

# CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ  
ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

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

№ 2 (78) 2022



Лікування пацієнтів дитячого віку  
з пухлинами надниркової залози

Нервово-психічне напруження  
та когнітивні порушення  
як складові стресорного стану  
у хворих на цукровий діабет 2 типу

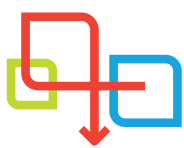
Діабетогенна дія статинів —  
механізми та наслідки

Ukraine **NOW** <sup>ua</sup>



<http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2>  
Online version: <http://jcees.endocenter.kiev.ua>

# Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію<sup>1</sup>

  
**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.

**1 раз на добу<sup>2</sup>**



Скорочення: ЦД – цукровий діабет.

Література: 1. Adapted from 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 необмежений з 30.11.2018.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин).** **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкриті ліпксовою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої дії, у вигляді моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієвого котранспортера глюкози 2 типу (ІНКГТ2). 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 комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, таким як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування 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 залежить 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 генеральні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксіга пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКФ постійно нижчий 45 мл/хв. Додаток застосування дапагліфозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірної 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 гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму можливної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму можливної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозиним слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозиним 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 підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні післяопераційного уросексису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гонорейну фурункул, 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. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений 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 АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідальності за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-global-aereporting-com/ua/ua/home.html?/Ukraine>. Прокладіть за посиланням та дотримуйтесь інструкції. За повною інформацією звертайтесь до ТОВ «АстраЗенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013–2021.

**AstraZeneca**



# CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

## КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

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

**2 (78) 2022**

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

Під егідою Всеукраїнської громадської організації  
«Українська асоціація ендокринних хірургів»

*Established in June 2002*  
*Quarterly*

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

**Journal indexing | Журнал індексується в міжнародних наукометричних базах та каталогах**

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

**Editorial address**

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

**Адреса редакції**

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



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

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

Kyiv, УНПЦЕХ, ТEOiТ, 2022 ©



UKRAINIAN COUNCIL OF SCIENCE EDITORS  
**UCSE**  
РАДА НАУКОВИХ РЕДАКТОРІВ УКРАЇНИ



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

## Головний редактор

О. А. Товкай (Київ)

## Заступники головного редактора

В. І. Паньків (Київ)

Т. Ю. Юзвенко (Київ)

## Редакційна колегія

В. Васько (США), З. Ф. Веселовська (Київ), С. Г. Гичка (Київ),  
Є. В. Глоба (Київ), П'єр Джуліанотті (США),  
С. М. Завгородній (Запоріжжя), Н. Б. Зелінська (Київ),  
С. В. Земсков (Київ), С. В. Зяблицев (Київ),  
А. В. Камінський (Київ), Ю. І. Караченцев (Харків),  
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. Шидловський (Тернопіль)

## Засновник

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

## Свідоцтво про державну реєстрацію

KB № 24251-14091ПР від 02.12.2019 р.

## Наказом Міністерства освіти і науки України

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

**Рекомендовано** Вченою радою Українського науково-  
практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ України  
Протокол № 231 від 16.05.2022 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

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

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

Підписано до друку 16.06.2022 р. Наклад 500 прим. Ум. др. арк. 9,53  
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. Y. Yuzvenko (Kyiv)

## Editorial Board

V. Vasko (USA), Z. F. Veselovska (Kyiv), S. G. Gychka (Kyiv),  
E. V. Globa (Kyiv), Pier Giulianotti (USA),  
S. M. Zavgorodniy (Zaporizhzhia), N. B. Zelinska (Kyiv),  
S. V. Zemskov (Kyiv), S. V. Ziablitsev (Kyiv),  
A. V. Kaminsky (Kyiv), Y. Karachentsev (Kharkiv),  
T. V. Kolomiichenko (Kyiv), I. 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. Shidlovskyi (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 231 signed May 16, 2022

## Publisher

VIT-A-POL LLC

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

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

Signed for printing June 16, 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>

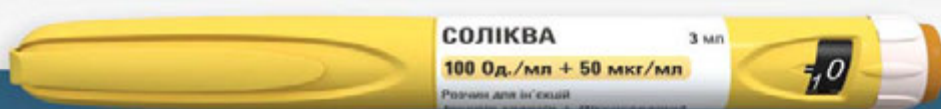


# ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c



**СОЛІКВА – просте рішення для компенсації ЦД 2 типу<sup>1-3</sup>**  
без збільшення ризику гіпоглікемії та набору ваги



- Відзеркалює фізіологічну секрецію інсуліну<sup>1</sup>
- Порівняно з ББ краще знижує HbA1c на фоні меншого ризику гіпоглікемії та зменшення маси тіла<sup>3</sup>
- Ефективно знижує глюкозу натще, після їди та HbA1 до цільового рівня<sup>2</sup>
- Краща ШКТ переносимість<sup>2</sup>
- Одна ін'єкція в день<sup>4</sup>

МАТ-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.

