження британської когорти Biobank (502 656 дорослих), створеної у 2006 р., проведене для вивчення генетичних, пов'язаних зі способом життя та екологічних причин усіх видів раку, зокрема раку ШКТ [15, 16]. Також досліджено зв'язки між наявністю МС і ризиком гастроінтестинального раку (загальна частота колоректального раку, раку підшлункової залози, аденокарциноми та плоскоклітинного раку стравоходу, раку кардіального та некардіального відділу шлунка, ГЦК, раку ВПЖП). Наявність даних про циркулюючі концентрації тригліцеридів, холестерину ЛПВГ і глікованого гемоглобіну (HbA1c) для більшості учасників при наборі дала змогу використовувати стандартні критерії та граничні точки для визначення МС і не покладатися на проксі-індикатори, як у попередніх дослідженнях. Крім того, в цьому дослідженні були побудовані ПОР для колоректального раку та раку підшлункової залози, а також вивчено зв'язок між МС і цими злоякісними новоутвореннями відповідно до генетичних особливостей.

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; Дорофєєв Андрій Едуардович, д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії та геріатрії, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика; Харченко Наталя В'ячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

Згідно з результатами дослідження (медіана тривалості спостереження — 7,1 року), серед 366 016 обстежених виявлено 4238 випадків раку ШКТ (2525 — колоректального раку, 478 — раку підшлункової залози, 290 — аденокарциноми стравоходу, 100 — плоскоклітинної карциноми стравоходу, 111 — раку кардіального відділу шлунка, 74 — некардіального раку шлунка, 112 — ГЦК, 108 — раку ВПЖП) [15]. Поширеність гармонізованого за показниками МС серед учасників дослідження становила 31,9 % (116 624 пацієнти). Ця група була представлена переважно чоловіками-курцями з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) і низькою фізичною активністю порівняно з учасниками без МС [16—18].

Метаболічний синдром, класифікований за узгодженим визначенням, був пов'язаний з вищим ризиком усіх видів раку ШКТ (відношення шансів (ВШ) — 1,21 для наявності МС, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,13—1,29), з подібними асоціаціями для жінок (ВШ — 1,12, 95 % ДІ — 1,00—1,25) і чоловіків (ВШ — 1,26, 95 % ДІ — 1,16—1,37) (Р-гетерогенність — 0,09). Різниця за визначенням МС за класифікаціями NCEP-ATPIII та IDF 2005 не було. Наявність усіх компонентів МС була пов'язана з підвищеним ризиком раку ШКТ [15], зокрема МС асоціювався з підвищеним ризиком колоректального раку (узгоджене визначення, ВШ — 1,17, 95 % ДІ — 1,08—1,28), зокрема у чоловіків (ВШ — 1,27, 95 % ДІ — 1,14—1,42), але не у жінок (ВШ — 1,01, 95 % ДІ — 0,88—1,17) (Р-гетерогенність — 0,04). Із компонентів МС найсильніше пов'язане з колоректальним раком ожиріння (за будь-яким визначенням). Асоціації подібної сили виявлено також для раку товстої та прямої кишки (Р-гетерогенність — 0,88, узгоджене визначення) [19].

Установлено також, що МС асоціювався із підвищеним ризиком аденокарциноми стравоходу у чоловіків (85,5 % випадків; ВШ — 1,36, 95 % ДІ — 1,04—1,78). З оцінюваних компонентів МС наявність ожиріння за будь-яким визначенням була найсильніше пов'язана з цим ризиком. Отримано докази обернено пропорційного зв'язку між МС і ризиком плоскоклітинного раку стравоходу (ВШ — 0,56, 95 % ДІ — 0,35—0,90). Прямо пропорційний зв'язок між МС та кардіальним раком шлунка виявлено для МС за критеріями NCEP-ATPIII (ВШ — 1,55, 95 % ДІ — 1,0—2,30). За результатами досліджень, МС також прямо пропорційно пов'язаний з підвищеним ризиком раку підшлункової залози (ВШ — 1,39, 95 %

ДІ — 1,14—1,69), особливо сильною була асоціація з ожирінням та порушенням метаболізму глюкози. На відміну від інших видів раку такий зв'язок був сильнішим у жінок. Гармонізовано визначений МС також був пов'язаний з підвищеним ризиком ГЦК (ВШ — 1,61, 95 % ДІ — 1,07—2,43), але не з ризиком раку ВПЖП (ВШ — 1,16, 95 % ДІ — 0,77—1,76) [19, 20].

Прямо пропорційні зв'язки між гармонізовано визначеним МС та колоректальним раком або раком підшлункової залози зазвичай підтримувалися в межах ПОР (наприклад, ВШ — 1,17, 95 % ДІ — 1,04—1,31 і ВШ — 1,33, 95 % ДІ — 1,03—1,70 для середніх категорій ПОР для двох видів раку відповідно), хоча жодних ознак взаємодії для окремих видів раку не виявлено (рівень достовірності — 0,70 та 0,69 відповідно) [16].

Таким чином, МС незалежно від поширеності діабету був прямо пропорційно пов'язаний із загальним ризиком раку ШКТ у чоловіків та жінок, так само, як і його окремі компоненти, а також з підвищеним ризиком колоректального раку, ГЦК, раку підшлункової залози і аденокарциноми стравоходу у чоловіків. Асоціація МС з підвищеним ризиком колоректального раку та раку підшлункової залози залишалася незмінною у групах, де враховували ПОР, а більшість учасників з наявністю МС на початковому етапі зберегли цей статус після більше ніж 4 років спостереження [20].

Як відомо, хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, гіперглікемія та гіперінсулінемія, пов'язані з МС, є механізмами, які з високою ймовірністю впливають на виникнення неоплазій ШКТ [2, 21, 22]. Наприклад, вісцеральна жирова тканина виробляє адипокіни, які інгібують апоптоз, що призводить до проліферації клітин [21]. Крім того, вплив на ракові клітини високого рівня інсуліну стимулює мітогенез [2]. Це підтверджує сила зазначених асоціацій для ожиріння та порушеного метаболізму глюкози. Однак при вивченні великої вибірки і суворому дотриманні стандартних визначень МС підтверджено наявність асоціацій для дисліпідемії та підвищеного артеріального тиску. Збільшення вмісту тригліцеридів було асоційоване з ризиком колоректального раку [22].

Асоціація МС з раком товстої кишки у чоловіків була сильнішою (вище значення ВШ), хоча докази, що свідчили про неоднорідність за статтю, слабкі. Асоціація МС із раком прямої кишки спостерігалася за аналогічною схемою, при цьому виявлено значну асоціацію гармонізованого визначення МС за кри-

теріями NCEP-ATPIII на відміну від дослідження EPIC [11]. Асоціація між МС та раком підшлункової залози була сильнішою у жінок, за даними корейського проспективного дослідження та великого метааналізу [3, 12]. Вважається, що метаболічна дизрегуляція спричиняє резистентність до інсуліну, внаслідок цього підшлункова залоза піддається впливу високого рівня ендogenous інсуліну, який має мітогенні та антиапоптотичні ефекти [2]. Хоча як ожиріння, так і порушення метаболізму глюкози були тісно пов'язані з ризиком раку підшлункової залози в цілому, ожиріння було основним чинником ризику сильнішої асоціації між МС та раком у жінок. Цей висновок узгоджується з дослідженням NIH-AARP, яке повідомило про прямо пропорційний зв'язок між обводом талії та раком підшлункової залози у жінок, але не у чоловіків [23]. Необхідно провести додаткові дослідження специфічних аспектів центральної метаболічної дизрегуляції, пов'язаної з ожирінням, які можуть бути визначальними для розвитку раку підшлункової залози та допоможуть зрозуміти, як цей процес може відрізнятись залежно від статі.

Стратифікацію учасників дослідження за ПОР зазвичай проводять для оптимізації стратегій скринінгу колоректального раку. Доказів того, чи був генетичний ризик модифікатором зв'язку між МС і колоректальним раком або раком підшлункової залози, не знайдено. Це свідчить про те, що все населення незалежно від генетичного профілю може бути сприйнятливим до небажаних канцерогенних ефектів, пов'язаних із поганим метаболічним статусом, тому втручання в метаболічне здоров'я на підставі генетичного ризику не є пріоритетом [24, 25]. Схожий висновок отримано у німецькому дослідженні, яке не виявило неоднорідності зв'язку між ризиком колоректального раку при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів у групах, стратифікованих за ПОР [26].

У західних популяціях ГЦР та рак ВПЖП є менш поширеними видами раку, ніж рак підшлункової залози, хоча глобальна захворюваність на них останнім часом зростає [27]. У метааналізі [6] показано, що МС тісно пов'язаний з ГЦР, тоді як наявність порушеного метаболізму глюкози, але не МС загалом, — з ризиком раку ВРЖП. У кількох дослідженнях вивчено асоціацію МС з іншими видами раку гепатобіліарної системи. У дослідженні Me-Cap установлено, що композиційна оцінка МС пов'язана з підвищеним ризиком раку жовчного міхура у жінок, але інших даних не виявлено [28].

Аденокарцинома і плоскоклітинна карцинома стравоходу значно відрізняються за характером захворюваності та етіологічними чинниками. Ризик аденокарциноми був прямо пропорційно пов'язаний з МС у чоловіків, тоді як ризик плоскоклітинного раку стравоходу — обернено пропорційно із МС у цілому. Ожиріння диспропорційно впливало на ці асоціації, що узгоджується з висновками великого дослідження Me-Cap [29]. Підвищений ризик аденокарциноми стравоходу реалізується через хронічне запалення. Вважають, що ожиріння підвищує ризик через шлунково-стравохідний рефлекс та його відоме прогресування до стравоходу Барретта [30]. Про обернено пропорційну асоціацію плоскоклітинного раку стравоходу з ожирінням також відомо з попередніх досліджень [31]. Це частково може бути пояснено тим, що серед хворих з плоскоклітинним раком стравоходу переважають курці зі зниженою масою тіла.

Таким чином, переважно довгостроковий МС тісно пов'язаний з ризиком розвитку раку ШКТ у цілому та зокрема з ризиком колоректального раку, раку підшлункової залози та ГЦК незалежно від базового генетичного ризику. Хоча ожиріння і аномальний метаболізм глюкози мали найбільший вплив на ці асоціації, решта компонентів були пов'язані із загальним ризиком раку ШКТ. З огляду на те, що статус МС навряд чи змінюється в довгостроковій перспективі, це свідчить про важливість підтримки метаболічного здоров'я для зменшення тягаря раку ШКТ та необхідність розробки превентивних стратегій.

Доведено, що підвищений ризик колоректального раку, пов'язаний з ожирінням та МС, можна зменшити за допомогою лікарських препаратів і баріатричних операцій для схуднення. Ретроспективне когортне дослідження, в якому використано клінічну базу даних IBM Explorys (понад 74 млн пацієнтів, яким виконували різні баріатричні операції), охопило період з 1999 до 2021 р. Виявлено 43 050 пацієнтів віком від 18 до 75 років, яким була проведена гастроеюностомія за Roux-en-Y (22 %) або рукавна гастректомія (78 %) [32]. Серед цих пацієнтів колоректальний рак розвинувся у 1050 (2,89 %) пацієнтів (350 (4,74 %), які перенесли гастроеюностомію за Roux-en-Y, і 700 (2,41 %), які перенесли рукавну гастректомію). Також в аналіз було залучено дані 117 730 пацієнтів, що приймали лікарські препарати для схуднення, зокрема ліраглутид (31 %), фентермін (18 %), орлістат (9 %), лоркасерин (18 %) або

налтрексон (24%), яким не проводили операцію для схуднення. Основною метою дослідження була оцінка ризику розвитку колоректального раку після операції для схуднення або використання препаратів для схуднення. Для хворих на колоректальний рак ВШ серед осіб з ожирінням становило 2,48 (95% ДІ — 2,45—2,51). Гастроеюностомія за Roux-en-Y не була пов'язана з меншим ризиком колоректального раку (ВШ — 1,09, 95% ДІ — 0,82—1,43), але асоціювалася з підвищеним ризиком доброякісних поліпів (ВШ — 1,72, 95% ДІ — 1,55—1,90). Підгруповий аналіз ІМТ після операції виявив нижчий ризик розвитку колоректального раку у пацієнтів з ІМТ < 30 кг/м² порівняно з ІМТ > 40 кг/м². Рукавна резекція шлунка була пов'язана зі зниженим ризиком раку (ВШ — 0,30, 95% ДІ — 0,22—1,39) і доброякісних поліпів (ВШ — 0,45, 95% ДІ — 0,40—1,50). Незважаючи на дослідження, що пов'язують орлістат з розвитком аберантних вогнищ крипт як попередника колоректального раку і аденоми, у цьому дослідженні не виявлено зв'язку між застосуванням орлістату та ризиком колоректального раку (ВШ — 0,94, 95% ДІ — 0,71—1,25). Решта препаратів для схуднення були пов'язані зі значно зниженим ризиком колоректального раку [32]. Це дослідження надає додаткові докази того, що ожиріння та МС є чинниками ризику розвитку колоректального раку і його можна модифікувати та зменшити за допомогою препаратів для схуднення або баріатричної операції. Можливо, у майбутньому слід розглядати агресивніші стратегії зниження маси тіла для осіб з ожирінням з ризиком розвитку колоректального раку вище за середній.

Таким чином, дані проведених останнім часом досліджень переконливо свідчать про те, що МС і його складові є незалежним чинником, що підвищує ризик виникнення гастроінтестинального раку. Тому різні стратегії (як хірургічні, так і терапевтичні) впливу на МС та його компоненти, особливо на вісцеральне ожиріння, мають важливе значення у профілактиці різних видів раку ШКТ.

Конфлікт інтересів: відсутній

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С. М. Ткач; збір та опрацювання матеріалу — С. М. Ткач, А. Е. Дорофєєв; редактування — А. Е. Дорофєєв, Н. В. Харченко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

- Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33:1674-85.
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-11.
- Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Brit Med J*. 2015;350.
- Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:836S-842S.
- Chen Y, Li X, Wu S, et al. Metabolic syndrome and the incidence of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of cohort studies. *OncoTarg Ther*. 2018;11:6277-85.
- Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer*. 2012;131:193-200.
- Kasmari AJ, Welch A, Liu G, et al. Independent of cirrhosis, hepatocellular carcinoma risk is increased with diabetes and metabolic syndrome. *Am J Med*. 2017;130.
- Ren H, Wang J, Gao Y, et al. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2019;19.
- Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer*. 2006;107:28-36.
- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Metabolic syndrome and risks of colon and rectal cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Cancer Prev Res*. 2011;4:1873-83.
- Park SK, Oh CM, Kim MH, et al. Metabolic syndrome, metabolic components, and their relation to the risk of 328 pancreatic cancer. *Cancer* 2020;126:1979-86.
- Cao Z, Zheng XM, Yang HX, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Brit J Cancer*. 2020;123:1336-44.
- Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28:R133-R142.
- Allen N, Sudlow C, Downey P, et al. UK Biobank: Current status and what it means for epidemiology. *Health Policy Technol*. 2012;1:123-6.
- Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank cohort. 2018; <https://www.ukbiobank.ac.uk/enable-your-research/apply-for-access>.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of

- the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-45.
18. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A 345 consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-80.
 19. Fry D, Almond R, Moffat S, et al. UK Biobank Biomarker Project: Companion Document to Accompany Serum Biomarker Data, 2019.
 20. Rothwell JA, Jenab M, Karimi M, et al. Metabolic syndrome and risk of gastrointestinal cancers: an investigation using large-scale molecular data. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.016>
 21. Micucci C, Valli D, Matakchione G, et al. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget*. 2016;7:38959-72.
 22. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121:2111-7.
 23. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol*. 2008;167:586-97.
 24. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*. 2018;562:203.
 25. Huyghe JR, Bien SA, Harrison TA, et al. Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. *Nat Genet*. 2019;51:76-87.
 26. Chen XC, Guo F, Hoffmeister M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, polygenic risk score and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:167-75.
 27. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005;366:1303-14.
 28. Borena W, Edlinger M, Bjorge T, et al. A Prospective Study on Metabolic Risk Factors and Gallbladder Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer (Me-Can) Collaborative Study. *PloS One*. 2014;9.
 29. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580 000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer*. 2014;14.
 30. Chandar AK, Iyer PG. Role of obesity in the pathogenesis and progression of Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:249.
 31. Smith M, Zhou M, Whitlock G, et al. Esophageal cancer and body mass index: Results from a prospective study of 220,000 men in China and a meta-analysis of published studies. *Int J Cancer*. 2008;122:1604-10.
 32. Lewis KH, Arterburn DE, Callaway K, et al. Risk of operative and nonoperative interventions up to 4 years after Roux-en-Y gastric bypass vs vertical sleeve gastrectomy in a Nationwide US Commercial Insurance Claims Database. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1917603. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17603.

РЕЗЮМЕ

Ризик гастроінтестинального раку у пацієнтів з метаболічним синдромом. Огляд літератури**С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофєєв², Н. В. Харченко²**¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ²Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

Як відомо, метаболічний синдром є сукупністю метаболічних аномалій, таких як абдомінальне ожиріння, аномальний метаболізм глюкози, підвищення рівня тригліцеридів, зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів високої густини і артеріальна гіпертензія. Наявність цих відхилень спричиняє резистентність до інсуліну та підвищує ризик розвитку цукрового діабету. Збільшення поширення метаболічного синдрому в світі викликає занепокоєння не лише через підвищення загальної та кардіоваскулярної смертності, а і тому, що він є передбачуваним чинником ризику розвитку специфічних видів раку шлунково-кишкового тракту. Дослідження останніх років, зокрема, масштабне проспективне дослідження британської когорти Biobank (502 656 дорослих) показало, що метаболічний синдром, незалежно від поширеності діабету, був прямо пропорційно пов'язаний із загальним ризиком раку шлунково-кишкового тракту у чоловіків та жінок, так само, як і його компоненти. Метаболічний синдром тісно пов'язаний з підвищеним ризиком колоректального раку, гепатоцелюлярної карциноми, раку підшлункової залози у жінок і аденокарциноми стравоходу у чоловіків. Можливими механізмами, які з високою ймовірністю впливають на виникнення неоплазій шлунково-кишкового тракту, є хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, гіперглікемія та гіперінсулінемія, пов'язані з метаболічним синдромом, про-

дукція вісцеральною жировою тканиною великої кількості адипокінів, що інгібують апоптоз і стимулюють мітогенез, що спричиняє проліферацію клітин. Зроблено загальний висновок, що метаболічний синдром та його складові є незалежним чинником, який підвищує ризик виникнення гастроінтестинального раку, а різні стратегії (як хірургічні, так і терапевтичні) впливу на метаболічний синдром і його окремі компоненти, мають важливе значення у профілактиці різних видів раку шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: метаболічний синдром, гастроінтестинальний рак, інсулінорезистентність, чинники ризику.

ABSTRACT

Risk of gastrointestinal cancer in patients with metabolic syndrome. Literature review

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeev², N. V. Kharchenko²

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

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Metabolic syndrome is known to be a combination of metabolic abnormalities, such as abdominal obesity, abnormal glucose metabolism, elevated level of triglycerides, decreased level of high-density lipoprotein cholesterol, and hypertension. The presence of these abnormalities contributes to insulin resistance and increases

the risk of diabetes mellitus development. The increase in the prevalence of metabolic syndrome worldwide is a concern not only in terms of increasing overall and cardiovascular mortality, but also in the fact that it is a potential risk factor for specific types of gastrointestinal cancer. Recent investigations, in particular a large-scale prospective study of the British Biobank cohort, which included 502.656 adults, showed that metabolic syndrome, independently of diabetes prevalence, directly correlated with an overall risk of gastrointestinal cancer as a whole and its individual components in both men and women. Metabolic syndrome closely correlated with an increased risk of colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer in women and esophageal adenocarcinoma in men. Possible mechanisms that are likely to affect gastrointestinal neoplasia include chronic inflammation associated with obesity, hyperglycemia and hyperinsulinemia associated with metabolic syndrome, production by visceral adipose tissue of large numbers of adipokines that inhibit apoptosis and stimulate mitogenesis by promoting proliferation. It is generally concluded that metabolic syndrome and its individual components present the independent factors that increase the risk of gastrointestinal cancer, and various strategies (both surgical and therapeutic), impacting the metabolic syndrome and its individual components, are of great importance in the prevention of various gastrointestinal cancers.

Keywords: metabolic syndrome, gastrointestinal cancer, insulin resistance, risk factors.

Дата надходження до редакції 10.01.2022 р.

Дата рецензування 01.01.2022 р.

Дата підписання статті до друку 10.02.2022 р.

УДК616-002.77-07-02:616.441(048.8)

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-57>

Rheumatic manifestations of thyroid pathology.

Literature review



**O. I. Voloshyn, O. V. Glubochenko, I. V. Pankiv,
V. G. Glubochenko, I. V. Prysiazhniuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Symptoms of musculoskeletal injury are frequently seen in thyroid disorders because the endocrine system has a complex influence on the structure and function of musculoskeletal tissues. The relationship between diseases of the thyroid gland and rheumatic pathology is significant and multifactorial. Endocrine disorders can involve a variety of tissues, including bones, muscles, nerves, and joints. Rheumatic disorders can be initially present and often come to the fore in the clinical picture or manifest during the course of endocrine diseases with a multitude of musculoskeletal complaints and signs. That is why, endocrine arthropathies, myopathies, and other musculoskeletal disorders should all be considered in the differential diagnosis of musculoskeletal injury.

We performed a systematic literature search in MedLine, PubMed, and Google Scholar searches for relevant publications published from August 2011 until October 2021. The terms used for the database search were «rheumatic manifestations», «hyperthyroidism» «hypothyroidism», «thyroid pathology», and «musculoskeletal manifestation».

Skeletal muscle is among the principal thyroid hormone's (TH) target tissue, where TH regulates proliferation, metabolism, differentiation, homeostasis, and growth. In physiological conditions, TH stimulates both protein synthesis and degradation, and an

alteration in TH levels is often responsible for a specific myopathy. Intracellular TH concentrations are modulated in skeletal muscle by a family of enzymes named deiodinases; in particular, in muscle, deiodinases type 2 (D2) and type 3 (D3) are both present. D2 activates the prohormone T4 into the active form triiodothyronine (T3), whereas D3 inactivates both T4 and T3 by the removal of an inner ring iodine [1].

Regulation of the expression and activity of deiodinases constitutes a cell-autonomous, pre-receptor mechanism for controlling the intracellular concentration of T3. Skeletal muscle relaxation and contraction rates depend on T3 regulation of myosin expression and energy supplied by substrate oxidation in the mitochondria. The balance between D2 and D3 expression determines TH intracellular levels and thus influences the proliferation and differentiation of satellite cells, indicating an important role of TH in muscle repair and myogenesis. During critical illness, changes in TH levels, thyroid hormone receptor and deiodinase expression negatively affect skeletal muscle function and repair [2, 3].

Variety of musculoskeletal manifestations in thyroid diseases ranging from early growth defects during infancy to adult manifestations including myalgias, arthralgias, myopathy, bone disorders, acropachy and arthritis.

Волошин Олександр Іванович, д. мед. н., проф., кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; Глубоченко Олена Володимирівна, к. мед. н., доцент, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; Паньків Іван Володимирович, д. мед. н., доцент, кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5576-636X>; Глубоченко Володимир Григорович, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1891-5551>; Присяжнюк Ірина Василівна, к. мед. н., кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9441-5498>.

©Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022

In patients with hyperthyroidism may be next rheumatic problems [4—7]:

- painless proximal myopathy (70 %);
- shoulder peri-arthritis (adhesive shoulder capsulitis) (7 %);
- thyroid acropachy;
- osteoporosis, osteopenia.

Rheumatologic syndromes associated with hypothyroidism are [4, 6, 8]:

- tunnel (carpal) syndrome (15 % of hypothyroid patients).
- Raynaud's phenomenon.
- hypothyroid myopathy (affects almost 80 % of patients with hypothyroidism).
- arthropathy (25 % of patients with hypothyroidism). Hoffman's syndrome.

In patients with autoimmune thyroiditis, rheumatic manifestations (osteoarthritis, fibromyalgia, Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, and arthritis) frequently occur even in the absence of overt thyroid dysfunction [7].

G. Giuffrida et al. [9] found in a cross-sectional study that 20 % of patients with Hashimoto's thyroiditis had clinical evidence of non-specific rheumatic symptoms in the absence of a diagnosed rheumatic disease. When comparing patients with Hashimoto's thyroiditis accompanied by rheumatic manifestation (96 female and 4 male) with those affected by Hashimoto's thyroiditis alone, female sex was prevalent with a higher age at diagnosis. Hashimoto's thyroiditis patients with rheumatic manifestations (62 %) were mostly euthyroid and only 7 % were overtly hypothyroid. Polyarthralgias and fibromyalgia were the most frequent manifestations reported by control subjects, accounting for more than two-thirds of all rheumatic manifestations, followed by carpal tunnel syndrome, Raynaud's phenomenon, and sicca syndrome.

C. E. Tagoe et al. [10] found the rheumatic manifestations of euthyroid patients with chronic lymphocytic thyroiditis but without a well-defined connective tissue disease. Forty-six consecutive patients with anti-thyroid peroxidase (α TPO) and/or anti-thyroglobulin antibodies (α TG), and normal thyroid function in the absence of a well-defined connective tissue disease were included in a case-cohort study. Arthralgias were a presenting complaint in 98 % of patients. Fibromyalgia syndrome was found in 59 % of patients. Raynaud's phenomenon occurred in 28 % and sicca symptoms in 26 % of patients. Two patients had seronegative arthritis resembling rheumatoid

arthritis. Arthritis was radiographically present in 88 %, affecting the spine in 45 % of patients. Thyroid-stimulating hormone levels were positively correlated with levels of anti-thyroid peroxidase α TPO, but not with erythrocyte sedimentation rate or anti-thyroglobulin antibody levels. A positive antinuclear antibody was found in 24 % of patients.

Thyroid acropachy occurs in 0.3 %—1 % of Graves' patients [11, 12] and is seen in cases of severe thyroid diseases, characterized by soft tissue swelling and clubbing of fingers and toes, small-joint pain, skin tightness, as well as a periosteal reaction of the bones of the hands and feet. Edema progresses over months or years with gradual curving and enlargement of the fingers [12, 13].

In the thyroid acropachy typically involves the metacarpal and phalangeal bones. This condition is strongly associated with ophthalmopathy and thyroid dermopathy. It can occur in all forms of autoimmune thyroid disorders whether euthyroid, hypothyroid or hyperthyroid patients. Pain is variable but usually mild [6, 14, 15].

The presence of dermopathy and acropachy is associated with the severity of the autoimmune process [16].

The exact etiology of thyroid acropachy is unknown, although it is thought to be caused by stimulating auto-antibodies to TSH and IGF-1 receptors that are implicated in the pathophysiology of Graves' thyrotoxicosis and ophthalmopathy [16, 17].

On radiographs thyroid acropachy manifests as prominent irregular and speculated periosteal new bone formation in the hands and feet with marked diffuse soft tissue edema [15].

Although hypothyroidism is associated with myalgia, hyperthyroidism is mainly associated with myopathy, such as muscle weakness and wasting. Symptoms of myopathy primarily involve the proximal muscles and rarely the pectoralis major muscle [18].

Thyrotoxic myopathy is usually painless and usually resolves after recovery from hyperthyroidism [19]. M. Kurihara et al. [20] described a case of myopathy in Graves' disease where the findings were atypical because there was no muscle weakness, no muscular symptoms, but only myalgia. The patient presented with only a chief complaint of myalgia with a 4-week history of this symptom. Patient's pain began to spread from the neck to the chest, resulting in extreme. The pain was sudden, intermittent, and generalized with no clear localization. The patient reported excessive sweating and weight loss (5kg/6months).

Yu-Ning Huang et al. [19] reported two patients with an acute onset of thyrotoxicosis presenting with severe myalgia and mild proximal weakness. The symptoms resolved in parallel with the achievement of euthyroidism, supporting hyperthyroidism as the cause of myalgia. The authors hypothesized that the myalgia is connected with muscle damage caused by energy deficiency during the acute onset of thyrotoxicosis.

N. Papanikolaou et al. [21] presented a case of a 50-year-old female with severe myalgia involving her proximal muscles for 3–4 weeks. She also reported mild thyrotoxic symptoms over the same time period. Examination revealed mild thyrotoxicosis, a moderate diffuse goiter and no eye signs. The clinical picture was dominated by muscle pain and tenderness involving mainly her proximal arms and legs, her calves and her fingers, requiring opiate analgesia. Muscle power and tendon reflexes were normal. Laboratory evaluation revealed undetectable serum TSH with raised free T4, free T3 and positive TSH receptor antibodies.

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a well-known complication of hyperthyroidism, characterized by recurrent episodes of transient, flaccid muscle paralysis [22]. The weakness of the muscles is painless and patients usually have hypokalemia and hyperthyroidism with elevations in the levels of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). The muscle weakness is usually transient, and the patients in many cases suffer from recurrent episodes of muscle paralysis. This flaccid muscle paralysis predominantly affects the proximal and lower extremities group of muscles more than the distal and upper extremity muscles. This condition is one of the drastic complications of Graves's disease and, unfortunately, may require admission and treatment in the critical care units [23].

The pathogenesis of thyrotoxic periodic paralysis has long been thought to be related to increased Na⁺–K⁺ ATPase activity stimulated by thyroid hormone and/or hyperadrenergic activity and hyperinsulinemia. This mechanism alone, however, cannot adequately explain how hypokalemia occurs during acute attacks or the associated paradoxical depolarization of the resting membrane potential. Recent findings that loss of function mutations of the skeletal muscle-specific inward rectifying K⁺ (Kir) channel, Kir2.6, are associated with thyrotoxic periodic paralysis provide new insights into how reduced outward K⁺ efflux in skeletal muscle, from either channel mutations or inhibition by hormones (adrenalin or insulin), can lead to a vicious cycle of hypokalemia and paradoxical depolarization,

which in turn, inactivates Na⁺ channels and causes muscle unexcitability and paralysis [24].

D. Sanyal et al. [25] describe three cases of thyrotoxic periodic paralysis due to painless thyroiditis presenting as acute quadriplegia. In the first case, goiter and clinical features of thyrotoxicosis were absent. In the second case, the patient had a grade 1 goiter and no signs of toxicity. Patients in the third case had tachycardia, fine tremors in both hands, and a grade 1 diffuse goiter. All three cases had elevated free T4, normal TSH receptor antibodies, serum creatine kinase and a collagen vascular profile. The authors accentuated that the hallmark of TPP is hypokalemia, usually less than 3.0 mmol/l, which was present in all three cases. The degree of initial hypokalemia has a direct correlation with the severity of paralysis but not with the thyroid hormone level. The authors emphasized that many patients with TPP may not have obvious signs and symptoms of thyrotoxicosis. That's why correct diagnosis and treatment may be delayed, and a thyroid function assay should be done routinely while evaluating patients with hypokalemic paralysis to distinguish TPP from other forms of hypokalemic paralysis.

TPP is a life-threatening condition in which paralysis can be reversed with quick potassium replacement and attacks can be stopped if hyperthyroidism is treated. Timely diagnosis and treatment are therefore prudent. While managing patients with flaccid paralysis, physicians should be aware of TPP as a potential etiology and investigate history to identify the triggering factors and provide timely and cautious potassium replacement therapy, as well as permanent approaches to treating thyrotoxicosis to prevent future TPP recurrences [26].

Both hyperthyroidism and hypothyroidism are associated with myopathy. According to A. Sindoni et al. [27] it is frequently underestimated that muscle symptoms may be the predominant or only clinical manifestation of hypothyroidism, raising the issue of a difficult differential diagnosis with other causes of myopathy. Elevated serum creatine kinase, which does not necessarily correlate with the severity of the myopathic symptoms, is certainly suggestive of muscle impairment, though it does not explain the cause.

Hoffman's syndrome, rhabdomyolysis, acute compartment syndrome are rare muscle symptoms linked with hypothyroidism [28, 29].

Hoffmann's syndrome is an unfrequent form of myopathy dependent on severe and protracted

hypothyroidism, characterized by proximal myopathy, hypertrophy of muscles and often painful muscle cramps. The pseudohypertrophy of the muscles seems to be linked to the accumulation of glycosaminoglycans in the muscles of the extremities, more marked on the limbs with the gastrocnemius muscle, conferring to the patient an athletic appearance. Muscle enzymes are elevated and hormonal correction of hypothyroidism causes a gradual improvement of myopathy with normalization of muscle enzymes. Muscle enzymes are elevated and hormonal correction of hypothyroidism causes a gradual improvement in myopathy with normalization of muscle enzymes [31]. It usually presents late in the course of the disease. The symptoms in most of the cases started from two months to thirteen years prior to presentation [32, 33].

D. Sharma et al. [34] presented the case of a young male with long-standing weakness and fatigue in the lower limb. He was diagnosed with having proximal muscle weakness and pseudohypertrophy of the calf muscles due to primary hypothyroidism. The muscle hypertrophy and muscle weakness receded following hormone replacement therapy with thyroid hormones. Creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase levels are elevated in thyroid myopathy due to muscle degeneration. However, they do not correlate with the degree of weakness and show a gradual decline over weeks to months with the initiation of thyroid replacement therapy. The electrophysiological study in hypothyroid myopathy may show findings compatible with neurogenic, myogenic, or a mix of those patterns.

T. K. W. Lee et al. [35] describe a 34-year-old male who presented with proximal muscle weakness and non-pitting edema of the lower extremities. He initially visited the neurology department, where he was suspected of having polymyositis. Additional laboratory evaluation revealed profound autoimmune hypothyroidism and elevated muscle enzymes, including creatine kinase. The patient was started on levothyroxine treatment and, subsequently, clinical symptoms and biochemical parameters resolved with the treatment. The authors emphasize that this case highlights that hypothyroidism should be considered in the differential diagnosis of musculoskeletal symptoms even in the absence of overt manifestations of hypothyroidism.

Acute compartment syndrome is an uncommon complication of uncontrolled hypothyroidism. If unrecognized, this can lead to ischemia, necrosis and potential limb loss [30].

N. Hariri et al. [36] reported a 60-year-old male patient who was noncompliant with levothyroxine and developed bilateral lower extremity anterior compartment syndrome, relieved by four-compartment fasciotomy. M. C. Musielak [30] et al. describe compartment syndrome in all four extremities in a 49-year-old female who presented with the sudden onset of bilateral lower and upper extremity swelling and pain with paresthesias. Pertinent past history involves the patient discontinuing levothyroxine 3 months prior to entering to the hospital. Laboratory values were: TSH 164.73 uIU/ml (0.4—5 uIU/ml), creatine kinase 13 977 IU/l (25—200 IU/l) and myoglobin 602 ng/ml (0—115 ng/ml).

In recent years, cases of myalgia and elevated creatine kinase levels during the treatment of hyperthyroidism have been presented, and the side effects of anti-thyroid drugs and relative hypothyroidism have been proposed as explanations for these muscle symptoms [37].

Carbimazole is a commonly used antithyroid drug (ATD), which is associated with several well-established side effects. However, carbimazole-induced rhabdomyolysis is rarely reported in the literature.

N. O'Donnell et al. [38] report a 27-year-old male who presented with upper limb myalgia and significantly raised creatine kinase elevation, 1-month post commencement of carbimazole for Graves' disease. Carbimazole was ceased with subsequent clinical and biochemical improvement. The authors accentuated on some points, such as:

- Musculoskeletal complaints can be related to unidentified and untreated hyperthyroidism. However, it is important to keep in mind that the therapy for these diseases might lead to myopathies.
- Antithyroid drugs-induced myopathy should be considered when there is a temporal relationship between the introduction of ATDs and the onset of symptoms.
- If antithyroid drugs-induced myopathy is being considered, other causes of myopathy should still be ruled out.
- Discontinuing potentially offending drugs as soon as possible may help to alleviate symptoms and avoid serious consequences.

R. Bou Khalilwe et al. describe an unusual case of myositis due to methimazole that was reversed after drug withdrawal [39].

The onset of symptomatic myopathy occurs anywhere within the range of one week to a maximum of two

months. Given the debilitating nature of myositis and the propensity of rhabdomyolysis to compromise renal function, one should be vigilant in looking out for the development of myositis in patients who have been newly administered antithyroid drugs. A. Y. Lim et al. [40] recommended taking a history for muscle weakness and myalgia at reviews, but do not deem it necessary to routinely screen the serum creatine kinase levels of every patient, given the rarity of the complication.

B. Uçan et al. [41] described a young male patient with Graves' disease who had an abnormal increase of creatine kinase level during treatment with methimazole. He experienced myalgia and elevated creatine kinase level 1 month after the initiation of methimazole. At the beginning of the myalgia, his free T4 level decreased to a normal range. After dose reduction of methimazole, the creatine kinase level decreased and his symptoms resolved.

The underlying pathophysiology of the side effects of ATD is not well understood, and many pathways have been proposed. Some postulated that ATD such as carbimazole used for patient can cause direct toxicity to skeletal myocytes, resulting in cell lysis and subsequent creatine kinase elevation. It's also stated that the commencement of ATD can result in swift decrements of thyroid hormone, which results in a relative hypothyroid state locally within the muscle itself [42].

Q. Li et al. [44] presented a primary hyperthyroidism patient with severe myalgia and obviously elevated creatine kinase due to rapid thyroid hormone TH correction.

Vitamin D deficiency can be an etiological factor for Graves' disease and non-specific musculoskeletal pain [45,46]. On the other hand, patients with hypothyroidism suffer from deficiency in vitamin D3 and calcium, which in turn leads to osteoporosis [47].

The presumed association between serum vitamin D and thyroid disorders has been reported in various studies [48]. The existence of comparable steroid or nuclear hormone receptors for vitamin D and thyroid hormones causes this association. These findings demonstrate the relevance of vitamin D in thyroid function as well as the correlation between vitamin D insufficiency and thyroid disorders [49].

Adhesive capsulitis may be developing in patients with thyroid pathology. This condition, also known as «frozen shoulder», is characterized by a painful inflammatory process that results in a mechanical block in both the active and passive ranges of shoulder

motion. Risk factors include diabetes and thyroid dysfunction [50, 51].

S. W. Huang et al. [52] in a 7-year longitudinal population-based case-controlled cohort study showed that hyperthyroid patients have a 1.22 times higher risk of developing adhesive capsulitis compared to the general population. Similar to the inflammatory and fibrosis process pathogenesis of adhesive capsulitis patients, hyperthyroid patients also present an inflammatory cytokine release and fibrosis phenomenon. Authors propose that cytokine and fibroblast proliferation contribute to not only the process of thyroid ophthalmopathy but also to adhesive capsulitis. This can explain why hyperthyroid patients are vulnerable to adhesive capsulitis. In addition to hyperthyroidism, the results showed that hyperlipidemia is another risk factor of adhesive capsulitis.

In patients with hyperthyroidism may be carpal tunnel syndrome (CTS). The syndrome is caused by compression of the median nerve as it travels through the wrist at the carpal tunnel. Patients with carpal tunnel syndrome may experience pain and paresthesia in the distribution of the median nerve, which includes the palmar aspects of the thumb, index finger, middle finger, and the radial half of the ring finger [53].

According to the British Society for Surgery of the Hand, the requirement of screening patients with CTS is considered to be necessary for thyroid dysfunction [54].

Screening for hypothyroidism in patients with CTS can prevent and halt the progress of these disorders, minimize their occurrence, and might be reversible at early stages after appropriate hormone replacement of thyroxine in newly diagnosed patients before considering a surgical approach [55].

S. S. Karne et al. [56] in their study showed that increased body mass index and presence of clinical symptoms and/or signs of CTS correlated independently with the presence of CTS in hypothyroidism. No correlation was found between gender, age of the patient, duration of disease, serum TSH level, etiology of the disease, thyroid hormone replacement therapy and the occurrence of CTS in hypothyroidism.

H. Taghavian et al. [57] in their study indicated that the prevalence of clinical and paraclinical symptoms of carpal tunnel syndrome is relatively high in hypothyroid patients. An important point in the study was that most of the hypothyroid patients with normal electromyography and nerve conduction velocity (EMG-NCV) test results had disorders based on Phalen's, Tinel's

and compression tests. Therefore, it can be pointed out that EMG-NCV testing is not the definite and enough tool for diagnosis of CTS. Considering the high importance of early carpal tunnel syndrome CTS diagnosis in hypothyroid patients for preventing its reversible effects and the high prevalence of CTS in this study, early screening of hypothyroid patients for the diagnosis of carpal tunnel syndrome CTS is highly valuable.

Adequate amount of thyroid hormone is an essential requirement for normal development and maturity of bones in the early life as well as for the maintenance of the skeletal system (bone remodeling). Osteoporosis, one of the most common metabolic bone disorders, is strongly associated with hyperthyroidism (endogenous and exogenous), whereas association of the same disease with hypothyroidism is not quite established [58].

A complication of thyroid pathology is represented by an alteration of the bone metabolism, which can lead to osteoporosis and fragility fractures, which are known to have a high mortality rate [59].

Thyroid hormone deficiency in children results in a cessation of growth and bone maturation, whereas thyrotoxicosis accelerates these processes. In adults, thyrotoxicosis is an important and established cause of secondary osteoporosis, and an increased risk of fracture has now been demonstrated in subclinical hyperthyroidism. This clinical condition may affect bone metabolism resulting in decreased bone mineral density and increased risk of fracture, particularly in postmenopausal women [60, 61].

It is well known that overt hyperthyroidism has a detrimental effect on bone mass and fragility fractures due to a high bone turnover as documented by a shortened bone remodeling cycle, resulting in greater resorption, together with an increase in biochemical markers of bone resorption and bone formation. Bone formation is reducing at a faster rate than bone resorption. This causes osteoporosis by reducing bone mineralization, resulting in a net 10 % reduction in bone in each remodeling cycle [61, 62].

Decreased blood thyroid-stimulating hormone levels and hyperthyroidism are linked to an increased risk of hip and vertebral fractures, with the added impact of increased falls because muscular strength and coordination deteriorate [63, 64].

Thyroid hormone (T3) stimulates osteoclasts activity through nuclear receptors. Thyroid-stimulating hormone's local activities generally balance thyroid hormone impact on osteoclasts and increase osteoblast activity. In hyperthyroidism, this effect is missing [65, 66].

E. Soto-Pedre et al. [67] validate the association of genome-wide association study (GWAS)-identified loci and polygenic risk score with serum thyroid-stimulating hormone concentrations and the diagnosis of hypothyroidism. Then, the causal relationship between serum TSH and osteoporotic bone fracture risk was tested. This study suggests that genetically raised serum TSH concentrations are causally associated with decreased bone fracture risk in men.

T. Deng et al. [68] analyzed the serum levels of free T3, free T4, and TSH and the bone mineral density (BMD) levels of 114 men with normal thyroid function. In addition, osteoblasts from rat calvarial samples were treated with different doses of TSH for different lengths of time. The related gene and protein expression levels were investigated. A comparison of the BMD between the high-level and low-level serum TSH groups showed that the TSH serum concentration was positively correlated with BMD. TSH at concentrations of 10 mU/mL and 100 mU/mL significantly increased the messenger RNA (mRNA) levels of alkaline phosphatase, COI1 and Runx2. Bone morphogenetic protein activity was enhanced with both increased TSH concentration and increased time. The protein levels of Runx2 and osterix were increased in a dose-dependent manner. The authors concluded that circulating concentrations of TSH and BMD were positively correlated with normal thyroid function in males, and TSH promoted osteoblast proliferation and differentiation in rat primary osteoblasts.

H. W. Han et al. [69] presented a case report of multiple spine fractures in a young woman with postpartum thyroiditis and pregnancy osteoporosis. The authors concluded that postpartum thyroiditis might have played a role in aggravating post-pregnancy osteoporosis.

Arthropathy can often accompany both hypothyroidism and hyperthyroidism. Myxedematous arthropathy usually affects the knee and hand joints (metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints). Most often disorders are bilateral. The patient presents with swelling and stiffness. On exam, tenderness, synovial thickening and joint effusions can be present. The joint effusions can be large and characteristically lack erythema or warmth, unless secondary disease processes are present. Synovial thickening, ligamentous laxity, and knee effusions with a characteristic slow fluid wave (bulge sign) are common. The synovial fluid is noninflammatory with an increased viscosity owing to high hyaluronic acid levels giving a string sign of 1

foot to 2 feet instead of the normal 1 inch to 2 inches. Radiographs are typically normal [6].

H. Zoubeidi et al. [70] described the case of a patient presenting with painful arthropathy of the distal interphalangeal joints of the fingers which was the first manifestation of a severe unknown hypothyroidism. Rheumatic complaints started simultaneously with the first symptoms of hypothyroidism. The disappearance of joint pain and swelling, the clear improvement of deformation with thyroxine substitution and the absence of any evident underlying rheumatic disease suggest that hypothyroidism was responsible for the arthropathy in this patient.

CONCLUSIONS

Many endocrine pathologies are associated with well characterized rheumatic syndromes. Thyroid disorders, like other endocrine system problems, can cause a variety of rheumatic symptoms and has a wide range of musculoskeletal symptoms. Thyroid diseases commonly cause musculoskeletal complaints and may even present with rheumatic syndromes before the nature of the underlying endocrinopathy is apparent. On occasion, thyroid disorders can mimic some rheumatic diseases and leading to diagnostic errors. On the other hand, thyroid disorders can coexist with rheumatic diseases as well as rheumatic symptoms and findings.

Internists and rheumatologists should be vigilant about thyroid disorders, especially in patients with rheumatic manifestations without clear etiology. They should be well-versed in recognizing how thyroid illnesses influence the musculoskeletal system, as this will aid in avoiding diagnostic mistakes and provide early suspicion of thyroid pathology.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: O. I. Voloshyn — conception and design, critical revision of the article; O. V. Glubochenko, I. V. Pankiv, I. V. Prysiashniuk — acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article; V. G. Glubochenko — analysis of data, critical revision of the article.

REFERENCES

1. De Stefano MA, Ambrosio R, Porcelli T, Orlandino G, Salvatore D, Luongo C. Thyroid hormone action in muscle atrophy. *Metabolites*. 2021;11(11):730. doi: 10.3390/metabo11110730. PMID: 34822388; PMCID: PMC8625289.
2. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle - new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):206-14. doi: 10.1038/nrendo.2013.238.
3. Bloise FF, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. *J Endocrinol*. 2018;236(1):R57-R68. doi: 10.1530/JOE-16-0611. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29051191.
4. Clunie G, Wilkinson N, Nikiphorou E, Jadon D. *Oxford Handbook of Rheumatology*. 4th ed. Oxford University Press; 2018. P. 262-267.
5. Moutsopoulos MH, Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG. *Rheumatology in Questions*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018. 184 p.
6. Sterling G. West, Jason Kolfenbach *Rheumatology secrets*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. P. 389-391. https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=fGW1DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA386&dq=thyroid+arthropathy&ots=C16z7SnZc_&sig=i3oGZoRcpetqoVdkEU2nEXgoG1o&redir_esc=y#v=onepage&q=thyroid%20arthropathy.
7. Moutsopoulos HM, Zampeli E. Rheumatic disorders associated with metabolic, endocrine, and hematological diseases. In: Moutsopoulos HM, Zampeli E (eds.) *Immunology and Rheumatology in Questions*. Springer. Cham. 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56670-8_11. 167-173.
8. Fariduddin MM, Bansal N. Hypothyroid Myopathy. 2021 Dec 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Jan. PMID: 30137798.
9. Giuffrida G, Bagnato G, Campennì A, et al. Non-specific rheumatic manifestations in patients with Hashimoto's thyroiditis: a pilot cross-sectional study. *J. Endocrinol. Invest*. 2020;43(1):87-94. doi: 10.1007/s40618-019-01083-w.
10. Tagoe CE, Zazon A, Khattri S, et al. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol. Int*. 2013;33:1745-52. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2616-9>.
11. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J. Endocrinol. Invest*. 2014;37(8):691-700. doi: 10.1007/s40618-014-0097-2. PMID: 24913238.
12. Perini N, Santos RB, Romaldini JH, Villagelin D. Thyroid acropachy: a rare manifestation of graves disease in joints. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(6):e369-e371. doi: 10.4158/ACCR-2018-0591. PMID: 31967073.
13. Kraus CN, Sodha P, Vaidyanathan P, Kirkorian AY. Thyroid dermopathy and acropachy in pediatric patients. *Pediatr. Dermatol*. 2018;35(6):e371-e374. doi: 10.1111/