Регістраційне 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, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду (персикова ручка Соліква 10-40) або 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду (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 ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандальних 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 метформіну 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 повинні підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду 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](http://www.sanofi.ua)

**SANOFI**



Тіогама®

# МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

**Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом<sup>1</sup>**

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінеїропатії<sup>1</sup>



**Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®.** Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тійова. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:**  $\alpha$ -ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому  $\alpha$ -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югація. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінеїропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначено дорослим. Таблетки приймати перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Діти.** Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до  $\alpha$ -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 глюкостатичний 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 А16А Х01. **Діюча речовина:**  $\alpha$ -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містить 1,2% мелітонову соль  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.**  $\alpha$ -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бікового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінеїропатії. **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  $\alpha$ -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тійової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

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

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

  
wörwag  
PHARMA



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 ДОСВІД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ  
З ПУХЛИНАМИ НАДНИРКОВОЇ ЗАЛОЗИ  
(МОНОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)  
*О. А. Товкай, В. В. Войтенко,  
В. О. Паламарчук, Н. О. Шаповал,  
А. О. Товкай*
- 15 АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ОЖИРІННЯМ  
І СТУПЕНЕМ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D  
ЯК ЧИННИКОМ РИЗИКУ ПЕРВИННОГО  
ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ  
*О. А. Гончарова, В. М. Дубовик*
- 20 ВАЖЛИВІСТЬ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ  
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ  
ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ  
*С. М. Ткач, В. І. Паньків,  
А. Е. Дорофєєв, В. С. Юзвенко*
- 29 ВПЛИВ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ  
НА СТРУКТУРУ ЕНДОМЕТРІУ У ЖІНОК  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ  
*Л. В. Дем'яненко, Л. М. Семенюк,  
Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха*
- 34 ДОСЛІДЖЕННЯ ГОЛОСУ У ПАЦІЄНТІВ  
З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМ ПОРУШЕННЯМ  
МОТОРИКИ ГОРТАНІ В ХІРУРГІЇ  
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ  
*О. М. Науменко, М. В. Тарасенко,  
С. В. Земсков*

## ORIGINAL RESEARCH

- EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT  
OF PEDIATRIC PATIENTS  
WITH ADRENAL TUMORS  
(MONOCENTER STUDY)  
*O. A. Tovkai, V. V. Voitenko,  
V. O. Palamarchuk, N. A. Shapoval,  
A. O. Tovkai*
- ASSOCIATIVE LINKS BETWEEN  
OBESITY AND VITAMIN D LEVELS  
AS A RISK FACTOR FOR PRIMARY  
HYPERPARATHYROIDISM  
*O. A. Goncharova, V. M. Dubovik*
- THE IMPORTANCE OF GLYCEMIC  
CONTROL IN NON-ALCOHOLIC FATTY  
LIVER DISEASE  
*S. M. Tkach, V. I. Pankiv,  
A. E. Dorofeev, V. S. Yuzvenko*
- EFFECTS OF ANDROGEN DEFICIENCY  
ON THE STRUCTURE OF ENDOMETRIUM  
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE  
*L. V. Demyanenko, L. M. Semenyuk,  
T. Y. Yuzvenko, L. S. Chernukha*
- VOICE ANALYSIS IN PATIENTS  
WITH POSTOPERATIVE LARYNGEAL  
MOTILITY DISORDERS AFTER  
THYROID SURGERY  
*O. M. Naumenko, M. V. Tarasenko,  
S. V. Zemskov*

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## REVIEW

- 39 МЕТАБОЛІЧНІ НАСЛІДКИ РОЗЛАДІВ СНУ.  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

*I. Ю. Романенко, О. Е. Третьак*

- METABOLIC CONSEQUENCES  
OF SLEEP DISORDERS. REVIEW

*I. Y. Romanenko, O. E. Tretyak*

- 49 СТРЕС-ІНДУКОВАНІ ЗМІНИ  
ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ.  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