- pde.13670. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30187962.
14. Gutch M, Sanjay S, Razi SM, Gupta KK. Thyroid acropachy: Frequently overlooked finding. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014;18(4):590-1. doi: 10.4103/2230-8210.137507. PMID: 25143927.
 15. Jadidi J, Sigari M, Efendizade A, Grigorian A, Lehto SA, Kolla S. Thyroid acropachy: A rare skeletal manifestation of autoimmune thyroid disease. *Radiol. Case Rep.* 2019;14(8):917-9. doi: 10.1016/j.radcr.2019.04.021.
 16. Fatourehchi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.* 2012;26(4):553-65. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.001.
 17. Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(8):2386-94. doi: 10.1210/jc.2011-0307.
 18. Mathew B, Devasia AJ, Ayyar V, Thyagaraj V, Francis GA. Thyrotoxicosis presenting as acute bulbar palsy. *J. Assoc. Phys. India.* 2011;59:386-7. PMID:21751598.
 19. Yu-Ning Huang, Hsueh-Wen Hsueh, Yang-Chyuan Chang. Two cases of thyrotoxicosis with severe myalgia as early presentation. *Neurology Asia.* 2021;26(1):149-51. doi: 10.1177/23247096211056497.
 20. Kurihara M, Kinjo S, Tokuda Y. Rare presentation of Graves' disease with myalgia: A case report. *Clin. Case Rep.* 2021;9:e04629. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4629>.
 21. Papanikolaou N, Perros P. An unusual presenting symptom of graves' disease: myalgia. *Eur. Thyroid. J.* 2013;1(4):274-6. doi: 10.1159/000343826.
 22. Alqahtani SF, Aleithan MM. Thyrotoxic periodic paralysis as an initial presentation of Graves' disease in a Saudi patient. *BMJ Case Rep.* 2017;2017. bcr2017220224. doi: 10.1136/bcr-2017-220224.
 23. Iqbal QZ, Niazi M, Zia Z, Sattar SBA. A literature review on thyrotoxic periodic paralysis. *Cureus.* 2020;12(8). doi: 10.7759/cureus.10108.
 24. Shih-Hua Lin, Chou-Long Huang. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23(6):985-8. doi: 10.1681/ASN.2012010046.
 25. Sanyal D, Raychaudhuri M, Bhattacharjee S. Three cases of thyrotoxic periodic paralysis due to painless thyroiditis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013;17(Suppl. 1):162-3. doi:10.4103/2230-8210.119558.
 26. Seetharaman K. Thyrotoxic periodic paralysis. *Journal of the Endocrine Society.* 2021;5(Suppl.1):A965-A966. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1973>.
 27. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, Portaro S, Benvenga S. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016;17(4):499-519. doi: 10.1007/s11154-016-9357-0.
 28. Ataallah B, Abdulrahman M, Kulina G. A case of rhabdomyolysis in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *J. Endocr. Soc.* 2021;5(Suppl 1):A909-A910. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1857>.
 29. Anyfantakis D, Kastanakis S. Hypothyroidism induced rhabdomyolysis in a young male after a single intramuscular injection: A case report. *Maedica (Bucur).* 2021;16(2):328-31. doi: 10.26574/maedica.2020.16.2.328.
 30. Musielak MC, Chae JH. Hypothyroid-induced acute compartment syndrome in all extremities. *J Surg. Case Rep.* 2016;12:rjw215. doi:10.1093/jscr/rjw215.
 31. Apuzzi V, Vitelli A, Calderaro F, Fattorusso O, Bassi V. Hoffmann syndrome and muscular weakness: a frequent unsolved diagnosis. *Med. Case Rep. Short Rev.* 2021;3(1):001-003. <https://www.sciaeon.org/articles/Hoffmann-Syndrome-and-Muscular-Weakness-A-Frequent-Unsolved-Diagnosis.pdf>.
 32. Nalini A, Govindaraju C, Kalra P, Kadukar P. Hoffmann's syndrome with unusually long duration: Report on clinical, laboratory and muscle imaging findings in two cases. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2014;17(2):217-21. doi: 10.4103/0972-2327.132643.
 33. Tahir F, Qadar LT, Khan M, Hussain H, Iqbal SU. Hoffmann's syndrome secondary to pendred syndrome: a rare case. *Cureus.* 2019;11(3):e4195. doi: 10.7759/cureus.4195. PMID: 31106095.
 34. Sharma D, Arora A, Mudalagiri M, Porwal YC. Hoffmann syndrome: A rare and reversible case of hypothyroid myopathy. *Thyroid Res. Pract. [serial online].* 2019;16:42-4. <https://www.thetrp.net/text.asp?2019/16/1/42/255297>.
 35. Lee TKW, Kim SH, Kim KJ, et al. A rare manifestation of hypothyroid myopathy: Hoffmann's syndrome. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2015;30(4):626-30. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.626.
 36. Hariri N, Mousa A, Abu-Halimah S, Richmond B. Bilateral lower extremity anterior compartment syndrome in a severely hypothyroid patient. *Am Surg.* 2014;80(12):E337-338. PMID: 25513901.
 37. Lu R, Wang H, Hong T, Gao H. Myopathy after rapid correction of hyperthyroidism: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18878. doi:10.1097/MD.00000000000018878.
 38. O'Donnell N, McCarthy A, Thong K. Carbimazole induced rhabdomyolysis. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2021. 21-0006. doi: 10.1530/EDM-21-0006.
 39. Bou Khalil R, Abou Salbi M, Sissi S, et al. Methimazole-

- induced myositis: a case report and review of the literature. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2013;2013:130008. doi:10.1530/EDM-13-0008.
40. Lim AY, Kek PC, Soh AW. Carbimazole-induced myositis in the treatment of Graves' disease: a complication in genetically susceptible individuals? *Singapore Medical Journal.* 2013;54:e133-e136 <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2013145>.
 41. Uçan B, Yüksek C, Kizilgul M, et al. Creatine kinase elevation during antithyroid treatment of a patient with Graves' disease: a case report and review of literature. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Rep.* 2015;02(03):e14-e16. doi:10.1055/s-0035-1564147.
 42. Tsang CC, Hui WS, Lo KM, Yeung JHM, Cheng YL. Anti-thyroid drugs-related myopathy: is carbimazole the real culprit? *International Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;13:e17570. <https://doi.org/10.5812/ijem.17570>.
 43. Remya R, Sai Keerthana PC, Das A, et al. A case report on carbimazole induced myositis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2015;32(1):268-9. https://nanopdf.com/download/5b16e8b785a23_pdf.
 44. Li Q, Liu Y, Zhang Q, Tian H, Li J, Li S. Myopathy in hyperthyroidism as a consequence of rapid reduction of thyroid hormone: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7591. doi: 10.1097/MD.00000000000007591.
 45. Glueck CJ, Conrad B. Severe vitamin D deficiency, myopathy, and rhabdomyolysis. *North Am. J. Med. Sci.* 2013;5:494-5. doi: 10.4103/1947-2714.117325.
 46. Leporati P, Groppelli G, Zerbini F, Rotondi M, Chiovato L. Etiopathogenesis of Basedow's disease. *Nuklearmedizin.* 2015;54:204-10. doi: 10.3413/Nukmed-0739-15-04.
 47. Obaid RM, Yaseen FT, Nawar MH. Study the relationship between calcium level and osteoporosis in thyroid diseases patients. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology.* 2021;4430-9. <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/1938>.
 48. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, et al. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr. Disord.* 2021;21:171. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>.
 49. Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017;18(3):347-54. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9406-3>.
 50. Ricci M. Adhesive capsulitis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants.* 2021;34:12-4 doi: 10.1097/01.JAA.0000800236.81700.d4.
 51. Kraal T, Lübbers J, van den Bekerom MPJ et al. The puzzling pathophysiology of frozen shoulders - a scoping review. *J. Exp. Orthop.* 2020;18: 91. doi: 10.1186/s40634-020-00307-w. PMID: 33205235; PMCID: PMC7672132.
 52. Huang SW, Lin JW, Wang WT, Wu CW, Liou TH, Lin HW. Hyperthyroidism is a risk factor for developing adhesive capsulitis of the shoulder: a nationwide longitudinal population-based study. *Sci Rep.* 2014;25(4):4183. doi: 10.1038/srep04183.
 53. Oska C, Keane JF, Goldstein L. provider perspective: carpal tunnel's association with hypothyroidism. *Practical pain management.* 2020;20:5. <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/neuropathic/provider-perspective-carpal-tunnels-association-hypothyroidism>
 54. Vashishtha M, Varghese B, Mosley F, Kadakia A, de Jager W. Screening for thyroid dysfunction and diabetes in patients with carpal tunnel syndrome. *Surgeon.* 2016;14:147-9. doi:10.1016/j.surge.2014.11.003
 55. Aldaghri F, Algahtani MS, Almutairi TA, et al. Prevalence of hypothyroidism among carpal tunnel syndrome patients at a hospital in Saudi Arabia. *Cureus.* 2020;12(12):e12264. doi:10.7759/cureus.12264.
 56. Karne SS, Bhalerao NS. Carpal tunnel syndrome in hypothyroidism. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10(2):OC36-8. doi: 10.7860/JCDR/2016/16464.7316.
 57. Taghavian H, Roshanzamir S. A study of the prevalence of carpal tunnel syndrome in female hypothyroid patients visiting Motahari Endocrinology and Metabolism Clinic in Shiraz in 2013. *Journal of Biology and Today's World [Internet].* 2015;4(6). <http://dx.doi.org/10.15412/JJBTW.01040602>.
 58. Ale AO. Thyroid disorders and osteoporosis. In: Barbeck M, Rosenberg N, Rider P, Kačarević ŽP, Jung O. *Clinical implementation of bone regeneration and maintenance [Internet].* London: IntechOpen. 2019. <https://www.intechopen.com/chapters/67977> doi: 10.5772/intechopen.87129.
 59. Apostu D, Lucaciu O, Oltean-Dan D, et al. The influence of thyroid pathology on osteoporosis and fracture risk: a review. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3):149. doi: 10.3390/diagnostics10030149. PMID: 32156092.
 60. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):1034. doi:10.3390/jcm9041034.
 61. Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr. Rev.* 2016;37(2):135-87. doi: 10.1210/er.2015-1106.
 62. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The

- skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J. Endocrinol.* 2012;213:209-21. doi:10.1530/JOE-12-0059.
63. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: A meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(20):2055-65. doi: 10.1001/jama.2015.5161.
 64. Segna D, Bauer DC, Feller M, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J. Intern. Med.* 2018;283(1):56-72. doi: 10.1111/joim.12688.
 65. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(1):99-109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4.
 66. Zaidi M, Yuen T, Sun Li, Rosen CJ. Regulation of skeletal homeostasis, endocrine reviews. 2018;39(5):701-18. doi:10.1210/er.2018-00050.
 67. Soto-Pedre E, Siddiqui MK, Mordi I, et al. Evidence of a causal relationship between serum thyroid-stimulating hormone and osteoporotic bone fractures. *European Thyroid Journal.* 2021;10(6):439-46. <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/10/6/ETJ518058.xm>.
 68. Deng T, Zhang W, Zhang Y, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases the risk of osteoporosis by regulating osteoblast proliferation and differentiation. *BMC Endocr. Disord.* 2021;21:49. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00715-8>.
 69. Han HW, Jeon NM, Lee JM, Kim JH. Post-pregnancy osteoporosis-related multiple vertebral fractures associated with post-partum thyroiditis: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(43):e27615. doi: 10.1097/MD.00000000000027615.
 70. Zoubeydi H, Daoud F, Rachdi I, et al. Severe hypothyroidism presenting as arthropathy of the fingers: a new case report. *MOJ Orthopedics & Rheumatology.* 2019;11(6):208-10. <https://medcraveonline.com/MOJOR/MOJOR-11-00503.pdf>.
- musculoskeletal disorders in hyperthyroidism and hypothyroidism and possible mechanisms that explain this connection. Materials and methods. The authors conducted a systematic literature search for relevant English language publications published between June 2011 and October 2021 in MedLine, PubMed, and Google Scholar. A variety of rheumatic manifestations in hyperthyroidism and hypothyroidism include: arthropathy, myopathy, adhesive shoulder capsulitis, thyroid acropachy, tunnel (carpal) syndrome, Raynaud's phenomenon, Hoffman's syndrome, osteoporosis. Thyroid diseases commonly cause musculoskeletal complaints and may even present with rheumatic syndromes before the nature of the underlying endocrinopathy is apparent. On occasion, thyroid disorders can mimic some rheumatic diseases and leading to diagnostic errors. On the other hand, thyroid disorders can coexist with rheumatic diseases as well as rheumatic symptoms and findings. Musculoskeletal complaints can be related to unidentified and untreated thyroid diseases. However, it is important to keep in mind that the therapy for these diseases might lead to myopathies. As a result, internists, endocrinologists, and rheumatologists should be well-versed in recognizing how thyroid illnesses influence the musculoskeletal system and must be aware of these correlations to ensure that the associated condition is not missed, or the diagnosis is not delayed. This will aid in avoiding diagnostic mistakes and provide early suspicion of thyroid pathology and correct treatment.
- Keywords:** rheumatic manifestations, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid pathology, musculoskeletal syndrome.
- Keywords:** rheumatic manifestations, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid pathology, musculoskeletal syndrome.

ABSTRACT

Rheumatic manifestations of thyroid pathology. Literature review

**O. I. Voloshyn, O. V. Glubochenko, I. V. Pankiv,
V. G. Glubochenko, I. V. Prysiazniuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Thyroid disease can be accompanied by a variety of rheumatic manifestations, ranging from early growth defects during infancy to adult manifestations such as arthralgias, myalgias, myopathy, acropachy, arthritis, osteoporosis. Objective — to provide a summarizing current literature on the analysis of a variety of

РЕЗЮМЕ

Ревматичні вияви тиреоїдної патології. Огляд літератури

**О. І. Волошин, О. В. Глубоченко, І. В. Паньків,
В. Г. Глубоченко, І. В. Присяжнюк**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Захворювання щитоподібної залози можуть супроводжуватися різноманітними ревматичними виявами, починаючи від ранніх вад розвитку в дитинстві та закінчуючи такими виявами у дорослих, як артралгії, міалгії, міопатії, акропатії, артрити, остеопороз тощо. Мета огляду полягала в тому, щоб

узагальнити і проаналізувати дані літератури про різноманітні порушення опорно-рухового апарату при гіпертиреозі та гіпотиреозі, а також про можливі механізми їх розвитку і взаємозв'язку. Автори провели систематичний пошук відповідних англомовних публікацій за період з червня 2011 р. до жовтня 2021 р. у MedLine, PubMed та Google Scholar. До ревматичних виявів при гіпотиреоїдизмі та гіпертиреоїдизмі належать артропатія, міопатія, адгезивний капсуліт плеча, тиреоїдна акропатія, тунельний (зап'ястний) синдром, феномен Рейно, синдром Гофмана, остеопороз. Захворювання щитоподібної залози зазвичай спричиняють клінічну симптоматику ураження опорно-рухового апарату і можуть навіть виявлятися ревматичними синдромами до того, як природа основної ендокринопатії стане очевидною. Іноді захворювання щитоподібної залози можуть імітувати деякі ревматичні захворювання,

що призводить до діагностичних помилок. З іншого боку, розлади щитоподібної залози можуть співіснувати з ревматичними захворюваннями, так само як і ревматична патологія з ураженнями щитоподібної залози. Важливо пам'ятати, що ревматичні скарги також можуть бути пов'язані з невиявленими та нелікованими захворюваннями щитоподібної залози і виявлятися у вигляді міопатій при некоректній терапії цих захворювань.

Лікарі-терапевти, ендокринологи та ревматологи мають знати, як захворювання щитоподібної залози впливають на скелетно-м'язову систему, що допоможе уникнути діагностичних помилок, на ранній стадії запідозрити тиреоїдну патологію та правильно розпочати лікування.

Ключові слова: ревматичні синдроми, гіпертиреоз, гіпотиреоз, патологія щитоподібної залози, скелетно-м'язові синдроми.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.

УДК 616-379-615.252.349.7-616.34-008.1

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-68>

Модуляція мікробіоти кишечника на тлі застосування цукрознижувальної терапії.

Огляд літератури



К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

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

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань, яке нині в усьому світі становить важливу медико-соціальну проблему, оскільки асоціюється зі збільшенням витрат на охорону здоров'я, зниженням тривалості та рівня якості життя, частою інвалідизацією пацієнтів. За даними Міжнародної федерації діабету, у 2017 р. 425 млн осіб страждали на ЦД 2 типу, а до 2045 р. прогнозується збільшення кількості хворих на ЦД 2 типу майже до 629 млн [1, 2].

Основну роль у патогенезі ЦД 2 типу відіграє, з одного боку, зниження чутливості до інсуліну — інсулінорезистентність, з іншого — дисфункція β -клітин підшлункової залози. Для ЦД 2 типу характерний розвиток численних гормонально-метаболических змін, що призводять до макро- і мікросудинних порушень, які є причиною діабетичних ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання, діабетична полінейропатія, нефропатія, дисфункції імунної і травної систем тощо.

Дані великих тривалих досліджень (UKPDS, Steno2, DCCT, EDIC) переконливо свідчать, що досягнення цільових значень рівня глікемії знижує ризик розвитку судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. Таким чином, ретельний контроль глікемії має важливе значення для запобігання ускладненням ЦД 2 типу, зокрема з боку серцево-судинної системи [3].

У сучасних міжнародних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу, що ґрунтуються на результатах останніх клінічних досліджень з високим рівнем доказовості, наголошується на необхідності всебічного управління захворюванням, зокрема впливати не лише на параметри глікемічного контролю, а й на інші чинники ризику, насамперед з боку серцево-судинної системи і нирок. Тому актуальним є комплексний підхід до корекції порушень при ЦД та їх профілактика з використанням препаратів з різними механізмами дії [4].

Клінічні спостереження свідчать, що пероральні цукрознижувальні засоби (ПЦЗ), які традиційно застосовують у рутинній клінічній практиці, не можуть тривалий час забезпечувати підтримання гомеостазу глюкози і ліпідів. Більш того, деякі ПЦЗ спричиняють збільшення маси тіла, підвищують ризик гіпоглікемії та розвиток серцево-судинних порушень, прискорюють прогресування функціональної недостатності β -клітин (наприклад, глібенкламід). Використання метформіну на відміну від ПЦЗ дає змогу уникнути підвищення маси тіла і гіпоглікемії, однак підтримувати лише з його допомогою необхідний рівень контролю глікемії протягом тривалого часу не завжди можливо [5, 6].

В основі дії нових класів антидіабетичних препаратів, таких як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори натрійзалежного

Шишкань-Шишова К. О., мол. наук. співроб., відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». E-mail: katerina7337916@gmail.com. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0939-5902>; Зінич О. В., д. мед. н., завідувача відділом вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». E-mail: o.v.zinych@gmail.com. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0516-0148>.

©Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022

котранспортера глюкози 2 типу (iH3K7G2), лежать різні механізми: в першому випадку — вплив на секрецію інсуліну і глюкагону через рецептори ентоероендокринних гормонів — інкретинів, у другому — стимуляція ниркової екскреції глюкози шляхом пригнічення реабсорбції глюкози в ниркових канальцях. Доведено, що представники цих класів препаратів можуть не лише знижувати рівень глюкози в крові, а й достовірно знижувати ризик розвитку серцево-судинних подій та ниркової функції у пацієнтів з ЦД 2 типу. Крім того, продемонстровано, що застосування iH3K7G2 і агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 сприяє зменшенню маси тіла [7].

Застосування сучасних цукрознижувальних препаратів дає змогу певний час підтримувати гормонально-метаболічні показники на належному рівні. Однак спостереження свідчать, що гормональні та метаболічні порушення при ЦД 2 типу поглиблюються з часом і призводять до виникнення нових симптомів та ускладнень, як наслідок, пероральна цукрознижувальна терапія стає неефективною.

За допомогою досліджень, проведених в останні десятиріччя, встановлено, що серед причин прогресування метаболічних захворювань і недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії провідну роль відіграє якісне та кількісне порушення складу мікробіоти кишечника (дисбіоз). Накопичені дані свідчать про наявність зв'язку між змінами складу і функції мікробіому кишечника та ожирінням, інсулінорезистентністю, прозапальним статусом, дисглікемією, дисліпідемією, а отже, патофізіологією ЦД 2 типу [8—13].

Доведено, що мікробіота є важливим учасником процесів засвоєння поживних речовин і продукування енергії, а також різних обмінних процесів, таких як утворення вторинних жовчних кислот, перетворення холіну, бродіння та поглинання неперетравлених вуглеводів, забезпечення продукції вітамінів, жирних кислот і амінокислот, абсорбції важливих мікроелементів [14]. Крім того, мікробіота кишечника здатна впливати на біодоступність пероральних протидіабетичних препаратів і навіть опосередковувати деякі їх ефекти в організмі [15]. Вивченню цих взаємодій присвячена велика кількість сучасних досліджень, результати яких допоможуть установити механізми дії пероральних засобів та причини недостатньої їх ефективності в окремих випадках, а також розробити нові підходи до комплексної терапії дисметаболічних станів [16—20].

Тому особливий інтерес становить аналіз взаємозв'язків кишкової мікробіоти з ефектами протидіабетичних засобів.

Механізми метаболічних ефектів та побічних дій, пов'язані із впливом метформіну на мікробіоту кишечника

У сучасних алгоритмах лікування ЦД 2 типу метформін є золотим стандартом терапії і препаратом першої лінії призначення. Провідну позицію метформін посів завдяки поєднанню антигіперглікемічного ефекту (за рахунок зниження печінкового глюконеогенезу та підвищення периферичної чутливості до інсуліну) з можливістю управління чинниками кардіоваскулярного ризику (зменшення маси тіла, антиліпідемічна дія, мікросудинна протекція) і доведеною безпечністю комбінування з різними групами цукрознижувальних препаратів (зокрема з інсуліном).

Крім того, виявлено низку плейотропних ефектів метформіну. Так, він позитивно впливає на компоненти метаболічного синдрому, зокрема сприяє зменшенню маси тіла, запобігає розвитку жирової трансформації печінки, онкологічних процесів, поширеність яких у популяції хворих на ЦД 2 типу збільшена. До позаглікемічних ефектів метформіну належить вплив на ендотеліальну функцію та показники гемостазу, зокрема зниження концентрації фактора Віллебранда, підвищення в плазмі крові рівня інгібітора активатора плазміногену 1 типу — ключового компонента фібринолітичної системи [21].

Доведено, що кишечник відіграє важливу роль у забезпеченні цукрознижувальних ефектів метформіну, полегшенні поглинання і метаболізму глюкози. Виявлено, що внутрішньовенне введення метформіну навіть при досягненні терапевтично ефективних концентрацій у крові не знижує рівня глюкози в крові на відміну від перорального прийому препарату [22]. Проведені останнім часом роботи підтвердили докази попередніх досліджень щодо значення мікробіальних ефектів, опосередкованих метформіном. Якщо донедавна вважали, що антигіперглікемічний ефект метформіну зумовлений його прямою дією на сигнальні процеси в гепатоцитах, що призводить до зниження глюконеогенезу печінки, то останні дослідження змін складу мікробіоти кишечника людини під впливом метформіну підтвердили гіпотезу про те, що значна частина антигіперглікемічної дії препарату може бути опосередкована мікробіотою кишечника [23—27].

Підтвердження того, що кишкова мікробіота є мішенню дії метформіну, отримано в подвійному сліпому клінічному дослідженні, в якому пацієнтів з ЦД 2 типу рандомізували в групи для лікування метформіном або плацебо протягом 4 міс. Установлено, що метформін мав значний вплив на мікробіом кишечника. Ці результати були перевірені у підгрупі пацієнтів з групи плацебо, які перейшли на лікування метформіном через 6 міс після початку випробування [28].

Доведено, що введення метформіну спричиняло такі зміни у складі кишкової флори:

- збільшення кількості представників родин *Verrucomicrobiaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae*, *Prevotellaceae* spp., *Akkermansia muciniphila*, а також видів родів *Escherichia* та *Shigella*;
- зменшення кількості представників родин *Lachnospiraceae*, *Rhodobacteraceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Clostridiaceae* (табл. 1, 2) [28].

Крім того, порівняння модифікованого метформіном профілю мікробіому з такими при різних захворюваннях виявило, що зміни складу мікробіоти обернено пропорційно корелювали із захворюван-

нями, що мають запальну патогенетичну основу (коліт, хронічна діарея та синдром подразненого кишечника), що дає підставу припустити, що проти-запальні властивості метформіну можна пов'язати з регуляцією гомеостазу мікробіоти [28].

Для розкриття механізмів, пов'язаних з метаболічними ефектами метформіну, проведено метагеномний та метаболомний аналіз біологічних зразків осіб з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, яким було вперше призначено метформін. Виявлено, що вже після 3 днів прийому метформіну у пацієнтів знижувалася кількість *Bacteroides fragilis*, що супроводжувалося збільшенням у кишечнику вмісту глікоурсодезоксихолевої жовчної кислоти (GUDCA) та гальмуванням сигналізації рецептора фарнезоїда X (FXR). Останній є ядерним рецептором, що бере участь у регуляції дії GUDCA, рівень якої змінюється при різних обмінних захворюваннях. GUDCA ідентифікована як кишковий антагоніст FXR. У дистальному відділі клубової кишки людини ядерний рецептор FXR, активований жовчними кислотами, індукує експресію гена *FGF19*, рівень якого в сироватці крові людей з цукровим діабетом 2 типу значно знизився після лікування метформіном, що свідчить про при-

Таблиця 1

Відхилення від норми в складі мікробіоти кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу та зміни складу мікробіоти після лікування метформіном

Композиція мікробіоти	
до лікування	після лікування
Зменшення кількості грам-позитивних бактерій, таких як <i>Firmicutes</i>	Збільшення кількості <i>Firmicutes</i>
Зменшення кількості бактерій, що продукують бутират, наприклад, <i>Roseburia</i> та <i>Butyrivibrio</i>	Збільшення кількості <i>Roseburia</i> та <i>Butyrivibrio</i>
Зменшення кількості бактерій, що регулюють кишкову проникність, наприклад, <i>Akkermansia muciniphila</i>	Значне збільшення кількості <i>Akkermansia muciniphila</i>
Збільшення кількості бактерій, що регулюють кишкову проникність, таких як <i>Bacteroides</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteobacteria</i>	Значне зменшення кількості <i>Bacteroides fragilis</i>
Збільшення кількості умовно-патогенних збудників (<i>Clostridium symbiosum</i> та <i>Eggerthella lenta</i>)	Збільшення кількості пробіотичних бактерій (<i>Bifidobacterium</i>) Збільшення кількості <i>Adlercreutzia</i>

Таблиця 2

Зміни функції мікробіоти кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу до та після лікування метформіном

Механізми дії	
до лікування	після лікування
Зменшення продукції коротколанцюгових жирних кислот	Збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот
Зменшення продукції жовчних кислот	Збільшення продукції жовчних кислот, зокрема GUDCA Інгібування рецептора фарнезоїда X
Дисфункція епітелію та підвищення кишкової проникності	Зміцнення кишкового бар'єра, зменшення проникності кишечника
Підвищення системного рівня ліпополісахаридів	Зниження міграції ЛПС, зменшення системного рівня ЛПС
Ендотоксемія та метаболічні порушення	Зменшення ендотоксемії
Запалення	Зменшення запалення
Інсулінорезистентність	Підвищення інсуліночутливості

Примітка. ЛПС — ліпополісахариди; GUDCA — глікоурсодезоксихолева жовчна кислота.

гнічення передачі сигналів FXR в кишечнику. В експерименті на тваринах з'ясовано, що миші з індукованим високожировою дієтою ожирінням, колонізовані *B. fragilis*, були схильні до виразнішої глюкозолерантності, а метаболічні ефекти лікування метформіном у цих тварин не виявлялися. Автори дійшли висновку, що зменшення дисглікемії під дією метформіну частково опосередковано через вісь *B. fragilis* — GUDCA — FXR [29].

Оцінка структури та функції мікробіоти із застосуванням метагеномного аналізу в когорті із 145 жінок віком понад 70 років продемонструвала, що в осіб із ЦД 2 типу, які отримували метформін, спостерігалось збільшення кількості ентеробактерій родів *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella* та *Salmonella* і зменшення кількості представників родів *Clostridium* та *Eubacterium*. Виявлено значну кореляцію чисельності *E. coli* та рівня глюкагоноподібного пептиду (ГПП-1). Відомо, що для пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу характерна знижена секреція ГПП-1, а метформін підвищує його рівень у плазмі [30, 31]. На думку авторів цього дослідження, зміни структури та функції мікробіоти у хворих на ЦД 2 типу, які отримували метформін, можуть бути наслідком лікування і збільшення доступності глюкози в кишковому просвіті [18, 19].

В іншому дослідженні проведена оцінка антидіабетичної дії метформіну та зміни мікробіоти кишечника у 22 хворих з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, які попередньо не отримували медикаментозного лікування. Результати засвідчили, що після монотерапії метформіном упродовж 3 міс індекс маси тіла, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та глюкози в крові натще знизились, тоді як рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини значно підвищився. Не зареєстровано значних змін вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької густини та НОМА-IR. Використання кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу із секвенуванням генів *pPHK16S* виявило значне збільшення кількості *Akkermansia* та *Escherichia*, тоді як кількість *Firmicutes* та *Bacteroidetes* не зазнала суттєвих змін після монотерапії метформіном протягом 3 міс. Результати свідчать, що антидіабетичні ефекти метформіну пов'язані зі змінами мікробіоти, зокрема *Akkermansia* та *Escherichia*. У майбутньому мікробіота кишечника може бути новим терапевтичним засобом або мішенню при лікуванні діабету 2 типу [25].

Шлунково-кишкові побічні ефекти метформіну. Концентрація метформіну в слизовій оболонці

кишечника є високою порівняно з іншими тканинами (фактично в 30—300 разів вище), що може пояснити побічні шлунково-кишкові ефекти метформіну, такі як розлади шлунково-кишкового тракту і (дуже рідко) лактацидоз. Можливими механізмами цих побічних ефектів є зміни метаболізму серотоніну, інкретинів, глюкози, обміну жовчних кислот. Їх зафіксували у 29 % пацієнтів, які отримували метформін (до 2,5 г/добу), що призвело до припинення терапії метформіном у 10 % цих пацієнтів [32, 33].

Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея, біль у животі) виникають найчастіше на початку лікування метформіном і в більшості випадків зникають спонтанно. Причина цих побічних ефектів не з'ясована і може бути пов'язана зі збільшенням кількості умовно-патогенних та патогенних бактерій (*Escherichia*, *Shigella* spp. тощо), чисельність яких збільшується на початку лікування. Якщо шлунково-кишкові розлади спричинені цими умовно-патогенними видами бактерій, то подальше спонтанне зменшення побічних ефектів може пояснюватися зменшенням вмісту субстрату, від якого залежать ці мікроорганізми (тобто субстратів, що утворюються анаеробами при руйнуванні полісахаридів), що може бути зумовлено зміною дієти і збільшенням кількості анаеробних бактерій, які продукують слиз (*Akkermansia muciniphila*) [28].

Побічними ефектами, пов'язаними з тривалою терапією метформіном, які можуть асоціюватися із впливом на мікробіоту, є дефіцит вітаміну B₁₂ і фолатів та зміни метаболізму жовчних кислот [34, 35]. Зокрема такі мікроби, як *Bifidobacterium*, є важливими постачальниками вітамінів для організму. Крім того, деякі анаеробні бактерії беруть участь у перетворенні в кишечнику жовчних кислот, основна функція яких — сприяти метаболізму дієтичного жиру та всмоктуванню жиророзчинних вітамінів [36]. Виявлено взаємозв'язки між дисбалансом складу кишкової мікробіоти (*Firmicutes/Bacteroidetes*), змінами рівня ентеро-печінкових жовчних кислот (наприклад, холінової кислоти) та ентероендокринних гормонів (ГПП-1 і пептид YY) та контролем глікемії у хворих на ЦД 2 типу [37]. В експерименті доведено, що введення холінової кислоти гризунам призводило до подібних змін відносної кількості *Firmicutes* і *Bacteroidetes* [38].

Вплив метформіну на мікробіоту кишечника у здорових осіб. У проведеному в Данії відкритому клінічному дослідженні встановлено зміни складу композиції мікробіоти кишечника під впливом при-

йому метформіну в групі із 23 молодих осіб без діабету з нормоглікемією. Додатковою метою було визначити, чи пов'язаний склад мікробіоти кишечника до лікування з негативними шлунково-кишковими ефектами під час лікування метформіном. Зразки фекалій зібрані в дев'яти рівномірно розподілених часових точках. В екстрактах бактеріальної ДНК аналізували 16S рРНК для оцінки складу мікробіоти кишечника. Доведено, що прийом метформіну в дозі 1000 мг двічі на добу впродовж 18 тиж змінював склад мікробіоти кишечника, до того ж відносна чисельність 11 бактеріальних родів значно змінилася під час лікування, але повернулася до вихідного рівня після припинення прийому препарату. Зафіксовано зменшення кількості бактеріальних родів *Intestinibacter*, *Clostridium* і *Terrisporobacter*, а також збільшення кількості *Escherichia/Shigella* та *Bilophila wadsworthia*, що супроводжувалось негативними наслідками з боку шлунково-кишкового тракту. Результати аналізу мікробіоти кишечника до лікування дали підставу для припущення, що попередня мікробіальна композиція може бути визначальним чинником щодо розвитку шлунково-кишкових негативних ефектів після прийому метформіну [39]. Аналогічними є результати іншого дослідження за участі 18 здорових осіб, які отримували 850 мг метформіну двічі на добу протягом 1 тиж, що спричинило збільшення кількості *Escherichia/Shigella* [40]. Композиція із 12 бактеріальних родів кишкової мікробіоти до лікування визначена як можливий предиктор негативних ефектів на шлунково-кишковий тракт під час лікування метформіном. Відзначено, що підвищена кількість *Sutterella* пов'язана з інфекціями шлунково-кишкового тракту і запальними захворюваннями кишечника [41, 42].

Вплив метформіну на кишкову мікробіоту при цукровому діабеті 2 типу. У низці досліджень установлено, що лікування метформіном асоціюється зі структурною зміною мікробіоти кишечника, що сприяє поліпшенню цілісності кишкового бар'єра та зменшенню запалення у хворих на ЦД 2 типу і в експерименті на тваринах [23, 25—27, 43].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участі 40 пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували плацебо або метформін протягом 4 міс, виявлено збільшення кількості бактерій *Escherichia* та *Bilophila wadsworthia* і зменшення вмісту *Intestinibacter* та *Clostridium*. В інших дослідженнях з використанням метагеномного аналізу доведено збільшення кількості *Escherichia* і зменшення вмісту

Intestinibacter у хворих на ЦД 2 типу [44] (див. табл. 1 та 2). Отримані дані підтверджують, що вплив метформіну на мікробіоту кишечника не залежить від дисбактеріозу, спричиненого діабетом. Ідентифіковано 7 родів, що зазнавали найсуттєвіших кількісних змін під час прийому метформіну.

Метформін та пробіотичні мікроорганізми

Представники роду *Bifidobacterium* із сімейства *Bifidobacteriaceae*, що належить до великого типу *Actinobacteria* — одного з найпоширеніших у мікробіоті кишечника, є грампозитивними бактеріями. Лактобактерії (*Lactobacillus*) — грампозитивні, факультативні анаеробні або мікроаерофільні, паличкоподібні неспороутворюючі бактерії, які продукують молочну кислоту під час перетворення вуглеводів. Установлено, що пероральні добавки *L. casei* та *B. bifidum*, які часто використовують як варіант лікування пробіотиками окремо та в комбінації, підвищують інсуліночутливість, сприяють зниженню рівня глюкози в крові натще і HbA1c, зменшенню рівня ліпідів у сироватці крові шляхом вироблення коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), при цьому поліпшується загальний стан пацієнтів з ЦД 2 типу. Показано, що прийом метформіну збільшує популяцію *B. adolescentis*, *B. bifidum*, а також *Lactobacillus* [28].

Таким чином, клінічні та експериментальні дослідження продемонстрували, що мікробіота кишечника опосередковує деякі антидіабетичні ефекти метформіну. Бігуанід метформін змінює профіль кишкової мікробіоти незалежно від рівня глюкози в крові та дисбактеріозу, спричиненого діабетом. Лікування метформіном супроводжується збільшенням популяції слизоутворюючих бактерій (*Akkermansia muciniphila*), бактерій-продуцентів КЛЖК (*Roseburia*, *Butyrivibrio*), пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), що забезпечує зміцнення кишкового бар'єра, зниження проникності кишечника, зменшення міграції, системного рівня ліпополісахаридів та ендотоксемії, сприяє регулюванню цитокінових механізмів субклінічного запалення і підвищенню інсуліночутливості. Під впливом метформіну збільшується величина співвідношення грампозитивних (*Firmicutes*) і грамнегативних (*Bacteroides*, *E. coli*, *Proteobacteria*) мікроорганізмів та зменшується кількість умовно-патогенних збудників (*Clostridium symbiosum* і *Eggerthella lenta*). Механізми гіпоглікемічних та гіполіпідемічних ефектів метформіну можуть бути опосередковані впливом на вивільнен-

ня кишкових гормонів (ГПП-1, протеїн YY) та змінами бактеріальної секреції КЛЖК, жовчних кислот (зокрема глікоурсодезоксихолевої кислоти) та вітамінів (В₁₂ і фолату). Припускають, що композиція бактеріальних родів, що утворилася в кишечнику в результаті попереднього лікування, може допомогти спрогнозувати ризик виникнення шлунково-кишкових побічних ефектів. У розвиток непереносності метформіну потенційно можуть бути залучені процеси бактеріальної ферментації, зміни функції кишкового бар'єра та рівня гістаміну.

Препарати сульфонілсечовини. Уже понад 50 років для лікування діабету застосовують препарати сульфонілсечовини (ПСС). Вони сприяють секреції інсуліну, індукуючи деполяризацію β-клітин глюконеозалежним шляхом [57]. Існує мало даних щодо прямого впливу сульфонілсечовини на мікробіоту кишечника, але непрямі дослідження свідчать, що в сечі пацієнтів, які отримували сульфонілсечовину, був підвищений вміст гіпурової кислоти (нормальний метаболіт, що утворюється при розщепленні мікрофлорою кишечника рослинних і ароматичних амінокислот). Це вказує на те, що ПСС можуть мати певний позитивний вплив на здатність мікробіоти кишечника метаболізувати рослинні феноли і ароматичні амінокислоти. Зміни, спричинені препаратами, можуть мінімізувати вплив інших важливих чинників, таких як дієта та генетичні чинники [58]. Крім того, деякі дослідження вказують на те, що такі сульфаніламідні, як глібенкламід та гліпізид, взаємодіяли з мікробіомом кишечника, зокрема глібенкламід мав незначний вплив на мікробіом кишечника щурів, тоді як гліпізид не впливав на мікробіом кишечника у хворих на діабет [59, 60]. Однак ці дослідження не мали на меті встановити вплив цих ПЦЗ на мікробіальну композицію кишечника, тому для вирішення цього питання слід провести додаткові дослідження.

Тіазолідиндіони (ТЗД), або глітазони, зменшують інсулінорезистентність і поліпшують периферичну інсуліночутливість, тому їх застосовують у лікуванні ЦД 2 типу. Вплив ТЗД пояснюється їх спорідненістю до рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR)-γ [61]. ТЗД знижують резистентність до інсуліну в жировій тканині, печінці та скелетних м'язах.

Окрім антидіабетичних властивостей, ТЗД мають протипухлинний, протизапальний, антибактеріальний або протигрибковий ефекти, що можуть опосередковано впливати на бактерії кишечника. В дослі-

дженні J. Bai та співавт. доведено, що ожиріння, спричинене високожировою дієтою (ВЖД) у щурів, супроводжувалося збільшенням рівня маркерів запалення (фактора некрозу пухлини-α, інтерлейкіну (ІЛ)-6, моноцитарного хемоатрактантного білка -1) та зниженням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10. На відміну від звичайної дієти ВЖД призводила до збільшення відносної кількості *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* та *Desulfovibrionaceae*, що свідчить про потенційну роль цих бактерій у розвитку запалення при ожирінні. Лікування піоглітазоном зменшувало у щурів чисельність *Proteobacteria* без значного зниження рівня *Enterobacteriaceae* та *Desulfovibrionaceae*, що корелювало зі зниженням в плазмі крові концентрації ендотоксину, фактора некрозу пухлини-α, ІЛ-6 та моноцитарного хемоатрактантного білка -1. З іншого боку, піоглітазон спричинив зниження рівня ІЛ-10 без суттєвого зменшення вмісту бактерій, що продукують ендотоксини (*Enterobacteriaceae* та *Desulfovibrionaceae*). Таким чином, піоглітазон лише частково відновлював індукований ВЖД дисбактеріоз кишечника та знижував пов'язане з цим запалення [62].

Інше дослідження продемонструвало, що кишкові мікроорганізми, що продукують бутират, можуть активувати сигналізацію PPAR-γ та запобігати розвитку дисбіозу — зростанню відносної кількості потенційно патогенних бактерій, що належать до родів *Escherichia* та *Salmonella* [63]. Це дало підставу припустити, що антидіабетичні препарати через вплив на кількість мікроорганізмів у кишечнику, які продукують бутират, можуть модулювати сигнальний шлях PPAR-γ.

Ще одне дослідження виявило, що дисбактеріоз кишечника, спричинений ВЖД у мишей, та зменшення кількості *Bacteroidetes* можна скоригувати переведенням мишей на стандартну дієту або лікуванням тварин протягом 1 тиж розиглітазоном [64].

Ці дослідження свідчать, що між мікробіотою кишечника і ТЗД існує взаємозв'язок, який, можливо, може бути причетний до антидіабетичних ефектів ТЗД [56].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори дипептидилпептидази-4

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори дипептидилпептидази-4 При комбінованій терапії ЦД 2 типу як препарати 2—3-ї лінії рекомендовані інкретиноміметики (аналоги ГПП-1, стійкі до дії ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4))

або інгібітори ДПП-4, які подовжують циркуляцію ендогенних інкретинів [45]. Ця група препаратів, дія яких ґрунтується на інкретиновому ефекті, дає змогу частково компенсувати знижену при ЦД 2 типу секрецію інкретинів, що сприяє відновленню балансу секреції інсуліну та глюкагону панкреатичними β - та α -клітинами. Окрім цукрознижувального ефекту, суттєвою перевагою препаратів інкретинової групи є їх здатність зменшувати масу тіла та виявляти кардіовазопротекторну, гепатопротекторну та нефропротекторну дію [46, 47]. Однак клінічна практика виявила, що у деяких випадках спостерігається резистентність до аналогів ГПП-1, що призводить до відміни препаратів через неефективність.

Установлено, що однією з причин резистентності може бути дисбіоз кишкової мікробіоти. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника призводить до зменшення експресії в нервовій системі кишечника рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) та синтази оксиду азоту (nNOS) і перешкоджає індукованому ГПП-1 виробленню оксиду азоту через механізм, залежний від рецептора розпізнавання образів (pattern recognition receptor (PRR)). Блокування сигналів рецепторів ГПП-1R і PRR перешкоджає активації осі кишечник-мозок, яка здійснює контроль секреції інсуліну та спорожнення шлунка [48].

Клінічні дослідження продемонстрували, що прийом ГПП-1 може спричинити більшу втрату маси тіла, ніж за допомогою лише обмеження споживання їжі, що свідчить про можливість існування додаткових механізмів, які сприяють ефекту схуднення при прийомі інкретиноміметиків. Установлено, що ожиріння в експериментальних тварин супроводжувалося кількісними та якісними змінами мікробіоти кишечника, зокрема відзначено більшу чисельність *Firmicutes* та зменшення кількості *Bacteroidetes* [49]. Так, під впливом введення ліраглутиду щурам з ожирінням (лінія Wistar) та з ожирінням і діабетом (лінія Goto-Kakizaki) спостерігали позитивний вплив на обмін вуглеводів і ліпідів, масу тіла, відкладання жиру. При цьому відзначено зміни мікробіотичного складу кишечника за рахунок зростання мікробіального профілю, пов'язаного з фенотипом худих [49]. Зі зниженням маси тіла при введенні ліраглутиду асоціювалося збільшення кількості представників родів *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Blautia* та *Coprococcus* при зменшенні кількості філотипів, пов'язаних з ожирінням (*Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Parabacteroides*). Припускають, що дія аналогів ГПП-1

на склад мікробіоти через вплив на стан внутрішнього середовища кишечника змінює час транзиту кишечника і швидкість спорожнення шлунка, що сприяє схудненню [50, 51].

Дослідження ефектів інгібіторів ДПП-4 на кишково-мікробіоту продемонстрували, що ситагліптин відновлював структуру мікробіоти в кишечнику щурів із стрептозотоциновим діабетом, у яких до лікування спостерігали збільшення відносної кількості *Bacteroidetes* і протеобактерій та зменшення вмісту *Firmicutes*. Введення ситагліптину позитивно впливало на кількість бактерій, що продукують КЛЖК (*Blautia*, *Roseburia*, *Clostridium*), а також пробіотичних бактерій (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). Однак ситагліптин запобігав лише зменшенню кількості *Bifidobacterium*, але не рівня *Lactobacillus* [52].

Порівняння впливу ліраглутиду та саксагліптину на склад мікробіоти кишечника у мишей показало, що ліраглутид спричиняв менший приріст маси тіла, але на відміну від саксагліптину суттєво змінював загальну структуру мікробіоти кишечника, а також знижував відносну кількість відомих філотипів, пов'язаних з ожирінням. Ці результати свідчать про те, що агоніст рецепторів ГПП-1 ліраглутид може модулювати склад мікробіоти кишечника до такого профілю, що відповідає ефекту схуднення [50].

Застосування вілдагліптину у мишей, яких тримали на високожировій дієті, значно знижувало активність ДПП-4 у фекаліях та впливало на склад мікробіоти кишечника та її метаболічну активність, а саме зменшувало кількість *Oscillibacter* spp., підвищувало вміст *Lactobacillus* spp. та пропіонату, знижувало рівень лігандів Toll-подібних рецепторів 2 і 4. Вільдагліптин захищав від зменшення глибини крипт та експресії в клубовій кишці антимікробних пептидів, індукованих дієтою. У печінці експресія імунних клітинних популяцій Cd3g і Cd11 та цитокінів знижувалася у мишей, що були рандомізовані в групу високожирова дієта + вілдагліптин, порівняно з групою, що перебувала на високожировій дієті [65].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2

Згідно із сучасними рекомендаціями, іНЗКТГ2 посідають стабільне місце серед антидіабетичних засобів 2-3-ї лінії [45]. Вони володіють доведеними антигіпертензивними, кардіонефропротекторними, ліпідокоригувальними ефектами, знижуючи серцево-судинну захворюваність і смертність [53—55, 66].

Серед механізмів, які забезпечують серцево-судинні переваги іНЗКТГ2, розглядають вплив на

кишкову мікробіоту, оскільки встановлено, що композиція мікробіоти є важливим регулятором васкулярної функції [68, 67]. Так, в експерименті на мишах з ЦД 2 типу виявлено, що лікування дапагліфлозином зменшувало основні ознаки судинної дисфункції, характерні для ЦД 2 типу (жорсткість артерій, дисфункція ендотелію та гладенької мускулатури судин), а також змінювало склад мікробіоти [69]. Позитивні серцево-судинні ефекти дапагліфлозину підтверджені в окремих клінічних дослідженнях у хворих на ЦД 2 типу [56, 70, 71].

За даними експериментальних досліджень, у діабетичних мишей лінії C57BLKS дапагліфлозин поліпшував рівень глікемії, знижував концентрацію циркулюючих маркерів запалення та генералізовану судинну дисфункцію. Крім цього, дапагліфлозин зменшував різноманітність мікробіоти, знижував величину співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і підвищував відносну кількість *Akkermansia muciniphila* щодо діабетичного контролю [69]. У мишей з індукованою аденою нирковою недостатністю двотижневе лікування дапагліфлозином спричинило значні зміни композиції мікробіоти та знизило рівень у плазмі уремичних токсинів [72].

Нові відкриття свідчать, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. Отже, розуміння того факту, що кишкова мікробіота є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ЦД може допомогти розкрити механізми метаболічних і біологічних ефектів ПЦЗ, а також пояснити причини варіабельності терапевтичної відповіді та розвитку шлунково-кишкових ускладнень у деяких пацієнтів. Тому дослідження складу мікробіоценозу кишечника і розробка методів його корекції є одним із перспективних напрямів у створенні ефективних схем лікування ЦД 2 типу та запобіганні розвитку його ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич; обробка матеріалу, написання тексту — К. О. Шишкань-Шишова.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

1. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. 8th ed. Brussels, Belgium; 2017. 43 p.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. Feb 2018;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
3. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Research Group DCCT/ EDIC. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1307-16. doi: 10.1001/archinternmed.2009.193.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2019 executive summary. *Endocr Pract*. 2019 Jan;25(1):69-100. doi: 10.4158/CS-2018-0535.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. doi: 10.1056/NEJMoa066224.
6. Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am. J. Manag. Care*. 2007;13:457-63.
7. Rodbard HW, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr. Pract*. Sep-Oct 2009;15(6):540-59. doi: 10.4158/EP.15.6.540.
8. Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "Old" diseases. *Med Sci. (Basel)*. Apr 2018;6(2):32. doi: 10.3390/medsci6020032.
9. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018 Jun 21;18(8):55. doi: 10.1007/s11892-018-1020-6.
10. Shen J, Obin M, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med*. 2013 Feb;34(1):39-58. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
11. Proal AD, Lindseth IA, Marshall TG. Microbe-microbe and host-microbe interactions drive microbiome dysbiosis and inflammatory processes. *Discovery Medicine*. 2017 Jan;23(124):51-60. PMID: 28245427.
12. Ramnani P, Chitarrari R, Tuohy K, et al. In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe*. 2012 Feb;18(1):1-6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.08.003.

13. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte*. 2018; (2):71-80. doi: 10.1080/21623945.2018.1429784.
14. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017 May 16;474(11):1823-36. doi: 10.1042/BCJ20160510.
15. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):262-4. doi: 10.1111/jdi.12762.
16. Okubo H, Nakatsu Y, Kushiya A, et al. Gut microbiota as a therapeutic target for metabolic disorders. *Curr Med Chem*. 2018;25(9):984-1001. doi: 10.2174/0929867324666171009121702.
17. Sonnenburg J, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016 Jul;535(7610):56-64. doi: 10.1038/nature18846.
18. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013 Oct;62:3341-9. doi: 10.2337/db13-0844.
19. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013 Jun 6;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
20. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep*. 2016 Oct;49(10):536-41. doi: 10.5483/bmbrep.2016.49.10.144.
21. Schneider DJ, Sobel BE. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside. *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):1961-7. doi: 10.2337/dc12-0638.
22. Sum CF, Webster JM, Johnson AB, Catalano C, Cooper BG, Taylor R. The effect of intravenous metformin on glucose metabolism during hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1992 Jan-Feb;9(1):61-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01716.x.
23. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Dec;49:1-5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
25. Hung WC, Hung W-W. 1159-P: Metformin monotherapy changes gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2019 Jun;68(1):1159. <https://doi.org/10.2337/db19-1159-P>.
26. Ouyang J, Isnard S, Lin J, et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res Ther*. 2020 Mar 10;17(1):10. doi: 10.1186/s12981-020-00267-2.
27. Greenhill C. Effects of metformin mediated by gut microbiota. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Dec;15(1):2. doi: 10.1038/s41574-018-0133-y.
28. Iulia-Suceveanu A, Micu S, Voinea C, Manea M, Catrinioiu D, et al. Metformin and its benefits in improving gut microbiota disturbances in diabetes patients [Online First]. *IntechOpen*. 2019 Oct. doi: 10.5772/intechopen.88749.
29. Sun L, Xie C, Changtao Jiang. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nature Medicine*. 2018;24(12):1919-29. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
30. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001 Mar;50(3):609-13. doi: 10.2337/diabetes.50.3.609.
31. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):339-49. doi: 10.1007/s00125-010-1937-z.
32. Scarpello JH. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2001;1:28-36. doi:10.1177/14746514010010010501.
33. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1552-3. doi: 10.1007/s00125-008-1053-5.
34. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007 Mar-Apr;21(2):118-23. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.10.005.
35. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778. doi: 10.1371/journal.pone.0100778.
36. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813.
37. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307-22. doi: 10.1042/BJ20150497.