*Л. В. В'юницька, Т. Ю. Юзвенко,  
Т. І. Дашук, В. І. Паньків*

- STRESS-INDUCED CHANGES  
IN A BODY'S VITAL FUNCTIONS.  
REVIEW

*L. V. Vyunytska, T. Yu. Yuzvenko,  
T. I. Dashuk, V. I. Pankiv*

- 61 НЕРВОВО-ПСИХІЧНЕ НАПРУЖЕННЯ  
ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ЯК СКЛАДОВІ  
СТРЕСОРНОГО СТАНУ У ХВОРИХ  
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ.  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

*А. А. Шупрович, О. В. Зінич*

- NERVOUS-MENTAL STRESS  
AND COGNITIVE DISORDERS  
AS COMPONENTS OF STRESS STATE  
IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS.  
REVIEW

*A. A. Shuprovich, O. V. Zynych*

- 69 ДІАБЕТОГЕННА ДІЯ СТАТИНІВ —  
МЕХАНІЗМИ ТА НАСЛІДКИ.  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

*В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко*

- DIABETOGENIC ACTION OF STATINS —  
MECHANISMS AND CONSEQUENCES.  
REVIEW

*V. O. Serhiyenko, O. O. Serhiyenko*

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

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



УДК 616.45-006-089-053.2

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-7>

# Досвід хірургічного лікування пацієнтів дитячого віку з пухлинами надниркової залози (моноцентрове дослідження)



**О. А. Товкай<sup>1</sup>, В. В. Войтенко<sup>1</sup>, В. О. Паламарчук<sup>1</sup>,  
Н. О. Шаповал<sup>1</sup>, А. О. Товкай<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

У більшості випадків захворювання надниркових залоз (НЗ) у дітей — це пухлини мозкового або коркового шару. Найчастіше трапляються кісти та гематоми.

Кісти НЗ є рідкісними ураженнями, особливо у дітей молодшого віку. Їх виявляють менш ніж у 2 % випадків під час автопсії [1]. Ендотеліальні кісти класифікують на лімфоматозні та ангіоматозні. Більшість псевдокіст у дітей постгеморагічні [2]. Часто кісти НЗ мають невеликий розмір і можуть бути випадковою знахідкою у пацієнтів без клінічних виявів [3]. Великі кісти можуть спричинити біль у животі, блювання, визначатися під час пальпації. Симптоматика може бути виразною, якщо кіста розривається або нагноюється тощо [4].

Із злویкісних пухлин у дітей найчастіше виявляють нейробластому мозкового шару НЗ, тоді як карцинома і аденоми, які є пухлинами кори НЗ, трапляються рідше [5, 6].

Адренокортикальна карцинома (АКК) — рідкісна ендокринна злویкісна пухлина із захворюваністю 0,7—2,0 випадку на 1 млн дітей на рік [7, 8]. Через рідкість цього діагнозу описано невелику кількість випадків. Створення Міжнародного реєстру дитячих адренокортикальних пухлин (254 дитини з пухлинами НЗ) значною мірою допомогло в розумінні цього захворювання [9].

Попри невелику кількість АКК серед пухлин НЗ, на її частку в загальній структурі онкологічної смертності припадає від 0,04 до 0,2 %, що потребує вдосконалення підходів для лікування зазначеної пухлини [10, 11].

Останніми роками первинний гіперальдостеронізм (ПГА) визнано провідною ендокринною причиною гіпертензії. Є дані про вищий рівень виявлення ПГА у деяких країнах. Критерій діагностики — величина альдостерон-ренінового співвідношення. Однак є багато чинників, що впливають на чутливість і специфічність цього співвідношення [12].

Окремого розгляду варта інциденталом (ІН). Утворення НЗ у дитячій популяції трапляються рідко. Зазвичай виявити їх складно, якщо вони гормонально неактивні та перебігають безсимптомно. Інциденталоми НЗ поширеніші серед дорослого населення, ймовірно, через збільшення використання діагностичних досліджень. Якщо у дитини виявлено ІН, це не можна ігнорувати через високий ризик злویкісного новоутворення в цій групі та складність з класифікацією пухлини [13].