38. Islam KB, Fukiya S, Hagio M, et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1773-81. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.046.
39. Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019 Jun;62(6):1024-35. doi: 10.1007/s00125-019-4848-7.
40. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204317. doi: 10.1371/journal.pone.0204317.
41. Hiippala K, Kainulainen V, Kalliomäki M, Arkkila P, Satokari R. Mucosal prevalence and interactions with the epithelium indicate commensalism of *Sutterella* spp. *Front Microbiol*. 2016;7:1706. doi: 10.3389/fmicb.2016.01706.
42. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, et al. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*. 2015 Oct;64(10):1553-61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873.
43. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*. 2016 Aug;59(8):1645-54. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
44. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015 Dec 10;528(7581):262-6. doi: 10.1038/nature15766.
45. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
46. Nauck MA, Meier J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(1):5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
47. van Baar M, van Ruiten C, Muskiet M, et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1543-56. doi: 10.2337/dc18-0588.
48. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-90. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013.
49. Zhao L, Chen Y, Xia F, et al. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist lowers weight by modulating the structure of gut microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May;9:233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.
50. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: Compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci. Rep*. 2016 Sep;16(6):33251. doi: 10.1038/srep33251.
51. Montandon S, Jornayvaz F. Effects of antidiabetic drugs on gut microbiota composition. *Genes (Basel)*. 2017 Oct;8(10):250. doi: 10.3390/genes8100250.
52. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J. Diabetes Res*. 2016;(Article ID 2093171). doi: 10.1155/2016/2093171.
53. 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.
54. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Nov 1;33(11):2005-11. doi: 10.1093/ndt/gfx350.
55. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):700-10. doi: 10.2215/CJN.06080616.
56. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019;39:591-602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
57. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: The influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Mar;8(3):359-72. doi: 10.1586/erc.09.154.
58. Huo T, Xiong Z, Lu X, Cai S. Metabonomic study of biochemical changes in urinary of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of sulfonylurea antidiabetic drugs based on ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2015;29(1):115-22. doi: 10.1002/bmc.3247.
59. Gu Y, Wang X, Li J, Zhang Y, Zhong H, Liu R. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785. doi: 10.1038/s41467-017-01682-2.
60. Sheng Y, Zheng S, Ma T, Zhang C, Ou X, He X. Mulberry leaf alleviates streptozotocin-induced diabetic rats by attenuating NEFA signaling and modulating intestinal

- microflora. *Sci Rep*. 2017;7(1):12041. doi: 10.1038/s41598-017-12245-2.
61. Berger J, Akiyama T, Meinke P. PPARs: Therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(5):244-51. doi: 10.1016/j.tips.2005.03.003.
 62. Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:717-26. doi: 10.1016/j.jep.2016.10.043.
 63. Byndloss M, Olsan E, Rivera-Chavez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken K. Microbiota-activated PPAR-gamma signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science (New York, NY)* 2017;357(6351):570-5. doi: 10.1126/science.aam9949.
 64. Tomas J, Mulet C, Saffarian A, Cavin J, Ducroc R, Regnault B. High-fat diet modifies the PPAR-gamma pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(40):E5934-E5943. doi: 10.1073/pnas.1612559113.
 65. Olivares M, Neyrinck A, Potgens S, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018;61(8):1838-48. doi: 10.1007/s00125-018-4647-6.
 66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
 67. Battson ML, Lee DM, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, Gentile CL. Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018 May 1;314(5):E468-E477. doi: 10.1152/ajpendo.00187.2017.
 68. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016;8(1):42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2.
 69. Lee DM, Battson M, Jarrell D, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):62. doi: 10.1186/s12933-018-0708-x.
 70. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8.
 71. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):84. doi: 10.1186/s12933-017-0564-0.
 72. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y, et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(4):F824-F833. doi: 10.1152/ajprenal.00314.2017.

РЕЗЮМЕ

Модуляція мікробіоти кишечника на тлі застосування цукрознижувальної терапії. Огляд літератури

К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінч

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

Проаналізовано сучасні дані літератури щодо значення якісних та кількісних змін складу кишкової мікробіоти у патофізіології дисметаболических станів і пов'язаних з ними захворювань, а також щодо ролі кишкового дисбіозу в деяких випадках недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії. За даними літератури, мікробіотою кишечника може бути опосередкована значна частка антигіперглікемічної дії протидіабетичного засобу першої лінії — метформіну. Клінічні дослідження продемонстрували значний вплив терапії метформіном на склад кишкового мікробіому, що виявляється підвищенням величини співвідношення грампозитивних і грамнегативних бактерій, збільшенням кількості бактерій, що продукують бутират, регулюють кишкову проникність, слизоутворюючих та пробіотичних бактерій, зменшення чисельності умовно-патогенних збудників. Завдяки цьому у пацієнтів відзначено збільшення продукції коротколанцюгових жирних і жовчних кислот, зміцнення кишкового бар'єра та зменшення проникності кишечника, що знижує міграцію ліпополісахаридів, зменшує ендотоксемию, частоту запальних захворювань кишечника, а також сприяє підвищенню інсуліночутливості. Модуляція кишкового мікробіального профілю також бере участь у забезпеченні таких ефектів препаратів нової генерації (агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2), як

вазопротекція, запобігання розвитку ожиріння та хронічного запального стану.

Нові відкриття свідчать, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. Отже, розуміння того факту, що кишкова мікробіота є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ЦД може допомогти розкрити механізми метаболічних і біологічних ефектів ПЦЗ, а також пояснити причини варіабельності терапевтичної відповіді та розвитку шлунково-кишкових ускладнень у деяких пацієнтів.

Ключові слова: мікробіота кишечника, цукровий діабет 2 типу, пероральна антигіперглікемічна терапія, метформін.

ABSTRACT

Modulation of the intestinal microbiota during the use of antihyperglycemic therapy . Literature review

K. O. Shyshkan-Shyshova, O. V. Zinych

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The review present analysis of current literature data on the importance of qualitative and quantitative changes of the intestinal microbiota composition in the pathophysiology of dysmetabolic conditions and related diseases, as well as the role of intestinal dysbiosis in some cases of ineffective antihyperglycemic

therapy. According to the literature data, a significant part of the antihyperglycemic effects of first-line anti-diabetic agent metformin can be mediated by intestinal microbiota. Clinical studies have shown a significant effect of metformin on the composition of the intestinal microbiome, which manifested in an increase of gram-positive to gram-negative bacteria ratio, increasing the number butyrate-producing bacteria, bacteria that regulate intestinal permeability, mucus-forming bacteria and probiotic bacteria, reducing the number of various opportunistic pathogens. As a result, patients had increased production of short-chain fatty acids and bile acids, strengthened the intestinal barrier and reduced intestinal permeability, which reduced lipopolysaccharide migration, reduced endotoxemia, inflammatory bowel disease, and increased insulin sensitivity. Modulation of the intestinal microbial profile is involved in providing certain effects of new generation drugs (glucagon peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors), such as vaso-protection, anti-obesity and chronic inflammation.

New discoveries show that the intestinal microbiota plays an important role in the development of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Thus, understanding the fact that the intestinal microbiota is one of the key pathophysiological mechanisms in the development of diabetes can help reveal the mechanisms of metabolic and biological effects of oral hypoglycemic drugs, as well as explain the variability of

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.

Хірургічне лікування гігантської грижі стравохідного отвору діафрагми у хворої на цукровий діабет 2 типу.

Клінічний випадок



С. В. Косюхно

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

Пандемічний характер поширення ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та метаболічного синдрому спричинив стрімкий розвиток як терапевтичних, так і хірургічних методик їх корекції. Наявність широкого спектру супутніх захворювань у кандидатів на метаболічні оперативні втручання може суттєво вплинути на тактику лікування [1, 2].

Однією із актуальних коморбідних проблем є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, частота якої у зазначених пацієнтів значно вища, ніж в осіб без ожиріння та ЦД 2 типу. Гастроєзофагеальний рефлюкс, особливо за наявності грижі стравохідного отвору діафрагми, потребує ретельної доопераційної оцінки та диференційованого підходу до вибору варіанта оперативного втручання (метаболічного з антирефлюксним ефектом чи лише антирефлюксного), який, за наявності показань, може бути запропонований хворому [3, 4]. Неправильний вибір операції може призвести до посилення рефлюксу та збільшити ризик розвитку «баретизації» та раку стравоходу [5—7].

Консервативні методики лікування антисекреторними препаратами не завжди є ефективними і дають лише тимчасовий результат на тлі чергування пері-

одів загострення клінічних виявів та ремісії. Найчастіше цей процес патогенетично зумовлює розвиток короткого стравоходу як наслідок фіброзу тканин за наявності хронічного запалення. Скорочення волокон колагену в поздовжньому напрямку в тканині фіброзного рубця спричиняє вкорочення стравоходу [8]. Виконання лише фундоплікації при грижі стравохідного отвору діафрагми (СОД) без урахування наявності у пацієнта короткого стравоходу значно знижує ефективність такого втручання, підвищує частоту рецидивів і розвитку ускладнень, таких як зісковзування чи розрив антирефлюксної манжети або формування манжети навколо кардіального відділу шлунка [9—11].

Знання особливостей анатомії езофаго-кардіального переходу і суміжних структур, а також розуміння механізмів, які в нормі сприяють природному антирефлюксному процесу, мають важливе значення у реконструктивній хірургії гриж СОД [12, 13].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтку М., 63 роки, госпіталізовано до хірургічного відділення Центру інноваційних медичних технологій НАН України зі скаргами на біль за грудни-

ною та в епігастральній ділянці ниючого характеру без іррадіації, що посилювався після прийому їжі та в горизонтальному положенні тіла, відрижку повітрям, періодичне блювання з'їденою їжею та задишку, особливо після прийому їжі, спрагу, сухість у роті. Ці скарги турбували протягом декількох років. Індекс маси тіла на момент госпіталізації — 31,9 кг/м².

Хворіє на ЦД 2 типу протягом трьох років. Первинна амбулаторна оцінка показників вуглеводного обміну ендокринологом Центру інноваційних медичних технологій НАН України за 6 міс до госпіталізації засвідчила декомпенсацію ЦД 2 типу (глікований гемоглобін (HbA1c) — 9,7 %). Під час первинного звернення ендоскопічну та рентгенологічну оцінку ділянки стравохідно-шлункового переходу не виконували. Корекція дієти, способу життя та гіпоглікемічної терапії сприяла компенсації захворювання (HbA1c на момент госпіталізації — 7,1 %).

В анамнезі відсутні будь-які оперативні втручання.

Під час ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виявлено зміщення стравохідно-шлункового з'єднання проксимальніше на 8—10 см (стравохідно-шлункове з'єднання — на 30 см від різців), СОД на рівні 38 см від різців, «Z-лінія» починається на рівні 25 см від різців. Дно та проксимальна третина тіла шлунка розташовані проксимальніше від стравохідного отвору діафрагми (рис. 1). Лінійні ерозії стравоходу 5—6 мм завдовжки. Циліндричний епітелій у стравоході (CLE) — немає. Езофагіт LA-B.

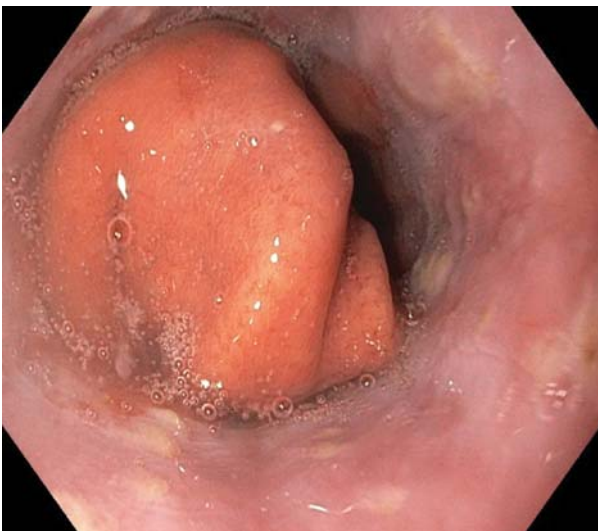


Рис. 1. Ендоскопічне зображення дна та проксимальної третини тіла шлунка, розташовані проксимальніше від стравохідного отвору діафрагми



Рис. 2. Рентгенологічне зображення дна та більшої частини тіла шлунка, що контрастуються в задньому середостінні

За даними рентгеноскопії з використанням барієвої контрастної суміші діагностовано атипове положення стравоходу, дистальний кінець якого візуалізувався на 9 см краніальніше від рівня діафрагми. При виконанні проби Вальсальви — відсутність змикання кардії. При контрастуванні шлунка відзначено вихід значної частини шлунка (дна і всього тіла) в середостіння (загальні умовні розміри — 10,8 × 8,4 см) (рис. 2 та 3). У положенні Тренделенбурга контрастна суспензія потрапляла в ділянки шлунка, розташовані над діафрагмою, з візуалізацією кута шлунка та порожнину стравоходу (виразний рефлюкс). Початок евакуації контрастної рідини зі шлунка в дванадцятипалу кишку відбувався із затримкою на 5 хв. Пасаж по шлунково-кишковому тракту збережений. Діагностовано грижу стравохідного отвору діафрагми, тип III, ознаки гастроезофагеального рефлюксу.

Пацієнтці проведено мультidetекторну спіральну комп'ютерну томографію органів грудної та черевної порожнини. Виявлено грижу СОД з тотальним пролабуванням шлунка в заднє середостіння (максимальні розміри — 90 × 105 × 46 мм). Гастроезофагеальне з'єднання зміщене приблизно на 90 мм вище за рівень діафрагми. Рівні стояння куполів діафрагми не змінені (рис. 4).

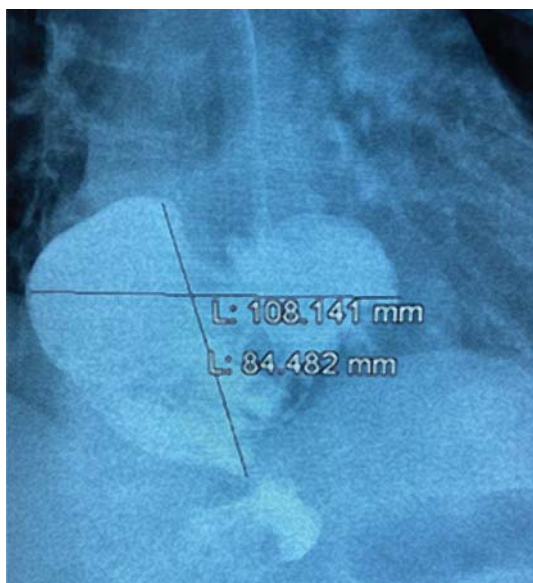


Рис. 3. Рентгенологічне зображення виходу значної частини шлунка (дна і тіла) в заднє середостіння (загальні умовні розміри — 10,8 × 8,4 см)

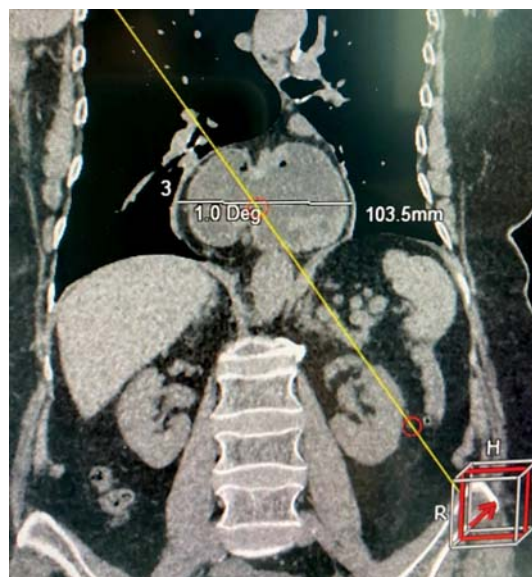


Рис. 4. Комп'ютерно-томографічне зображення грижі стравохідного отвору діафрагми з тотальним пролабуванням шлунка в заднє середостіння

Електрокардіограма. Синусовий ритм. Перевантаження лівого передсердя. Уповільнення внутрішньошлуночкової провідності. Гіпертрофія лівого шлуночка. Дифузні зміни міокарда.

Ехокардіографія. Скоротлива здатність міокарда не порушена, концентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Ймовірність легеневої гіпертензії низька. Фракція викиду лівого шлуночка — 64 %.

Консультована лікарем кардіологом: Ішемічна хвороба серця. Дифузний кардіосклероз. Дегенеративний кальциноз аортального клапана з легкою комбінованою аортальною вадою. Серцева недостатність ІІА ступеня зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка 64 %. Гіпертонічна хвороба ІІ стадія, 3 ступінь, ризик 3.

Лабораторні показники крові та сечі — в межах норми.

У зв'язку з виразною клінічною картиною перебігу захворювання пацієнтці показане оперативне втручання в попередньому обсязі: лапароскопічна крурорафія та фундоплікація за Nissen. З огляду на дані інструментальних досліджень про наявність короткого стравоходу, вирішено провести низведення стравоходу та доповнити процедуру виконанням гастропластики за Collis.

Пацієнтку укладено на операційному столі в положення Фовлера із розведеними руками. Усього

встановлено 6 портів, зокрема 10-міліметровий оптичний порт на 5 см вище від краніального краю пупка та 5-міліметровий порт асистента для ретракції лівої частки печінки в правій підреберній ділянці (рис. 5).

При ревізії виявлено дефект СОД близько 6,0 см у діаметрі. Грижевий мішок містив дистальний відділ стравоходу і практично весь шлунок із ділянками малого та великого чепця без ознак защемлення, але з ознаками значного спайкового процесу з плеврою (рис. 6).

Мобілізовано шлунок та дистальний відділ стравоходу з візуалізацією та збереженням гілок *nn. vagi* та низведено у черевну порожнину (рис. 7).

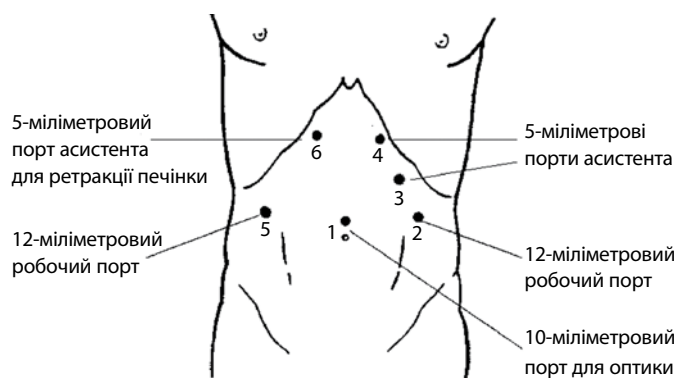


Рис. 5. Схематичне зображення розташування портів

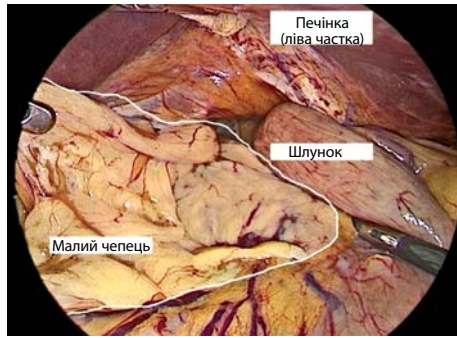


Рис. 6. Ендоскопічне зображення грижевого мішка, низведеного із заднього середостіння

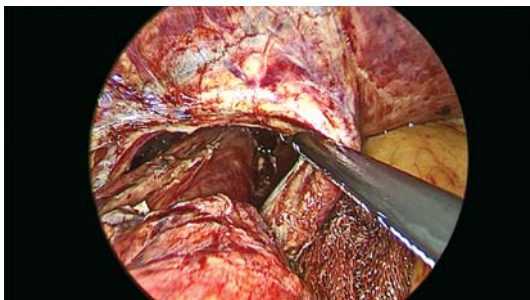


Рис. 7. Ендоскопічне зображення ділянки стравохідного отвору діафрагми із коротким стравоходом (кардія вище за рівень діафрагми)

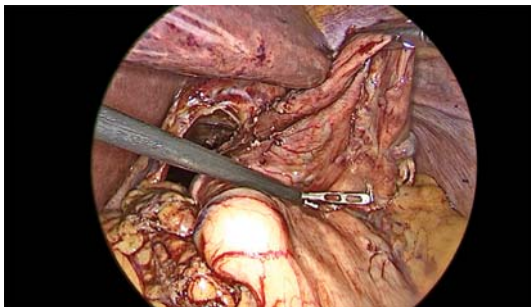


Рис. 8. Ендоскопічне зображення низведеного дна шлунка

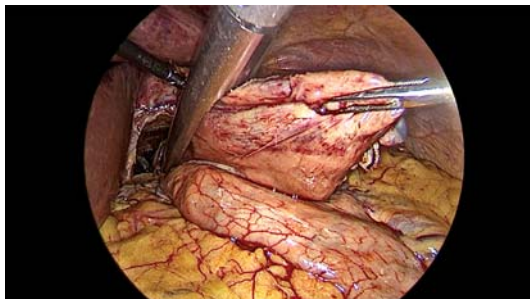


Рис. 9. Ендоскопічне зображення прошивання та пересічення дна шлунка першою касетою

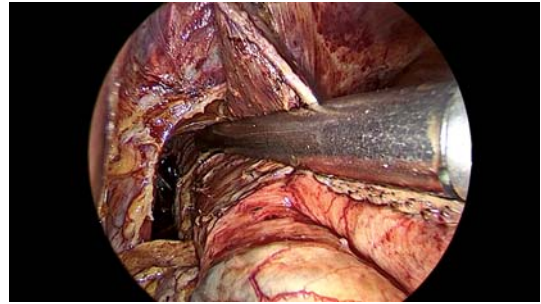


Рис. 10. Ендоскопічне зображення гастропластики за Collis (етап прошивання та клиноподібної резекції дна шлунка в ділянці кута Гіса)

Під час операції підтверджено наявність у пацієнтки короткого стравоходу. Дно шлунка мобілізовано до рівня *a. gastroepiploica sinistra* із пересіченням *aa. gastricae breves* (рис. 8).

У шлунок встановлено зонд діаметром 36 Fr. За допомогою ендостеплера Ethicon Echelon Flex 60 мм першою синьою касетою дно шлунка пересічено на рівні 3—5 см нижче від кута Гіса, починаючи від великої кривизни, перпендикулярно до встановленого зонда (рис. 9), а другою синьою касетою у краніальному напрямку паралельно стравоходу відсічено його надлишок (рис. 10).

Лінії степлерного шва додатково прошито матеріалом V-Loc 3—0. Проведено тест на герметичність («buble»-test): результат негативний. Після мобілізації ніжок діафрагми виконано крурорафію вузловими швами з використанням шовного матеріалу Ti-Cron 2—0. Останнім етапом проведено фундоплікацію за Nissen (short-floppy Nissen fundoplication).

Тривалість оперативного втручання становила 300 хв. Об'єм інтраопераційної крововтрати — близько 200 мл. Пацієнтку активізовано через 2 год після завершення оперативного втручання. Пероральне вживання рідини відновлено в першу післяопераційну добу загальним об'ємом до 500 мл на добу зі щоденним збільшенням об'єму спожитої рідини. Пероральне харчування розпочато з другої післяопераційної доби (дитяче пюре) з поступовим розширенням раціону.

У ранній післяопераційний період ускладнень не було, пацієнтку в задовільному стані виписано з відділення на 7-му післяопераційну добу. Рани загоїлися первинним натягом без ознак запалення.

Під час контрольного огляду через 1 міс після оперативного втручання скарги у пацієнтки відсутні, клінічні вияви гастроезофагеальної рефлюксної хво-



Рис. 11. Рентгенологічний контроль через 1 міс після оперативного втручання (дистальний кінець стравоходу розташований дистальніше від рівня діафрагми)

роби не визначалися, пасаж рідини та твердої їжі по стравоходу не порушений. Виконано рентгеноскопію стравоходу і шлунка з використанням контрастної суспензії. Стравохід розташований у типовому положенні, його кінець візуалізувався на 2,5 см дистальніше від рівня діафрагми. При виконанні проби Вальсальви — змикання кардії повне. В положенні Тренделенбурга контрастна суспензія не потрапляла в ділянку стравоходу, розташовану над діафрагмою. Евакуація контрастної рідини зі шлунка в дванадцятипалу кишку відбувалася без затримки. Пасаж по шлунково-кишковому тракту збережений (рис. 11).