Дані про поширеність ІН відрізняються в різних дослідженнях. Згідно з останніми даними, ІН виявляють у 4—5 % пацієнтів, яким проводили радіологічні дослідження. Їх поширення збільшується з віком,

**Товкай Олександр Андрійович**, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [director.tovkai@gmail.com](mailto:director.tovkai@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; **Войтенко Володимир Володимирович**, к. мед. н., зав. хірургічного відділення. E-mail: [vvvoitenko@ukr.net](mailto:vvvoitenko@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4627-9364>; **Паламарчук Володимир Олександрович**, д. мед. н., керівник відділу ендокринної хірургії. E-mail: [paldoc@i.ua](mailto:paldoc@i.ua). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; **Шаповал Надія Олександрівна**, лікар-патологоанатом, зав. патологоанатомічного відділення. E-mail: [nadyne\\_@ukr.net](mailto:nadyne_@ukr.net); **Товкай Андрій Олександрович**, студент. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1863-7427>

досягаючи 10 % у пацієнтів літнього віку. За даними автопсії, серед дорослих частота ІН становить 6 % [14, 15].

Остання публікація G. Di Dalmazi та співавт. [16] присвячена прогресу в розумінні ІН НЗ. Цю тему також обговорено Європейським товариством у 2016 р. [17]. У клінічній практиці рекомендації виявилися дуже корисними.

Хоча доброякісні аденоми переважають серед патології НЗ у загальній популяції [18, 19], наявність інших патологічних новоутворень НЗ (феохромоміома, АКК і метастатична хвороба) потребує визначення рентгенологічних ознак ураження НЗ.

**Мета роботи** — визначити та проаналізувати структуру патології надниркових залоз у пацієнтів дитячого віку, прооперованих в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в 2009—2020 рр.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження проведено на базі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Проаналізовано дані 24 пацієнтів дитячого віку з установленим на доопераційному етапі діагнозом — новоутворення НЗ.

Вивчено такі характеристики пацієнтів: вік, стать, анамнез захворювання, клінічна картина, попередній діагноз, методи діагностики, гормональне тло, хірургічний метод лікування, ускладнення, патоморфологічні ознаки пухлин. Усі пацієнти були оглянуті дитячими ендокринологами.

**Топічна діагностика.** Використовували ультразвукову діагностику, мультиспіральну томографію з внутрішньовенним підсиленням та магнітно-резонансну томографію.

**Лабораторні дослідження.** Обстеження передбачало обов'язкове визначення гормонального статусу пацієнта для виявлення гормонально активної пухлини на догоспітальному етапі.

Інформовану згоду на проведення операції отримано від усіх пацієнтів та їх батьків або уповноважених осіб після докладного пояснення всіх можливих наслідків втручання. Період спостереження становив від 2 до 11 років, у середньому — 3—5 років.

**Статистичний аналіз.** Накопичення та опрацювання даних здійснювали за допомогою програми MS Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За 2009—2020 рр. у хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України виконано 980 операцій з приводу патології НЗ, з них у пацієнтів дитячого віку — 24 (2,4 %). Проаналізовано результати обстеження 24 пацієнтів віком від 5 до 17 років, середній вік — 12,2 року. Дітей чоловічої статі — 8 (33,3 %), жіночої статі — 16 (66,7 %).

Середня тривалість захворювання з моменту виявлення до госпіталізації в хірургічне відділення становила від 1 до 97 міс, у середньому — 13,2 міс. Найбільший термін захворювання відзначено у пацієнтки із синдромом Кушинга.

Основними скаргами були збільшення маси тіла, зокрема ожиріння — 5 (20,9 %) випадків, підвищення артеріального тиску — 5 (20,9 %), тоді як гірсутизм, порушення статевого дозрівання (аменорея), зміни зовнішнього вигляду, притаманні гормонально активним пухлинам, біль у черевній порожнині траплялися значно рідше — по 2 (8,3 %) випадки. Таким чином, лише у 25,0 % пацієнтів були відсутні будь-які скарги. У деяких випадках відзначено поєднання симптомів. Відсутність будь-яких скарг у більшості випадків, тобто асимптомний перебіг захворювання, зазначили й інші автори [20].

Окрім основного захворювання, пов'язаного з патологією НЗ, у пацієнтів виявлено супутню патологію (бронхіальна астма, артеріальна гіпертензія, ожиріння, астроцитоміа лівої скроневі ділянки, хвороба Гіппеля-Ліндау, первинна аменорея, гірсутизм, затримка статевого розвитку, нанізм, остеопороз, вторинний гіпогонадізм, несправжній передчасний статевий розвиток, субгігантизм).

Визначено і проаналізовано структуру пухлин НЗ у дітей. До злоякісних пухлин належали АКК (12,5 %), гангліонейробластома (12,5 %) та феохромобластома (4,2 %), сумарна частка злоякісних новоутворень — 29,1 %. В інших дослідженнях 58 % припадало на частку нейробластом [20]. Частота пухлин з коркового шару НЗ у нашому дослідженні становила 25,0 %, пухлин з мозкового шару — 12,6 %, інших новоутворень (неврилемома, гематома, кісти) — 33,3 % (рис. 1).

Більшість оперативних втручань проведено з приводу невром (гангліоневроми, неврилемома, гангліонейрофіброма) — 16,6 %. Гангліоневроми виникають в НЗ у 21,0 % випадків [21]. Це найбільш зріла і доброякісна форма пухлини. Вона містить

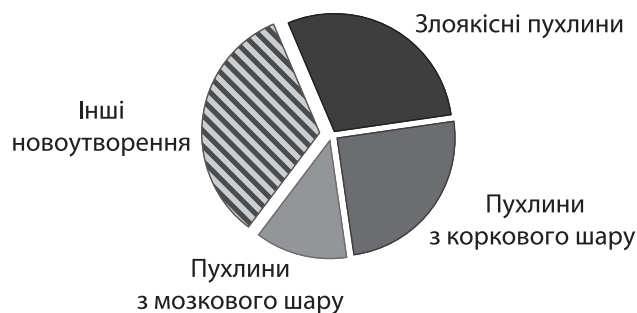


Рис. 1. Структура пухлин НЗ у дітей

зрілі гангліозні клітини та інкапсульовані нервові волокна, але не містить нейробластів або збільшених мітотичних утворень [22]. Злоякісні пухлини і новоутворення з коркового шару спостерігали у 12,5 % випадків. В одного пацієнта була гематома внаслідок травматичного пошкодження. Кісти виявили у 12,5 % осіб (таблиця).

Також вивчено віддалені результати. Два пацієнти потребували призначення замісної гормональної терапії впродовж 1,5 року для запобігання розвитку надниркової недостатності. В 6 випадках (період спостереження — до 10 років) був відсутній рецидив захворювання. Не проводили додаткового лікування (променевої та поліхіміотерапії). В одному випадку інформація відсутня.

Щодо вибору хірургічного доступу, то нині лапароскопічну методику можна розглядати як альтернативу лапаротомії лише у разі пухлин розміром не більше 5 см, за відсутності підозри на поширення пухлини за межі капсули НЗ, низької метаболічної

активності пухлини за даними позитронно-емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою та відсутності досвідченого хірурга. Опубліковані дані щодо ефективності та безпечності лапароскопії і лапаротомії для АКК не є остаточними, оскільки всі дослідження були ретроспективними з обмеженою кількістю пацієнтів і зазвичай без тривалого спостереження. У двох дослідженнях повідомлено про 86 % місцевих рецидивів з перитонеальним канцероматозом у групах лапаротомії та 100,0 % у групі лапароскопії [23, 24].

Окремого розгляду вартий вибір обсягу операції з приводу кіст НЗ. У більшості випадків рекомендують хірургічну резекцію кісти НЗ через труднощі з диференціацією від кістозних нейробластом. Спостереження можна розглядати в окремих випадках, особливо якщо є попередня інформація про крововилив [25].

За нашими даними, за допомогою лапароскопічної методики прооперовано 79,1 % пацієнтів, тобто більшість. У 20,9 % хворих виконана люмботомія з адреналектомією через великі утворення та інвазивний процес. Відзначено тенденцію до більшого розміру злоякісних пухлин (4—17 см, у середньому — 8,0 см) порівняно з доброякісними (1—11 см, у середньому — 4,3 см).

Досліджено гормональну активність пухлин НЗ. Наявність гормонально активних пухлин з характерною клінічною картиною допомогла виявити пухлину НЗ. У 42 % випадках відзначено збільшення показників гормональних тестів. У 58 % випадків утворення НЗ не мали гормональної активності.

Для точної топічної діагностики проведено спіральну комп'ютерну (у 70,9 % пацієнтів) і магнітно-резонансну (у 29,1 %) томографію, тобто перевагу віддавали методу комп'ютерної томографії.