Розглянуто клінічний випадок хірургічного лікування гігантської грижі СОД у поєднанні з коротким стравоходом та субтотальною міграцією шлунка у заднє середостіння на тлі ЦД 2 типу.

Спочатку хвору розглядали як кандидата на метаболічне оперативне втручання — шунтування шлунка за Ру у зв'язку з наявністю ожиріння І ступеня та декомпенсованого ЦД 2 типу. Проте висока ефективність відкоригованої схеми консервативного лікування, що сприяло компенсації ЦД, та результати діагностики причини гастроєзофагеального рефлюксу стали аргументами для зміни тактики хірургічного лікування.

У даному випадку обрали операцію в модифікації M. L. Terry, вперше запропоновану у 2004 р. [14, 15].

Фактична частота виявлення короткого стравоходу у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою із найскладнішим поєднанням грижі СОД та короткого стравоходу невідома. За даними різних авторів, вона становить від 0 % [16] до 60 % [17].

У великому ретроспективному несистематичному огляді, проведеному F. A. M. Herbella та співавт., у якому проаналізовано 94 публікації, присвячені оперативному лікуванню гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, частота виявлення короткого стравоходу під час оперативних втручань становила 1,53 %. Відзначено, що короткий стравохід майже в 10 разів частіше (11,87 %) діагностують при поєднанні із параєзофагеальною діафрагмальною грижею [18].

Немає однозначного визначення поняття «короткий стравохід». Клінічно можна лише запідозрити у пацієнта його наявність. Його виявляють інтраопераційно за неможливості хірургічної мобілізації та низведення стравоходу інтраабдомінально без натягу на більш ніж 2—3 см у каудальному напрямку нижче за СОД [19].

Дослідження патофізіологічних механізмів свідчать, що в основі формування набутого короткого стравоходу значну роль відіграє гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба як фактор хронічного запального процесу в його тканинах, що супроводжується скороченням і фіброзом поздовжніх волокон м'язового шару [8]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба резистентна до консервативного лікування і часто пов'язана із наявністю грижі СОД у пацієнтів (рис. 12) [5—7].

Залежно від етіології короткий стравохід може бути вродженим та набутим.

Усі випадки «вкорочення стравоходу» можна класифікувати на три типи: істинний короткий стравохід, що вправляється, істинний короткий стравохід, який не вправляється, та псевдокороткий стравохід. Обидва випадки істинного короткого стравоходу є результатом хронічного запалення, що спричиняє органічні пошкодження тканин і розвиток анатомічного вкорочення довжини стравохідної трубки. При псевдокороткому стравоході він має нормальну довжину, але зміщений у дистальну частину середостіння.

Зазначену класифікацію можна застосувати лише інтраопераційно після мобілізації стравоходу в ділянці середостіння [8]. При цьому гастропластика за Collis має клінічне значення і проводиться лише у разі виявлення у пацієнта істинного короткого стравоходу, який неможливо низвести інтраабдомінально на необхідну довжину при виконанні розширеної медіастинальної мобілізації.

За даними деяких досліджень, середня частота випадків вкорочення стравоходу, що потребує виконання гастропластики за Collis, при лапароскопічних втручаннях становить 3—4 % [20, 21].

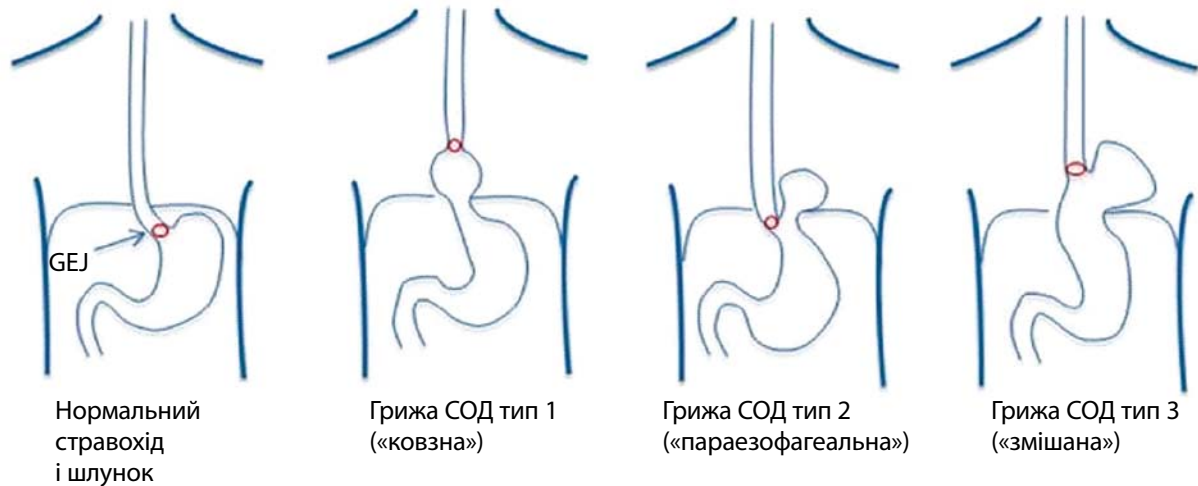


Рис. 12. Класифікація гриж стравохідного отвору діафрагми

Труднощі з доопераційним діагностуванням істинного короткого стравоходу зумовлені неспецифічною клінічною симптоматикою під маскою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та спонукають лікаря до ретельнішого збору анамнезу для виявлення прогностичних чинників цього патологічного стану (тривалість симптомів, ступінь їх виразності (згідно з опитувальником SF-36) і наявність міграції стравохідно-шлункового з'єднання в грудну порожнину за даними рентгенологічного дослідження) [22].

У випадках, коли наявність у пацієнта грижі СОД поєднується із коротким стравоходом, консервативні методики лікування антисекреторними препаратами не завжди ефективні та дають лише тимчасовий результат.

Вперше оперативне втручання з приводу зазначеної патології запропоновано Collis у 1957 р. Його виконували із торакоабдомінального доступу та не доповнювали технікою фундоплікації. Ця операція в оригінальному варіанті не давала достатнього антирефлюксного ефекту і тому нині розглядається лише в історичному аспекті [23]. Вперше про доповнення гастропластики за Collis технікою фундоплікації за Nissen повідомили Orringer і Sloan у 1978 р. Її також виконували трансторакально, але на відміну від оригінальної методики за допомогою хірургічних степлерів [24]. Установлено, що таке втручання дає кращий клінічний результат, забезпечуючи адекватне функціонування антирефлюксного механізму, та знижує частоту розвитку рецидивів у післяопераційний період [8, 19].

Найчастішими ускладненнями гастропластики за Collis-Nissen є неспроможність степлерного шва,

кровотеча з лінії степлерного шва та зісковзування чи міграція манжети після фундоплікації. В дослідженні S. Mattioli та співавт. загальна частота ускладнень після малоінвазивної операції за Collis-Nissen становила від 0 до 50 % [20, 25].

Найбільш серйозним та специфічним ускладненням є неспроможність лінії степлерного шва. У дослідженні, проведеному К. S. Nason та співавт. [26], частота неспроможності степлерного шва в ранній післяопераційний період становила 2,6 %.

Частота рецидивів протягом перших 6 міс після гастропластики за Collis-Nissen, за даними метааналізу опублікованих у період з 1991 до 2007 рр. праць, становила 0 % порівняно з 12 % після виконання круорофії без гастропластики [27].

Отже, дотримання належних хірургічних принципів під час реконструктивного оперативного втручання за наявності гігантської параезофагеальної грижі СОД у поєднанні з коротким стравоходом є не лише важливим чинником запобігання симптомним рецидивам, а й забезпечує профілактику гастроєзофагеального рефлюксу та, як наслідок, «баретизації» дистальної третини стравоходу.

Складність повторних операцій у разі виникнення симптоматичного рецидиву значно вища, ніж первинних втручань через виникнення вираженого спайкового процесу та втрати «ембріональних шарів», а ризик ятрогенних пошкоджень шлунка та стравоходу становить близько 30 % [8].

ВИСНОВКИ

У хворих на цукровий діабет 2 типу, асоційований з ожирінням, що є потенційними кандидатами на

метаболическі операції, слід проводити ретельну оцінку супутніх захворювань та залежно від її результатів за потреби скоригувати первинний план хірургічного лікування.

Лапароскопічна гастропластика за Collis-Nissen у модифікації Terry є операцією вибору у лікуванні пацієнтів з гігантськими грижами стравохідного отвору діафрагми у поєднанні з «коротким» стравоходом за умови дотримання та належного виконання базових технічних принципів операції.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113): 2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
2. Buchwald H, Buchwald JN. Metabolic (bariatric and nonbariatric) surgery for type 2 diabetes: a personal perspective review. *Diabetes Care*. 2019;42(2):331-40. doi:10.2337/dc17-2654.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80. doi:10.1136/gutjnl-2012-304269.
4. Nedelcu M, Noel P, Loureiro M, Palermo M, Nedelcu A, Nocca D. Bariatric surgery and the mechanisms of gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(8):907-11. doi:10.1089/lap.2020.0323.
5. Hyun JJ, Bak YT. Clinical significance of hiatal hernia. *Gut and liver*. 2011;5(3):267-77. https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.3.267.
6. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):719-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02149.x. PMID: 15379832.
7. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):940-8. doi: 10.1002/cncr.11568. PMID: 12942560.
8. Horvath KD, Swanstrom LL, Jobe BA. The short esophagus: pathophysiology, incidence, presentation, and treatment in the era of laparoscopic antireflux surgery. *Annals of surgery*. 2000;232(5):630-40. https://doi.org/10.1097/00000658-200011000-00003.
9. Italo Braghetto, Lanzarini E, Musleh M, Korn O Lasnibat JP. Thinking about hiatal hernia recurrence after laparoscopic repair: When should it be considered a true recurrence? A different point of view. *Int Surg* 2018;103(1-2):105-15. https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-17-00123.1
10. Sumeet M, Filipi C, Anderson P, et al. Additional mechanisms of hiatal hernia recurrence and its prevention. *Hernia*. 1999;3:215-20. 10.1007/BF01194430.
11. DeMeester SR. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: critical steps and adjunct techniques to minimize recurrence. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013 Oct;23(5):429-35. doi: 10.1097/SLE.0b013e3182a12716. PMID: 24105280.
12. Paterson WG. The normal antireflux mechanism. *Chest Surg Clin N Am*. 2001 Aug;11(3):473-83. PMID: 11787959.
13. Petrov RV, Su S, Bakhos CT, Abbas AE. Surgical Anatomy of Paraesophageal Hernias. *Thoracic surgery clinics*. 2019;29(4):359-68. https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2019.07.008.
14. Terry ML, Vernon A, Hunter JG. Stapled-wedge Collis gastroplasty for the shortened esophagus. *Am J Surg*. 2004 Aug;188(2):195-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.069. PMID: 15249252.
15. Riva P, Swanström LL. Collis gastroplasty: why, when and how? *Ann Esophagus*. 2018; 1:12. doi: 10.21037/aoe.2018.09.01
16. Hill LD, Gelfand M, Bauermeister D. Simplified management of reflux esophagitis with stricture. *Annals of surgery*. 1970;172(4):638-51. https://doi.org/10.1097/00000658-197010000-00010.
17. Pearson FG, Cooper JD, Patterson GA, Ramirez J, Todd TR. Gastroplasty and fundoplication for complex reflux problems. Long-term results. *Annals of surgery*. 1987; 206(4):473-81. https://doi.org/10.1097/00000658-198710000-00008.
18. Herbella FAM, Del Grande JC, Colleoni R. Short esophagus: literature incidence. *Diseases of the Esophagus*. 2002;15(2):125-31. https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2002.00259.x.
19. Puri V, Jacobsen K, Bell JM, Crabtree TD, et al. Hiatal hernia repair with or without esophageal lengthening: is there a difference? *Innovations (Philadelphia, Pa.)*. 2013;8(5):341-7. https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000012.
20. Swanstrom LL, Marcus DR, Galloway GQ. Laparoscopic Collis gastroplasty is the treatment of choice for the shortened esophagus. *Am J Surg*. 1996 May;171(5):477-81. doi: 10.1016/S0002-9610(96)00008-6. PMID: 8651389.
21. Johnson AB, Oddsdottir M, Hunter JG. Laparoscopic

- Collis gastroplasty and Nissen fundoplication. A new technique for the management of esophageal foreshortening. *Surg Endosc.* 1998;12(8):1055-60. doi:10.1007/s004649900780.
22. Mattioli S, Lugaresi ML, Costantini M, et al. The short esophagus: intraoperative assessment of esophageal length. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Oct;136(4):834-41. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.06.008. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Dec; 136(6):1610. PMID: 18954619.
 23. Adler RH. Collis gastroplasty: origin and evolution. *Ann Thorac Surg.* 1990 Nov;50(5):839-42. doi: 10.1016/0003-4975(90)90706-c. PMID: 2241358.
 24. Bell R, Freeman K. The short esophagus—lengthening techniques. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2020;6. doi:10.21037/ales-20-55.
 25. Awad ZT, Filipi CJ, Mittal SK, et al. Left side thoroscopically assisted gastroplasty: a new technique for managing the shortened esophagus. *Surg Endosc.* 2000 May;14(5):508-12. doi: 10.1007/s004640000091. PMID: 10858484.
 26. Nason KS, Luketich JD, Awais O, et al. Quality of life after collis gastroplasty for short esophagus in patients with paraesophageal hernia. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1854-61. doi:10.1016/j.athoracsurg.2011.06.030
 27. Rathore MA, Andrabi SI, Bhatti MI, Najfi SM, McMurray A. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JSL.* 2007;11(4):456-60.

РЕЗЮМЕ

Хірургічне лікування гігантської грижі стравохідного отвору діафрагми у хворої на цукровий діабет 2 типу. Клінічний випадок
С. В. Косюхно

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) нині є поширеною патологією, особливо у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. Особливу увагу слід приділяти коморбідному стану пацієнтів, насамперед при діагностиці грижі стравохідного отвору діафрагми, ускладненої «коротким» стравоходом, який можна з впевненістю виявити (інтраопераційно) за неможливості хірургічної мобілізації абдомінального його відділу без натягу на більш ніж 2—3 см у черевну порожнину нижче від стравохідного отвору діафрагми. «Короткий» стравохід виникає внаслідок фіброзу, який прогресує на тлі ГЕРХ і постійного хронічного запалення. Консервативне тривале лікування ГЕРХ, особливо на тлі декомпен-

сованого цукрового діабету, не дає задовільних результатів і є неефективним, як наслідок — призводить до ускладненого перебігу хвороби. За наявності «короткого» стравоходу на тлі грижі стравохідного отвору діафрагми однією з ефективних оперативних методик є виконання гастропластики за Collis-Nissen, а компенсація цукрового діабету 2 типу на догоспітальному етапі має важливе значення як для досягнення сприятливих результатів, так і для вибору адекватного типу оперативного втручання (антирефлюксного та баріатричного).

Описано клінічний випадок. Пацієнтка, 63 років, після компенсації цукрового діабету 2 типу на амбулаторному етапі лікування була госпіталізована в хірургічний стаціонар зі скаргами на болі за грудниною та в епігастральній ділянці ниючого характеру без іррадіації, які посилювалися після прийому їжі та в горизонтальному положенні тіла, відрижку повітрям, періодичне блювання з'їденою їжею та задишку. Анамнез хвороби прослідковувався протягом декількох десятиліть. Після корекції вуглеводного обміну на тлі декомпенсованого цукрового діабету 2 типу та повноцінного дообстеження встановлено діагноз гігантської грижі стравохідного отвору діафрагми, ускладненої «коротким» стравоходом. Виконано лапароскопічну крурорафію та фундоплікацію за Nissen, доповнену гастропластиком за Collis у модифікації Terry. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Під час контрольного огляду через 1 міс зазначених скарг пацієнтка не пред'являла, відсутні рентгенологічні ознаки рефлюксу (рентгеноскопія з барієм в позиції Тренделенбурга), даних щодо рецидиву грижі стравохідного отвору діафрагми не було (за результатами фіброгастродуоденоскопії та комп'ютерної томографії органів черевної порожнини з контрастом).

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гастропластика за Collis, ГЕРХ, грижа стравохідного отвору діафрагми, фундоплікація за Nissen.

ABSTRACT

Surgical treatment of giant hiatal hernia in patient with type 2 diabetes mellitus. Clinical case

S. V. Kosiukhno

State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common pathology today, especially in the

population of patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Particular attention should be paid to the comorbid condition of patients, especially in the diagnosis of esophageal hernia, complicated by "short" esophagus, which can be reliably detected (intraoperatively) when it is impossible to surgically mobilize his/her abdomen, without tension, more than 2—3 cm in abdominal cavity, below the esophageal orifice of the diaphragm. "Short" esophagus occurs due to fibrosis, which progresses against the background of GERD and persistent chronic inflammation. Conservative long-term GERD treatment, especially against the background of decompensated diabetes, is ineffective and doesn't provide satisfactory results and, consequently leads to a complicated course of the disease. In the presence of a «short» esophagus against the background of hiatal, one of the effective surgical techniques is to perform gastroplasty according to Collis-Nissen, and compensation of type 2 diabetes in the prehospital stage is important for both favorable results and choice of adequate type of surgery (both antireflux and bariatric).

Clinical case: A 63-year-old patient after type 2 diabetes mellitus compensation in outpatient settings, with hospitalized in the surgical department with complaint of chest pain and aching epigastric pain without irradiation that worsened after eating, belching air, periodic vomiting of food and shortness of breath. The anamnesis of the disease was followed for several decades of life. After correction of carbohydrate metabolism against the background of decompensated DM 2 and comprehensive follow-up, the patient was diagnosed with a giant hiatal hernia, complicated with a «short» esophagus. The patient underwent laparoscopic crurography and Nissen fundoplication supplemented by Collis gastroplasty in a Terry modification. The postoperative period was uncomplicated. The check-up after 1 month showed no complaints, no radiological signs of reflux (barium radioscopy in the Trendelenburg position), no data for recurrence of hiatal hernia (as per results of fibrogastroduodenoscopy and contrast-enhanced abdominal computed tomography).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, gastroesophageal reflux disease, gastroplasty according to Collis, hiatal hernia, Nissen fundoplication.

Дата надходження до редакції 22.09.2021 р.

Дата рецензування 18.10.2021 р.

Дата підписання статті до друку 02.11.2021 р.

Гіпофосфатемічний рахіт. Клінічні випадки



Є. В. Глоба¹, Н. Б. Зелінська¹, Т. М. Бегутова²,
Л. В. Іваненко³, І. О. Перетятко⁴

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² НДСЛ «Охматдит», Київ

³ Миколаївська обласна дитяча лікарня, Миколаїв

⁴ ТОВ «Смарт Медікал Центр», Київ

Фосфат-діабет, або спадковий гіпофосфатемічний рахіт (ГФР), — це рідкісне генетичне захворювання з мультисистемним ураженням, що виникає через порушення реабсорбції фосфату в ниркових канальцях унаслідок причин, пов'язаних або незалежних від фактора росту фібробластів-23 (FGF-23, fibroblast growth factor 23) [1, 2]. Гіпофосфатемічний рахіт може успадковуватися аутосомно-домінантно або аутосомно-рецесивно (таблиця) [2]. Існують декілька рідкісних форм ГФР (див. таблицю), але найпоширенішим вважають Х-зчеплений домінуючий ГФР, що успадковується Х-зчеплено домінуючим (80—90 % випадків ГФР) [3—6].

Гіпофосфатемічний рахіт є найпоширенішою причиною спадкової втрати фосфатів: частота — 3,9 випадку на 100 тис. дітей, народжених живими, поширеність — від 1,7 випадку на 100 тис. дітей до 4,8 випадку на 100 тис. осіб загальної популяції [7—9].

Для діагностики ГФР використовують клінічне, рентгенологічне, біохімічне та генетичне обстеження [8].

Основними клінічними симптомами у дітей з ГФР є порушення ходи, деформація нижніх кінцівок і низькорослість. Рахітичні деформації скелета зазвичай виявляються у віці 6 міс. На другому році життя

від початку активної ходьби у дітей спостерігаються варусні або вальгусні деформації нижніх кінцівок (часто у поєднанні з торсійним компонентом), які прогресують, розширення дистальних метафізів на рівні зап'ястя і щиколотки, потовщення кістково-хрящових з'єднань і затримка росту [10]. Більш значне порушення росту і деформація кінцівок (переважно нижніх) при відносно уповільненому рості тулуба призводять до диспропорційної низькорослості [11—14]. У пацієнтів може спостерігатися доліхоцефалія — аномальна форма черепа зі сплюсненням тім'яної частини, лобом, що виступає, і розширеними черепними швами як результат передчасного зрощення тім'яної і лобної кісток [15, 16]. У пацієнтів з ГФР можуть розвиватися зубні абсцеси як на молочних, так і на постійних зубах, а також спонтанні ендодонтичні інфекції на інтактних зубах [17—21], які можуть мати безсимптомний перебіг протягом місяців чи років або виявлятися зубними абсцесами з болем і набряком. Поширення на оточуючі анатомічні структури спричиняє щелепно-лицьовий целюліт. У дорослих пацієнтів типовими клінічними виявами вважають остеомаліцію, біль у кістках, зубні абсцеси та стеноз хребтового каналу [2].

Біохімічними ознаками Х-зчепленого домінуючого ГФР є гіпофосфатемія, підвищення рівня лужної

Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., ст. наук. співр., пров. наук. співр. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: ie.globova@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7885-8195>; Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., професор, ст. наук. співр., зав. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>; Бегутова Тетяна Миколаївна, дитячий ендокринолог НДСЛ «Охматдит» МОЗ України; Іваненко Людмила Володимирівна, зав. відділення ендокринології Миколаївської обласної дитячої лікарні; Перетятко Ірина Олександрівна, лікар-інтерн, Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр». м. Київ, вул. Джона Маккейна, 7-Б.

Клініко-генетичні форми гіпофосфатемічного рахіту [2, зі змінами]

FGF-23-залежні форми ГФР (підвищений рівень FGF-23)				
Клінічна форма	Ген	Що пошкоджується	Тип успадкування	Клінічні характеристики
Х-зчеплений домінантний	<i>PHEX</i>	Фосфатрегулювальна ендопептидаза	Х-зчеплений домінантний	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія, зниження ниркової реабсорбції фосфору
Аутосомно-домінантний	<i>FGF23</i>	Білок FGF23	АД	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія
Аутосомно-рецесивний 1-го типу	<i>DMP1</i>	Білок фосфопротейн-дентинного матриксу-1	АР	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія, остеомалія, остеосклероз
Аутосомно-рецесивний 2-го типу	<i>ENPP1</i>	Ектонуклеотид пірофосфатаза/Фосфодіестераза-1	АР	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія, кальцифікація артерій
ГФР з гіперпаратиреозом	9:13 збалансована транслокація (<i>KL</i> ген)	Білок α -klotho	Невідомий	Підвищення рівня α -klotho та FGF-23, а також активності b-глюкуронідази. Гіпофосфатемія, гіперкальціурія, гіперпаратиреоз, нефрокальциноз
Остеоглофонічна дисплазія	<i>FGFR 1</i>	Білок FGFR 1	АД	Черепно-лицьові дисморфії, краніостеноз, низькорослість
Синдром Мак-К'юна-Олбрайта	<i>GNAS</i>	Білок, що зв'язує нуклеотид гуаніну, α	Постзиготна соматична мутація	Фібозна дисплазія, пігментація шкіри «кава з молоком», передчасне статеве дозрівання
Синдром Рейна	<i>FAM20C</i>	Білок FAM20C	АР	Генералізований остеосклероз, черепно-лицьові дисморфії
Описмодисплазія	<i>INPPL1</i>	Інозитол полі фосфат фосфатазоподібний білок-1	АР	Черепно-лицьові дисморфії, короткі кінцівки, маленькі кисті та стопи, демінералізація кісток, що прогресує, затримка дозрівання кісток і гіпотонія
FGF-23-незалежні форми ГФР (рівень FGF-23 у нормі або знижений)				
Спадковий ГФР з гіперкальціурією	<i>SLC34A3</i>	Натрій-залежний фосфатний транспортний білок-2С	АР	Гіперкальціурія, гіпофосфатемія, нефрокальциноз
ГФР з нефролітіазом і остеопорозом 1-го типу; Дитяча гіперкальціємія 2-го типу; Ренотубулярний синдром Фанконі 2-го типу	<i>SLC34A1</i>	Натрій-залежний фосфатний транспортний білок-2А	АД, АР	Гіперкальціурія, гіпофосфатемія, нефрокальциноз, проксимальна тубулопатія, остеопороз
ГФР з нефролітіазом і остеопорозом 2-го типу	<i>SLC9A3R1</i>	Натрій-водневий антипортер-3 регулятор-1	АД	Гіперкальціурія, нефрокальциноз, остеопенія
Хвороба Дента 1-го типу	<i>CLCN5</i>	Білок потенціалзалежного хлоридного каналу-5	Х-зчеплений, рецесивний	Гіперкальціурія, гіпофосфатемія, нефрокальциноз, хронічна хвороба нирок, ниркова недостатність, що прогресує, протеїнурія, глюкозурія, гематурія
Хвороба Дента 2-го типу, синдром Лоу	<i>OCRL1</i>	Інозитол поліфосфат-5-фосфатаза	Х-зчеплений, рецесивний	Помірна розумова відсталість, ураження очей (катаракта), гіпофосфатемія, гіперкальціурія, нефрокальциноз, протеїнурія, аміноацидурія

Примітка. АД — аутосомно-домінантний; АР — аутосомно-рецесивний; α -klotho — білок, що має властивості гормонів, гідролаз, глікозидаз, впливає на синтез вітаміну D; FGFR 1-рецептор фактора росту фібробластів 1 — мембранний білок, рецептор із сімейства рецепторів фактора росту фібробластів.