Особливу увагу приділяли профілактиці надниркової недостатності. Для цього проводили визначення рівня кортизолу в крові на 3—5-й день після операції. Обов'язково досліджували вміст кортизолу в добовій сечі через 1,5—2,0 міс, у подальшому — за потреби. Призначення замісної терапії впродовж певного часу для запобігання наднирковій недостатності потребували 29 % пацієнтів.

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України розроблений та впроваджений у клінічну практику діагностично-лікувальний алгоритм при патології НЗ. Це дало змогу поліпшити результати лікування пацієнтів із захворюваннями НЗ завдяки диференційованому підходу

Таблиця

Структура пухлин надниркових залоз за нозологією (n=24)

| Нозологія                   | Кількість пацієнтів |
|-----------------------------|---------------------|
| Адренокортикальна карцинома | 3 (12,5 %)          |
| Гангліонейробластома        | 3 (12,5 %)          |
| Феохромобластома            | 1 (4,2 %)           |
| Феохромоцитома              | 3 (12,5 %)          |
| Кортикостерома (Кушинг)     | 3 (12,5 %)          |
| Кортикостерома              | 3 (12,5 %)          |
| Неврома                     | 4 (16,6 %)          |
| Гематома                    | 1 (4,2 %)           |
| Кіста                       | 3 (12,5 %)          |



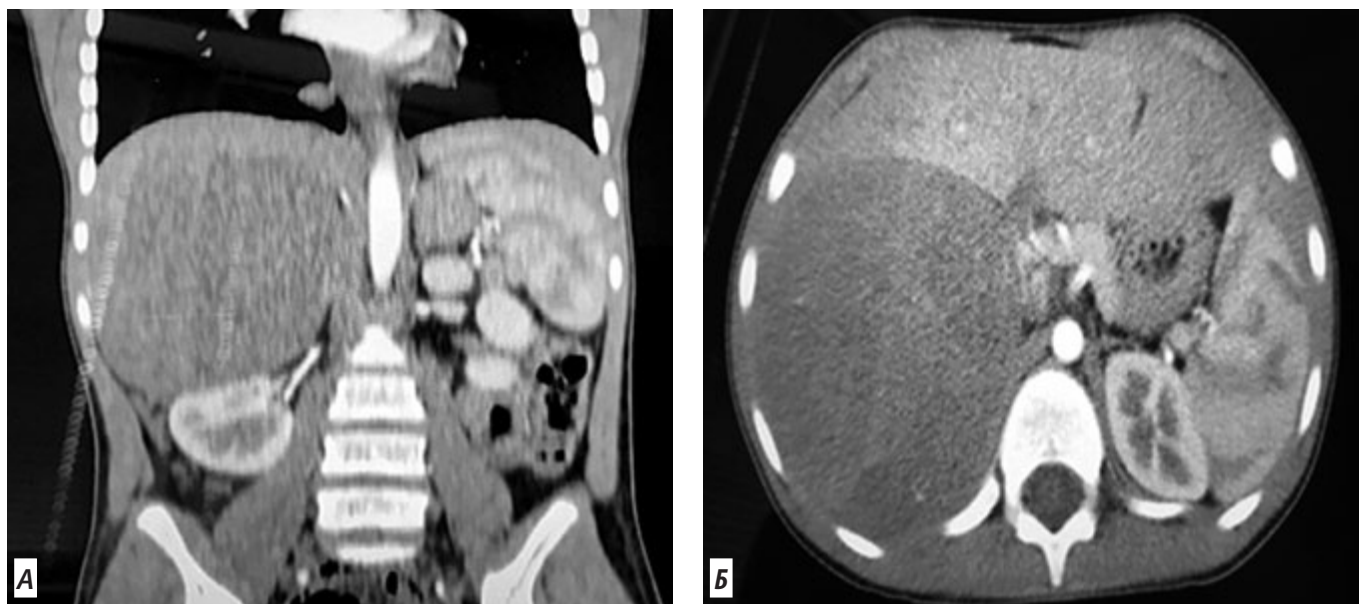


Рис. 2. Комп'ютерна томографія пацієнтки з адренокортикальною карциномою: фронтальна (А) та аксіальна (Б) проекція

до вибору методів обстеження та оперативного втручання і визначення лікувальної тактики. Частота післяопераційних ускладнень знизилася до 0,5 %, рівень післяопераційної летальності — до 0,2 %, зменшилася тривалість перебування в стаціонарі та соціальної і трудової реабілітації хворих [26].