фосфатази (ЛФ) та інтактного FGF-23 [2, 11, 22], нормальний або помірно підвищений вміст паратиреоїдного гормону (ПТГ) при нормокальціємії, а також знижений рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25(OH)2D) — біологічно активного метаболіту вітаміну D [2]. У сечі спостерігається зниження співвідношення тубулярної максимальної реабсорбції фосфату (TmP) та швидкості клубочкової фільтрації (GFR) TmP/GFR [2].

Рентгенологічними виявами ГФР є рахітичні ураження кісток з чашоподібними і розширеними метафізами. На відміну від рахіту, який є вторинним щодо дефіциту вітаміну D або кальцію, при ГФР кортикальна кістка часто потовщена без ознак її резорбції. Ці аномалії переважно виникають у місцях активного росту кістки (дистальних відділах стегнової, великої гомілкової та променевої кісток) і зазвичай пошкоджують остеохондральні з'єднання, що призводить до розвитку рахітичних чоток і борозен Харрісона [23]. На відміну від дітей у дорослих рентгенографічні ознаки характеризуються псевдопереломами, раннім остеоартритом хребта, стегнових і колінних суглобів (остеофіти на краях суглобів або звуження суглобового хряща) та/або ентезопатіями [12, 21].

Генетичне тестування, доступне в генетичних центрах, виявляє мутації в гені *PHEX*, а також інших генах, пов'язаних з ГФР. Однак мутації не завжди мають чітку кореляцію генотипу з фенотипом [24].

Близько 80—90 % пацієнтів з клінічним діагнозом ГФР мають інактивувальну мутацію в гені *PHEX* (фосфатрегулювальному гені з гомологією до ендопептидази на X-хромосомі) [3—6], розташованому на короткому плечі хромосоми Хр22.1, який переважно експресується в остеобластах, остеоцитах і зубах (одонтобластах і цементобластах). Хибно-негативний результат генетичного тесту на *PHEX* можливий у разі соматичного мозаїцизму, великих делецій, інтронних мутацій та/або мутацій у місці сплайсингу [25, 26]. Мутація в гені *PHEX* однаково впливає на обидві статі щодо тяжкості захворювання в результаті довільної інактивації X-хромосоми у дівчат [27].

Значним проривом у лікуванні ГФР з мутацією в гені *PHEX* стало схвалення у 2018 р. Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) і Управлінням зі санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США (FDA) використання бурсумабу для лікування дітей віком понад 1 рік і дорослих з ГФР з рентгенологічними ознаками захворювання кісток [28, 29]. Як початкова рекомендована доза препарату із розрахунку 0,4 мг/кг маси

тіла (EMA) і 0,8 мг/кг маси тіла (FDA) з уведенням кожних 2 тижні [30, 31]. Два відкритих неконтрольованих дослідження, які вивчали використання бурсумабу у 65 дітей віком від 1 до 12 років із тяжким ГФР, продемонстрували, що в короткостроковій перспективі (12—16 міс) бурсумаб спричиняв статистично значуще збільшення індексу TmP/GFR і, як наслідок, підвищення рівня фосфатів у сироватці крові до нижньої межі вікового діапазону зі збільшенням вмісту 1,25(OH)2D [30—32], значним поліпшенням фізичних здатностей та зменшенням болю і функціональної непрацездатності [24]. Однак бурсумаб не слід призначати, якщо рівень фосфору до початку лікування в межах вікового референсного діапазону або за наявності тяжкої ниркової недостатності через ризик розвитку гіперфосфатемії [24].

Традиційне лікування активними формами вітаміну D і фосфатами у пацієнтів з мутацією в гені *PHEX* зменшує біль, остеомаліцію та поліпшує здоров'я порожнини рота (зменшує ризик періодонтиту і абсцесів зубів), але не запобігає втраті слуху або ентезопатій та не зменшує ризику їх розвитку [24].

Одним із методів лікування низькорослості у пацієнтів з X-зчепленим домінантним ГФР з мутацією у гені *PHEX* може бути застосування рекомбінантного гормону росту людини (рГР), що у разі тривалості лікування до 3 років пов'язане із суттєвим збільшенням зросту. Відзначено, що діти препубертатного віку реагували на рГР краще, ніж діти пубертатного віку [33]. Окрім того, введення рГР супроводжувалося тимчасовим підвищенням рівня фосфору і ПТГ у сироватці крові. У 3-річному рандомізованому контрольованому дослідженні за участю дітей з ГФР виявлено значне поліпшення темпів росту порівняно з контрольною групою без посилення диспропорційності тіла [34]. Однак результати тривалих спостережень щодо остаточного зросту дорослих пацієнтів суперечливі [35].

Інші форми ГФР, наведені в табл. 1, трапляються значно рідше і мають різні клінічні та лабораторні характеристики. Так, спадковий ГФР з гіперкальціурією, зумовлений мутацією у гені *SLC34A3*, який кодує натрій-залежний транспортер неорганічного фосфату (sodium-dependent inorganic phosphate, NaPi-IIc), що локалізується на апікальній поверхні проксимального відділу нефрону і відповідальний за реабсорбцію фосфору [36]. Патогенетичною основою захворювання є порушення реабсорбції фосфатів у проксимальному каналці з розвитком гіпофосфатемії, яка через стимулювальний вплив на

1 α -гідроксилазу призводить до підвищеного синтезу біологічно активного 1,25(OH) $_2$ D. Результатом є збільшення кишкової абсорбції кальцію і зниження рівня ПТГ. Збільшення екскреції кальцію із сечею внаслідок зниженої ПТГ-залежної реабсорбції кальцію в дистальному відділі нефрону зумовлює розвиток нефрокальцинозу та уролітіазу [36, 37].

Клінічна картина ГФР з мутацією *SLC34A3* характеризується різним ступенем кісткових деформацій (від повної їх відсутності до тяжких), низькорослістю, остеопорозом, болем у кістках та м'язах, іноді — переломами кінцівок, зрідка — епізодами ниркової кольки [38].

Спільними лабораторними ознаками ГФР з мутацією в генах *SLC34A3* та *PHEX* є гіпофосфатемія, гіперфосфатурія та нормокальціємія, але на відміну від мутації в гені *PHEX* у пацієнтів з мутацією в гені *SLC34A3* спостерігається підвищення сироваткового рівня 1,25(OH) $_2$ D у поєднанні з гіперкальціурією та нормальним чи низьким вмістом FGF-23 [2, 39].

Лікування ГФР з мутацією в гені *SLC34A3* також спрямовано на корекцію рівня фосфору в крові та кальцію в сечі, а також на нормалізацію мінеральної щільності кісток [11]. З цією метою використовують фосфорні добавки (на відміну від ГФР з мутацією в гені *PHEX*), а лікування активними формами вітаміну D не показано [2].

Проведення молекулярно-генетичної діагностики ГФР у ранньому віці має важливе значення, оскільки дає змогу своєчасно правильно визначити генетичну природу захворювання, що неможливо зробити лише на підставі клініко-лабораторних даних, і, відповідно, вчасно розпочати патогенетичне консервативне лікування, яке може поліпшити структуру кісткової тканини та дефінітивний зріст, а також зменшити потребу у коригувальних операціях [40—42].

Значна гетерогенність клінічної картини ГФР потребує залучення мультидисциплінарної команди фахівців до ведення таких хворих (ендокринологів, ортопедів, стоматологів, неврологів, генетиків тощо), тому єдині підходи до надання допомоги таким пацієнтам сприяють досягненню оптимальної компенсації захворювання і, відповідно, поліпшенню якості їх життя.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 1

Дівчинка зі скаргами на викривлення нижніх кінцівок після початку ходіння (з 1 року 2 міс). Сімейний анамнез обтяжений: у батька діагностовано фосфатдіабет у віці 3 років. Такий самий діагноз установлено у бабусі та прадідуса по лінії батька.

У віці 2 років 5 міс дівчинка перебувала на стаціонарному лікуванні за місцем проживання, де діагностовано X-зчеплену скелетну гіпофосфатемію. Отримувала курси препаратів кальцію та вітаміну D без суттєвого поліпшення деформації нижніх кінцівок, що прогресувала.

Під час обстеження у віці 12 років 10 міс виявлено знижений рівень фосфору до 0,8 ммоль/л (норма — 1,29—2,26 ммоль/л), кальцію загального — до 2 ммоль/л (норма — 2,18—2,60 ммоль/л), кальцію іонізованого — до 0,93 ммоль/л (норма — 1,1—1,4 ммоль/л) та збільшений вміст ПТГ — 108 нг/мл (норма — 15—65 нг/мл), рН крові — у межах норми. За місцем проживання рекомендовано прийом альфакальцидолу в дозі 0,75 мкг/добу.

У віці 13 років 5 міс результати лабораторного дослідження: в крові ПТГ, 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), кальцій, хлор — у нормі, в добовій сечі екскреція кальцію та фосфору — в межах норми.

За даними рентгенографії нижніх кінцівок виявлено виразну варусну деформацію гомілок (рис. 1А, 1В).

У віці 14 років 5 міс перебувала на стаціонарному лікуванні в ортопедичному відділенні приватної клініки. Проведено черезкістковий остеозинтез (ЧКО) лівої стегнової кістки з кортикотомією середньої третини та нижньої третини, кортикотомією малогомілкової кістки у середній третині.

У віці 14 років 8 міс результати лабораторного дослідження: ПТГ і кальцій — у нормі, підвищення вмісту в крові ЛФ до 566 Од/л (норма — 98—279 Од/л), зниження рівня фосфору до 0,95 ммоль/л (норма — 1,29—2,26 ммоль/л), підвищення екскреції кальцію у добовій сечі до 7,7 ммоль/добу (норма — 2,5—7,5 ммоль/добу).

У віці 14 років 9 міс дитина повторно перебувала на лікуванні в ортопедичному відділенні приватної клініки. Виконано ЧКО правої стегнової кістки з використанням апарата зовнішньої фіксації (АЗФ, апарат Ілізарова) з кортикотомією в середній третині, резекцію 2 мм малогомілкової кістки з фіксацією 3-міліметровою спицею, ЧКО правої великогомілкової кістки з АЗФ з кортикотомією у верхній і нижній третині та демонтаж АЗФ з лівої нижньої кінцівки (рис. 1Б, 1Г). Після лікування дитина виписана на подальше амбулаторне спостереження.

Пацієнтці розпочато терапію холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу та осейн-гідроксипатитним комплексом по 2 таблетки на добу. У віці 15 років 2 міс на тлі такого лікування контрольне лабораторне обстеження показало нормальні показники в крові

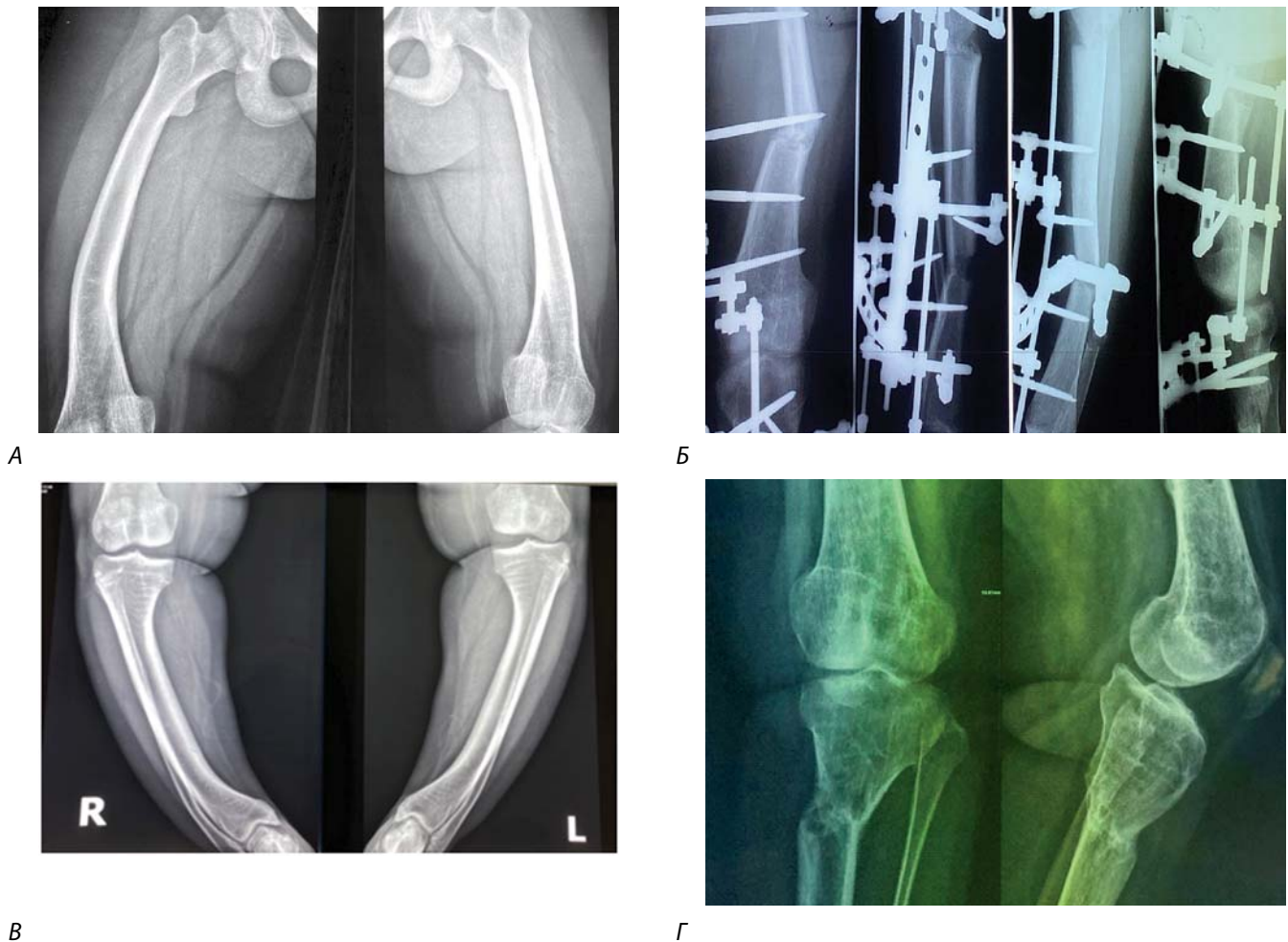


Рис. 1. Рентгенограми нижніх кінцівок пацієнтки № 1: А, В — 13 років 5 міс; Б — 14 років 9 міс; Г — 14 років 11 міс

ПТГ, кальцію, ЛФ, сечовини, кальцію в добовій сечі; рівень 25(ОН)D — 96 нмоль/л (норма > 75 нмоль/л).

У віці 16 років пацієнтці з приводу перелому і викривлення нижніх кінцівок, що прогресувало, повторно встановлено АЗФ. Через 5 міс показники в крові кальцію, ЛФ і ПТГ залишалися в межах норми, але рівень фосфору в крові знизився до 0,73 ммоль/л (норма — 1,29—2,26 ммоль/л), кальцію в добовій сечі — до 1,6 ммоль/добу (норма — 2,5—7,5 ммоль/добу).

Вперше дитина оглянута ендокринологом лише у віці 16 років 6 міс у поліклініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Центр). На момент огляду пацієнтка отримувала терапію холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу і курсами — осейн-гідроксипатитний комплекс. При огляді зріст дівчини 147,5 см (–2,2 SD), маса тіла — 65,7 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 31 кг/м²

(> 97-го перцентилля). Статевий розвиток відповідав 5-й стадії за Таннером. Лабораторне обстеження показало нормальний вміст у крові тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4), 25(ОН)D, кальцію, інших біохімічних показників за винятком ЛФ — до 395 Од/л (норма — 64—306 Од/л), помірно підвищений рівень ПТГ — 92,5 пг/мл (норма — 18,5—88,0 пг/мл).

Таким чином, на підставі анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенологічних даних у дитини з ГФР діагностовано субнанізм генетичного генезу та екзогенне ожиріння. Змінено терапію: призначено комбінований препарат фосфатів (КПФ), до складу якого входять дигідрофосфат калію 602 мг і дигідрат моногідрофосфат натрію 360 мг, по 8 таблеток на добу з подальшим збільшенням дози до 10 таблеток на добу, а також кальцитріол у дозі 0,5 мкг через день протягом місяця, надалі — щоденно по 0,5 мкг/добу. На тлі такої терапії відбулося суттєве підвищення рівня

в крові фосфору до 0,87 ммоль/л (норма — 0,93—1,64 ммоль/л) і нормалізація вмісту ПТГ та 25(OH)D.

Однак, незважаючи на активну терапію, не вдалось досягти стало нормального вмісту в крові фосфору, показники якого варіювали від 0,73 до 0,87 ммоль/л.

Генетичне дослідження за допомогою таргетного секвенування наступного покоління (tNGS) панелі скелетних дисплазій виявило патогенну гетерозиготну мутацію в гені *PHEX* c.1970A>G (p.Tyr657Cys).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 2

Чоловік, 40 років, звернувся до ендокринолога Центру зі скаргами на викривлення нижніх кінцівок.

При об'єктивному обстеженні: зріст — 145,4 см (-4,2 SD), маса тіла — 76 кг, ІМТ — 36 кг/м², що відповідає ожирінню II ступеня.

З анамнезу відомо, що з 3-річного віку розпочалося викривлення нижніх кінцівок, також з дитинства турбують зубні абсцеси та періодонтити, які рецидивують. У віці 9 років проведена перша корективна операція, спрямована на вирівнювання викривлених нижніх кінцівок. Двічі (в 12 та 13 років) з цією метою встановлювали апарат Ілізарова. Оскільки викривлення нижніх кінцівок прогресувало, пацієнту у віці 16 років запропонували чергову операцію, від якої він відмовився і надалі отримував періодичне лікування препаратами кальцію.

За даними сімейного анамнезу, матір і дідусь по материнській лінії хворіють на фосфат-діабет (рис. 2). У дитини пацієнта також діагностовано ГФР (пацієнтка № 1).

На момент звернення до Центру загальний стан пацієнта середньої тяжкості, з огляду на значну патологічну деформацію нижніх кінцівок, що обмежує вільне пересування. Фізикальний огляд виявив виразний нанізм, деформацію та контрактури нижніх кінцівок (рис. 3А, Б). На тлі терапії холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу показники в крові каль-

цію загального та іонізованого, ТТГ, ПТГ, 25(OH)D — у межах норми, але виявлено критичне зниження вмісту фосфору до 0,42 ммоль/л (норма — 0,78—1,65 ммоль/л).

За даними рентгенологічного обстеження кісток обох гомілок та правого ліктьового суглоба (рис. 3В, Г) у прямій і бічній проекції, виявлено вкорочення та деформацію плечової кістки, підвищену прозорість кісткової структури та стоншення кортикального шару кісток передпліччя, періостальні нашарування по задній поверхні променевої кістки. Суглобова щілина ліктьового суглоба нерівномірно звужена, суглобові поверхні сплюснені, склерозовані із загостреннями по краях суглоба. У латеральному відділі порожнини суглоба (на рівні суглобової поверхні променевої кістки) визначається лінійна кальцинація хряща. Кістки, що формують колінні суглоби, деформовані та вкорочені. На тлі підвищення прозорості кісткової структури візуалізуються ділянки поперечної посмугованості (лінії Харріса). Виявлено кісткові розростання основи та верхівки надколінка праворуч (див. рис. 3В).

За анамнестичними, клінічними, лабораторними і рентгенологічними показниками встановлено діагноз ГФР, генетично детермінованого нанізму та ожиріння II ступеня.

Пацієнту розпочато терапію КПФ по 6 таблеток на добу, кальцитріолом у дозі 0,5 мкг/добу. На тлі лікування через місяць рівень фосфору збільшився до 0,7 ммоль/л (норма — 0,78—1,65 ммоль/л), хоча повної нормалізації його вмісту досягти не вдалося. Протягом 3 міс терапії рівень фосфору варіював від 0,57 до 0,63 ммоль/л.

Проведено генетичну діагностику tNGS панелі скелетних дисплазій, за результатом якої підтверджено патогенну гетерозиготну мутацію в гені *PHEX* c.1970A>G (p.Tyr657Cys), успадковану від матері-носія цього гена (див. рис. 2). Мати віком 64 роки має зріст 147 см (-2,4 SD), масу тіла — 66 кг, ІМТ — 30,5 кг/м² (ожиріння I ступеня). У неї візуально відсутнє викривлення нижніх кінцівок. Лікування не отримує. За результатами лабораторного дослідження у неї також виявлено зниження рівня в крові фосфору до 0,62 ммоль/л (норма — 0,78—1,65 ммоль/л) та 25(OH)D — до 56,5 нмоль/л (норма >75 нмоль/л) на тлі нормального вмісту ПТГ.

Усім трьом пацієнтам цієї сім'ї показана патогенетична терапія бурсосумабом — рекомбінантним людським моноклональним антитілом (IgG1), яке зв'язує та інгібує активність FGF-23, завдяки цьому збільшується каналцева реабсорбція фосфатів у нирках та збільшу-

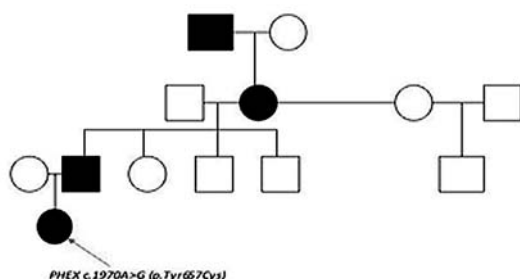


Рис. 2. Генеалогічне дерево пацієнтів № 1 та 2



А



Б



В



Г

Рис. 3. Рентгенограми та деформації кісток пацієнта № 2: А, Б — деформації нижніх кінцівок; В — рентгенограма колінного суглоба; Г — рентгенограма ліктьового суглоба

ється концентрація в плазмі крові 1,25(ОН)2D. Однак препарат не зареєстрований і не доступний в Україні.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 3

Дівчинка, у якої з 2 років, від початку ходіння з'явилося викривлення нижніх кінцівок, що прогресує. Спостерігалась ортопедом за місцем проживання. За даними сімейного анамнезу, дитина від спорідненого шлюбу (батьки — двоюрідні брат і сестра по лінії батька). Друга дитина у сім'ї — хлопчик, рідний брат пацієнтки, здоровий.

За даними анамнезу, у віці 5 років генетик вперше встановив діагноз фосфат-діабету та варусної деформації нижніх кінцівок. Рекомендована тера-

пія холекальциферолом у дозі 10 000 МО на добу впродовж 2 міс з подальшою корекцією дози, але контроль показників кальцію, фосфору та ЛФ не проводили. Надалі отримувала вітамін D періодично курсами.

У зв'язку з викривленням стегнових кісток, що прогресує, дитину у віці 7 років прооперували: проведено тимчасовий геміепіфізеодез дистальної зони росту латерального відділу обох стегнових кісток, проксимальної зони росту латерального відділу обох великогомілкових кісток, але показники кальцій-фосфорного обміну не досліджували.

Рекомендовано прийом двічі на добу кальцію карбонату по 1250 мг і холекальциферолу по

200 МО упродовж місяця, надалі — повторними курсами через місяць тривало, а також альфакальцидолу по 2,0 мкг/добу під контролем показників кальцію загального та вільного і 25(OH)D з метою корекції дози препаратів, постійне носіння ортопедичного взуття.

У віці 7 років 11 міс з огляду на міграцію пластини гвинтів латеральної поверхні дистального відділу лівої стегнової кістки проведено планове хірургічне втручання — перевстановлення X- подібної пластини та гвинтів системи «Стабіліс». Після операції дитина ходила з повним навантаженням на обидві ноги. Без попереднього і динамічного лабораторного контролю рекомендовано прийом холекальциферолу в дозі 2500 МО на добу протягом року, постійні заняття лікувальною фізичною культурою для зміцнення нижніх кінцівок, через 3 тиж після операції — заняття на велотренажері, плавання та гідрокінезотерапію. Зі слів батьків, дитина отримувала рекомендоване лікування лише періодично.

Протягом наступних двох років (у віці 8 років 11 міс і 9 років 8 міс) проводили планові хірургічні втручання: видалення метафізарних гвинтів латеральних поверхонь проксимальних зон росту обох великогомілкових кісток і метафізарної латеральної поверхні дистальної зони росту правої стегнової кістки. Після цих операцій рекомендовано повне навантаження на обидві нижні кінцівки і постійний прийом холекальциферолу у дозі 1500 МО на добу і 5000 МО на добу відповідно, в обох випадках без проведення лабораторного контролю.

У віці 10 років у зв'язку з низькорослістю та викривленням нижніх кінцівок, що прогресує, госпіталізована для обстеження до ендокринологічного відділення НДСЛ «Охматдит». На момент огляду зріст дівчинки становив 122,6 см (-2,2 SD), маса тіла — 29,5 кг, ІМТ — 19,6 кг/м² (> 85-го перцентиля). Лабораторне дослідження виявило нормальну екскрецію кальцію в добовій сечі і знижену — фосфору (до 8,42 ммоль/добу, норма — 13—42 ммоль/добу), знижений рівень у крові кальцію вільного (до 1,06 ммоль/л, норма — 1,16—1,32 ммоль/л) і фосфору (до 0,84 ммоль/л, норма — 1,05—1,85 ммоль/л), нормальний вміст загального кальцію (2,53 ммоль/л, норма — 2,19—2,63 ммоль/л), підвищену концентрацію ЛФ (930 Од/л, норма < 312 Од/л), інші біохімічні показники були в межах норми. Результати гормонального дослідження: ТТГ, вТ4, антитіла до тиреопероксидази, естрадіол, інсуліноподібний фактор росту-1 — у межах вікової норми, пролак-

тин — 16,3 нг/мл (норма — 1,9—9,6 нг/мл). На тлі прийому вітаміну D у дозі 6000 МО/добу впродовж останнього місяця знижені показники 25(OH)D — 23,99 нг/мл (норма — 30—100 нг/мл) і ПТГ — 11,56 нг/мл (норма — 15—65 нг/мл).

Провокативні тести для діагностики соматотропної функції показали, що максимальне підвищення секреції гормону росту після стимуляції відбулось через 120 хв — 1,86 нг/мл. Кістковий вік, за даними рентгенограми кистей (згідно з атласом Greulich and Pyle), становив 9 років. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця, органів черевної порожнини та щитоподібної залози не виявило патології.

Консиліум ендокринологів установив діагноз: Рахітоподібне захворювання (фосфат-діабет?). Варусна деформація стегон, плоско-вальгусна деформація стоп. Остеопороз генетичний. Субнанізм поєданого генезу: генетичний, сімейний з частковим дефіцитом гормону росту. Недостатність вітаміну D. Надлишкова маса тіла.

Рекомендовано терапію холекальциферолом у дозі 1000 МО під контролем рівня 25(OH)D, а також КПФ по 1 таблетці на добу.

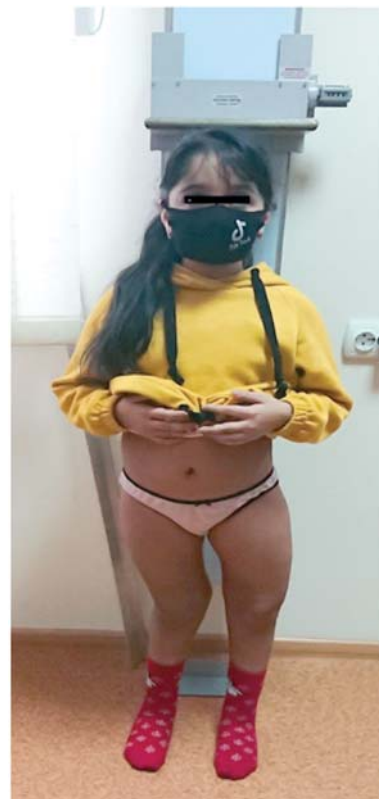
Через 4 міс проведено консультацію дитячим ендокринологом Центру. На момент огляду дитина отримувала холекальциферол у сумарній дозі 2900 МО/добу та кальцію карбонат у дозі 1250 мг/добу. Зріст — 124 см (-2,6 SD), маса тіла — 31 кг, ІМТ — 20,2 кг/м² (> 85-го перцентиля). Статевий розвиток за Таннером — 2-га стадія. Візуально — значна деформація нижніх кінцівок (рис. 4Б). За даними лабораторного дослідження, рівень фосфору в крові — 0,86 ммоль/л (норма — 0,95—1,8 ммоль/л), 25(OH)D — 30,3 нмоль/л (норма > 75 нмоль/л), при одночасному підвищенні 1,25(OH)2D > 200 нг/мл (норма — 25,0—86,5 нг/мл) і ЛФ — 781 Од/л (норма < 300 Од/л). Показники в крові ПТГ, кальцію загального та іонізованого і фосфору у добовій сечі — у межах норми.

Проведена генетична діагностика за допомогою tNGS панелі скелетних дисплазій, за результатами якої виявлено гомозиготну мутацію *SLC34A3* с.304+5G>A, успадковану від батьків, гетерозиготних носіїв цього гена.

Відповідно до результатів обстежень змінено терапію: призначено КПФ протягом 3 міс у дозі, що поступово зростала (від 3 до 6 таблеток на добу), холекальциферол у дозі 1000 МО/добу під контролем 25(OH)D. Через 9 міс лікування через стало низький рівень 25(OH)D (49,8 нмоль/л) до терапії додано альфакальцидол у дозі 0,5 мкг/добу протя-



А



Б

Рис. 4. Рентгенограма нижніх кінцівок (А) та деформації кісток нижніх кінцівок (Б) пацієнтки № 3

гом 1 міс та збільшено дозу холекальциферолу до 3000 МО/добу під контролем рівня фосфору, 25(ОН) D, ЛФ, кальцію і фосфору у добовій сечі. З огляду на початок пубертату (за Таннером — 2-га стадія) для його стримування і поліпшення дефінітивного зросту низькорослої дитини призначено лікування триптореліном у дозі 3,75 мг 1 раз на 28 днів.

Після корекції лікування протягом 7 міс показник фосфору в крові залишався зниженим — від 0,71 до 0,85 ммоль/л (норма — 0,95—1,83 ммоль/л), що зумовило необхідність поступового збільшення дози КПФ до 10 таблеток на добу. Завдяки цьому через місяць вміст фосфору в крові нормалізувався (0,96 ммоль/л), ЛФ — знизився до 574 Од/л, фосфору у добовій сечі — нормалізувався — 29,2 ммоль/добу (норма — 13—42 ммоль/добу), але спостерігалася гіпокальціурія — 2,0 ммоль/добу (норма — 2,5—7,5 ммоль/добу). За даними УЗД нирок, ознак нефрокальцинозу не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

Установлення діагнозу ГФР є складним завданням через схожість клініко-лабораторних ознак (зокре-

ма, наявність гіпофосфатемії) за різних форм рахіту. Відомо, що значне підвищення рівня ПТГ та ЛФ характерне для вітамін-D асоційованих форм рахіту, тоді як у пацієнтів з ГФР ці показники нормальні або помірно підвищені [43].

У наведених клінічних випадках ГФР із двох сімей з мутаціями в генах *PHEX* та *SLC34A3* загальними для всіх пацієнтів клініко-лабораторними ознаками були затримка росту, тяжка деформація нижніх кінцівок з раннього дитинства, гіпофосфатемія за нормального/незначно підвищеного або зниженого рівня ПТГ, неефективність неодноразових хірургічних втручань на нижніх кінцівках. На жаль, на етапах таких втручань в ортопедичних відділеннях жодному із пацієнтів не проводили належного лабораторного контролю мінерального обміну та його корекцію для досягнення нормофосфатемії, а також генетичне обстеження, що очікувано призвело до невдалих результатів операцій і прогресування інвалідизації пацієнтів.

Двоє пацієнтів є членами однієї родини, в якій генетична діагностика підтвердила наявність мутації в гені *PHEX* с.1970A>G (р.Tyr657Cys), успадковану від матері пацієнта № 2.

На тлі призначеного лікування пацієнтів № 1 та 2 препаратами кальцитріолу, КПФ та холекальциферолом, рівень фосфору збільшився, але залишався нижче за норму, зниження вмісту ЛФ відбулось лише у пацієнта № 1. Активність ЛФ у сироватці крові є важливим біомаркером кісткової резорбції. Низька ефективність препаратів вітаміну D та фосфорних добавок у пацієнтів з X-зчепленим домінантним ГФР зумовила необхідність розробки нового препарату для їх патогенетичного лікування.

За даними сучасних клінічних практичних рекомендацій [23], єдиною патогенетичною терапією пацієнтів з ГФР з мутацією в гені *PHEX* є бурсумаб. У дітей з X-зчепленою гіпофосфатемією така таргетна терапія спричиняє підвищення реабсорбції фосфатів у ниркових канальцях, нормалізацію рівня сироваткового фосфору, зменшення тяжкості рахіту та болю у кістках, поліпшення лінійного росту і фізичної активності. Зазначений препарат ефективніший порівняно з традиційною терапією [6, 25]. Відповідно до рекомендацій [23], а також ЕМА і FDA [28, 29] початкова доза бурсумабу для дітей становить 0,4 мг/кг маси тіла, яку вводять підшкірно кожних 2 тижні з титруванням дози з кроком 0,4 мг/кг маси тіла до максимальної — 2,0 мг/кг маси тіла (не більше ніж 90 мг) для підвищення рівня фосфору в сироватці крові в межах нижньої межі референтного вікового діапазону. Для дорослих пацієнтів рекомендована доза 1 мг/кг маси тіла (максимально — 90 мг) підшкірно кожних 4 тижні [23].

У пацієнтки № 3 виявлено мутацію в гені *SLC34A3*, успадковану від споріднених батьків-носіїв цього гена. Оскільки у хворих з ГФР з мутацією в гені *SLC34A3* можуть бути відсутні візуальні вияви деформації кісток, обов'язковим є дослідження параметрів кісткового обміну та визначення мінеральної щільності кісток за допомогою двоенергетичної рентгєнівської абсорбціометрії (DXA) для виявлення безсимптомного метаболічного захворювання кісток у пацієнтів з початковим порушенням функції нирок, а також УЗД нирок для виявлення безсимптомного нефролітіазу/нефрокальцинозу у пацієнтів з кістковими виявами [44].

З огляду на молекулярний дефект, що лежить в основі розвитку цього варіанта захворювання і призводить до незалежного від FGF-23 підвищення екскреції фосфору із сечею, терапевтичні підходи до лікування таких пацієнтів потребують іншої спрямованості на відміну від варіанта ГФР з мутацією в гені *PHEX* [21, 45], а саме призначення фосфорних доба-

вок. За даними міжнародного дослідження [46], введення лише добавок фосфору коригує всі клінічні та біохімічні зміни, за винятком втрати фосфору із сечею. Нині відсутні дані щодо безпечності пероральних добавок фосфору в довгостроковій перспективі щодо формування кальцифікації нирок, а також можливого розвитку гіперпаратиреозу або ентезопатій [44]. Застосування кальцитріолу у таких пацієнтів є суперечливим і навіть шкідливим, оскільки може посилити гіперкальціурію [2].

Отже, єдиним патогенетичним лікуванням у пацієнтів з ГФР та гіперкальціурією з мутацією у гені *SLC34A3* є лише добавки фосфору, що підтверджено позитивною відповіддю пацієнтки № 3 на таку терапію протягом 12 міс лікування з досягненням стійкої нормалізації показників фосфору на відміну від пацієнтів № 1 та 2, у яких не вдалося досягти нормалізації рівня фосфору через іншу генетичну природу ГФР. У пацієнтки № 3 спостерігався також дефіцит 25(OH)D за відсутності гіперкальціурії, що також знайшло відображення в деяких публікаціях [47, 48]. Дефіцит вітаміну D може маскувати гіперкальціурію та посилювати гіпофосфатемію і викривлення кісток, тому пацієнтці було вирішено провести пробне лікування холекальциферолом з подальшим додаванням альфакальцидолу протягом 1 міс під контролем вмісту кальцію та фосфору в добовій сечі. Незважаючи на високий рівень у крові 1,25(OH)2D з одночасно низьким вмістом у крові 25(OH)D, пробне лікування препаратом холекальциферолу було спрямоване на підвищення рівня останнього, що за принципом зворотного зв'язку мало знизити секрецію ПТГ і, як наслідок, утворення в нирках 1,25(OH)2D, та зменшити його стимулювальну дію на реабсорбцію кальцію і екскрецію фосфору із сечею. У подальшому при досягненні нормального рівня вітаміну D лікування препаратами вітаміну D слід відмінити через ризик нефрокальцинозу [2, 49—51].

ВИСНОВКИ

Гіпофосфатемічний рахіт є рідкісним генетичним і мультисистемним захворюванням, що вражає дітей та дорослих і потребує мультидисциплінарного підходу. Для своєчасного виявлення ГФР слід обстежувати дітей з ознаками рахіту, а саме з відставанням у рості, фізичному розвитку та появою деформацій нижніх кінцівок, які прогресують.

Важливою ланкою для вибору тактики лікування є обов'язкове проведення генетичної діагностики, з огляду на схожість клініко-лабораторних виявів різ-

них варіантів ГФР. У хворих з мутацією в гені *PHEX* єдиним патогенетичним лікуванням для вирішення всього спектра ортопедичних та клінічних виявів є бурсумаб. У разі іншої генетичної природи ГФР лікування може бути іншим (наприклад, застосування лише фосфорних добавок у пацієнтів з ГФР з мутацією в гені *SLC34A3*).

Вчасне визначення генетичної природи захворювання має важливе значення для пренатальної діагностики сімейних форм захворювання, а також дає змогу своєчасно призначати патогенетичне консервативне лікування та оптимізувати ефект від терапії.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості при написанні статті.

Участь авторів: концепція статті — Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська; обстеження пацієнтів — Л. В. Іваненко, Т. М. Безутова, Є. В. Глоба; написання статті — Є. В. Глоба, І. О. Перетятко; корегування статті — Н. Б. Зелінська.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

- Huertas-Quintero J, Losada-Trujillo N, Cuellar-Ortiz DA, Velasco-Parra H.M. Hypophosphatemic rickets in Colombia: A prevalence-estimation model in rare diseases. 2021.doi.org/10.1016/j.lana.2021.100122.
- Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res in Ped Endocrinol. 2017;9:88-105.doi:10.4274/jcrpe.s008.
- Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, eds. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. P. 1584-1625.
- Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. *PHEX* analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. Hum Genet. 2009;125:401-11. doi: 10.1007/s00439-009-0631-z.
- Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of *PHEX*, *FGF23*, *DMP1*, *SLC34A3* and *CLCN5* in patients with hypophosphatemic rickets. J Hum Genet. 2012;57:453-8. doi: 10.1038/jhg.
- Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. Bone. 2015;79:143-9. doi: 10.1016/j.bone.
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. Eur J Endocrinol. 2009;160:491-7.
- Endo I, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J. 2015;62:811-6.
- Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. Eur J Endocrinol. 2016;174:125-36.
- Haffner D, Waldegger S. Pediatric Kidney Disease 2nd ed. 2016. Ch. 35. P. 953-72.
- Linglart A, Boise-Duplan M, Briot K, Esterle L. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr. Connect. 2014;3:R13-R30.
- Che H, Roux C, Etcheto, Rothenbuhler A. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. Eur J Endocrinol. 2016;174:325-33.
- Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr. Nephrol. 2011;26:223-31.
- Quinlan C, Guegan K, Offiah A, O'Neill R. Growth in *PHEX*-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. Pediatr. Nephrol. 2012;27:581-8.
- Carlsen NL, Krasilnikoff PA, Eiken M. Premature cranial synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets: possible precipitation by 1-alpha-OH-cholecalciferol intoxication. Acta Paediatr. Scand. 1984;73:149-54.
- Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon J. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. J. Neurosurg. Pediatr. 2016;17:694-700.
- Biosse Duplan M, Coyac BR, Barnet C, Zadikian. Phosphate and vitamin D prevent periodontitis in X-linked hypophosphatemia. J. Dent. Res. 2017;96:388-95.
- Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. J. Pediatr. 2003;142:324-31.
- Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Eur. J. Paediatr. Dent. 2006;7:61-6.
- Ye L, Liu R, White N, Alon US, Cobb CM. Periodontal status of patients with hypophosphatemic rickets: a case series. J. Periodontol. 2011;82:1530-5.

21. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif. Tissue Int.* 2010;87:108-19.
22. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26:1381-8.
23. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-55 <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>.
24. Zheng B, Wang C, Chen Q, et al. Functional characterization of PHEX gene variants in children with X-linked hypophosphatemic rickets shows no evidence of genotype-phenotype correlation. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1718-25. doi: 10.1002/jbmr.4035.
25. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3840-4. doi: 10.1210/jcem.
26. Thiele S, Werner R, Stubbe A, Hiort O, Hoepfner W. Validation of a next-generation sequencing (NGS) panel to improve the diagnosis of X-linked hypophosphataemia (XLH) and other genetic disorders of renal phosphate wasting. *Eur J Endocrinol.* 2020;183:497-504. doi: 10.1530/EJE-20-0275.
27. Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K. Phosphatonins: new hormones involved in numerous inherited bone disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:1009-17.
28. European Medicines Agency. New medicine for rare bone disease. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-bone-disease.2017>.
29. US Food & Drug Administration. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia. FDA.gov <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm604810.htm.2018>.
30. US Food & Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf.2018.
31. European Medicines Agency. Crysvita. Annex I — summary of product characteristics. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf.2018.
32. Carpenter TO, Whyte P, Erik A. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2019;378:1987-98.
33. Živcniak M, Schnabel D, Staude H, et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E2097-E2105.
34. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:447-56.
35. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* 2001;138:236-43.
36. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis- identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet.* 2011;155:626-33. doi: 10.1002/ajmg.a.33832.
37. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4433-8. doi: 10.1210/jc.2009-1535.
38. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, et al. Mutations in SLC34A3/ NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *Am Soc Nephrol.* 2014;25:2366-75. doi:10.1681/ASN.
39. Yu Y, Sanderson SR, Reyes M, et al. Novel NaPi-IIc mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several unrelated families: long-term follow-up in one kindred. *Bone.* 2012;50: 1100-6. doi:10.1016/j.bone.
40. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-Linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:443-66. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70485-5.
41. Raeder H, Rafaelsen S, Bjerknes R. Monogenic phosphate balance disorders. 2011. doi: 10.5772/17841.
42. Pavone V, Testa G, Gioiatta Iachino S, et al. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;25:221-6. doi: 10.1007/S00590-014-1496-Y.
43. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:7-11.
44. Chen A, Ro H, Mundra VRR, et al. Rizk and Clemens Bergwitz Description of 5 Novel SLC34A3/NPT2c mutations causing hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Kidney Int Rep.* 2019;4:1179-86. <https://doi.org/10.1016/j.ekir>.
45. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner. Res.* 2011; 26:1381-8.
46. Areses-Trapote R, López-García JA, Ubetagoyena-Arri-

- ta M, Eizaguirre A, Sáez-Villaverde R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: case report. *Nefrologia*. 2012;32:529-34.
47. Kremke B, Bergwitz C, Ahrens W. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/NaPi-IIc can be masked by vitamin D deficiency and can be associated with renal calcifications. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*. 2009;117:49-56. doi:10.1055/s-2008-1076716.
48. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Hereditary hypophosphatemic rickets. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2013;70:421-31.
49. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J. Pediatr*. 1987;111:700-4.
50. Keskin M, Savas-Erdeve S, Sagsak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2015;28:1333-7.
51. Eddy MC, McAlister WH, Whyte MP. X-Linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia. *Bone*. 1997;21:515-20.

РЕЗЮМЕ

Гіпофосфатемічний рахіт. Клінічні випадки

Є. В. Глоба¹, Н. Б. Зелінська¹, Т. М. Бегутова², Л. В. Іваненко³, І. О. Перетятко⁴

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² НДСЛ «Охматдит», Київ

³ Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня, Миколаїв

⁴ Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр», Київ

Гіпофосфатемічний рахіт (ГФР) — генетично гетерогенне захворювання, що супроводжується гіпофосфатемією, скелетними (рахітоподібними) порушеннями, затримкою росту дітей і дорослих та ураженням інших органів і систем. Його частота становить 3,9 випадку на 100 тис. дітей, народжених живими, поширеність варіює від 1,7 випадку на 100 тис. дітей до 4,8 випадку на 100 тис. осіб (дітей і дорослих).

Вивчено особливості діагностики і стратегію вибору лікування різних форм ГФР та оцінено ефективність проведеної терапії. Описано три випадки пацієнтів з ГФР із двох сімей. Для підтвердження ГФР

використано лабораторне та інструментальне обстеження. Генетичну діагностику проведено за допомогою таргетного секвенування наступного покоління (tNGS) (панель скелетних дисплазій). У пацієнтів з ГФР спостерігали спільні клінічні ознаки скелетних порушень (зокрема виразну деформацію нижніх кінцівок з раннього дитинства) та затримку росту. Всі пацієнти мали гіпофосфатемію при нормальному/незначно підвищеному або зниженому рівні паратгормону. Всім пацієнтам проведено неодноразове хірургічне лікування (без відповідного лабораторного та генетичного обстеження і корекції показників фосфорно-кальцієвого обміну), яке було неефективним та призвело до інвалідизації.

У двох пацієнтів з однієї родини генетичне дослідження підтвердило наявність гетерозиготних патогенних мутацій у гені *PHEX*, у третього — гомозиготну мутацію в гені *SLC34A3*. У дівчинки з мутацією в гені *SLC34A3* після призначеної терапії добавками фосфору вдалося досягти нормофосфатемії. У пацієнтів з мутацією у гені *PHEX* лікування препаратами кальцитріолу, холекальциферолом та фосфорними добавками мало незначну ефективність (рівень фосфору збільшився, але нормалізувати його вміст не вдалося), тому доцільним методом терапії у таких пацієнтів є лише застосування бурсумабу.

До виконання будь-яких коригувальних операцій слід провести ретельне лабораторне і генетичне обстеження та компенсувати показники фосфорно-кальцієвого обміну. Вчасно розпочате патогенетичне консервативне лікування може поліпшити структуру кісткової тканини та кінцевий ріст, а також зменшити потребу у коригувальних операціях.

Ключові слова: гіпофосфатемічний рахіт, фактор росту фібробластів-23, скелетні деформації, генетична діагностика, клініка, лікування.

ABSTRACT

Hypophosphatemic rickets. Clinical cases

E. V. Globa¹, N. B. Zelinska¹, T. M. Begytova², L. V. Ivanenko³, I. O. Peretyatko⁴

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

² National Children's Specialized Hospital OHMATDYT of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

³ Mykolayiv Regional Children's Clinical Hospital, Mykolayiv

⁴ Smart Medical Center Limited Liability Company, Kyiv

Hypophosphatemic rickets (HR) is a genetically heterogeneous disease that is accompanied by

hypophosphatemia, skeletal (rickets-like) disorders, growth retardation in children and adults and by damage of other organs and systems. Its incidence is 3.9 cases per 100,000 live births, and the prevalence ranges from 1.7 per 100,000 children to 4.8 per 100,000 people (children and adults).

The study was aimed on the investigation of diagnostic features and treatment strategy of different HR subtypes and evaluation of the effectiveness of therapy. Three cases of patients with HR from two families have been described. Laboratory and instrumental investigations were used to confirm the HR. Genetic diagnosis was done using next-generation target sequencing (tNGS) (skeletal dysplasia panel).

General clinical features of skeletal disorders (e.g. severe deformity of the lower extremities from early childhood) and growth retardation were observed in patients with HR. All patients had hypophosphatemia with normal/slightly elevated or decreased PTH levels. All patients underwent repeated surgical treatment (without appropriate laboratory and genetic testing

and correction of phosphorus-calcium metabolism), which turned out to be ineffective and led to disability. In two patients from one family, genetic testing confirmed the presence of heterozygous pathogenic *PHEX* variant, and in one — a homozygous *SLC34A3* variant. Normophosphatemia was achieved in a girl with *SLC34A3* after starting therapy with the phosphorus supplements. In patients with *PHEX* variant, treatment with calcitriol, cholecalciferol and phosphorus supplements had little effect (P levels increased but normalization was not achieved), thus only burosumab proved to be rational therapy for such patients. Prior to any corrective surgery, a thorough laboratory and genetic examination should be performed to compensate the phosphorus-calcium metabolism. Timely initiation of pathogenetic conservative treatment can improve bone structure and final growth, as well as reduce the need for corrective surgery.

Keywords: hypophosphatemic rickets, fibroblast growth factor-23, skeletal deformities, genetic diagnosis, clinical features, treatment.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY»

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 таких 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 два структурованих резюме (українською та англійською мовами), правила оформлення яких зазначено нижче для кожного виду матеріалів. У резюме кожною з мов включається 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). Всі три резюме повинні бути аналогічними. Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом 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, діаграми, 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 Держдепартаменту США <https://russian.moscow.embassy.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 проведене 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 евтаназії 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 по-

вним 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 керівництві 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 статей можливий лише за письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція декларує свою відповідність нормам COPE (Committee on Publication Ethics) та інших видавничих асоціацій та рекомендацій World Association of Medical Editors (WAME).

Розширені вимоги до публікацій в журналі українською, англійською та російською мовами викладено на сайті журналу: <http://jcees.endocenter.kiev.ua>.

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 МОЗ України, редакція журналу «Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery».

Статті, які не відповідають цим вимогам, не публікуються, рукописи матеріалів авторам не повертаються. Відповідальність за правильність, достовірність і точність поданої інформації несе автор.

Контактний телефон редакції: (044) 253-66-26.

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

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