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

До клініки звернулися батьки хлопчика віком 5 років зі скаргами на передчасне статеве дозрівання, появу вторинних статевих ознак з трирічного віку. Пацієнта оглянув дитячий ендокринолог. Установлено збільшення рівня вільного тестостерону в декілька разів. Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено об'ємне утворення. За даними спіральної комп'ютерної томографії діагностовано пухлину заочеревинного простору великого розміру  $108 \times 97 \times 92$  мм (рис. 2). Пухлина виповнювала майже всю праву половину черевної порожнини зі зміщенням до низу правої нирки.

На підставі даних обстеження встановлено попередній діагноз: новоутворення правої НЗ, несправжній передчасний статевий розвиток. Субгігантизм. Після дообстеження та підготовки виконано правобічну люмботомію, адреналектомію. З огляду на великий розмір пухлини лапароскопічну методику не застосовували. Патогістологічний висновок: адренокортикальна карцинома, ознаки екстраорганної інвазії в жирову клітковину. На рис. 3, 4 представлено мікро- та макропрепарати пухлини.

Тканина пухлини мала переважно солідну будову. Епітелій з плеоморфними атиповими ядрами і світлою еозинофільною цитоплазмою. Пухлина оточена щільною капсулою. Визначалися ознаки інвазії судин параадrenalної жирової тканини та ознаки екстраорганної інвазії в параадrenalну жирову клітковину.

На 3-тю добу визначено рівень кортизолу в крові — 3,24 мкг/дл (норма — 6,7—22,6). Для запобігання розвитку надниркової недостатності призначено гідрокортизон у таблетках, дозу погоджено з дитячим ендокринологом. У задовільному

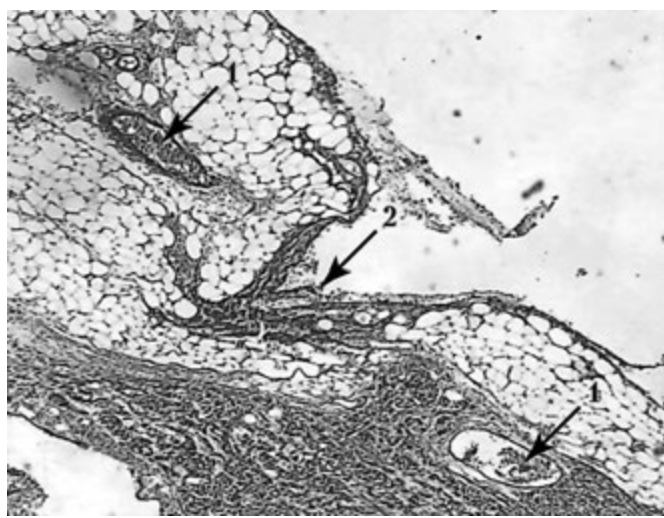


Рис. 3. Адренокортикальна карцинома. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$ : 1 — судина з пухлинним емболом; 2 — екстраорганна інвазія

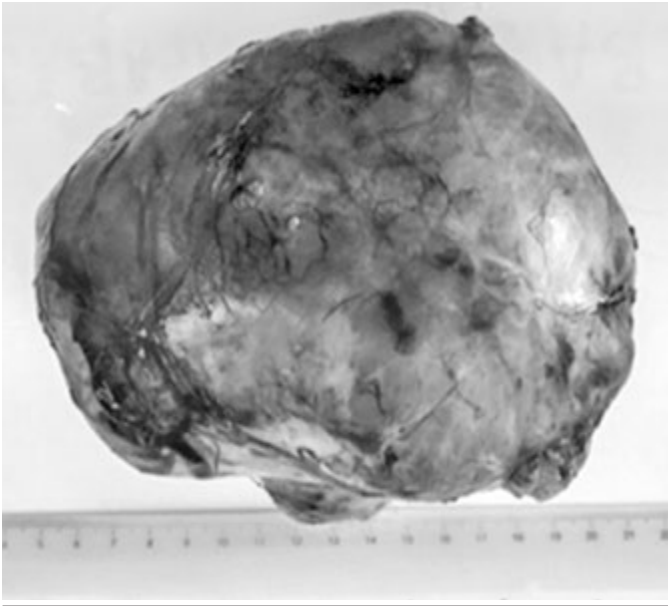


Рис. 4. Адренокортикальна карцинома. Макроскопічний вигляд пухлини розміром  $170 \times 90 \times 80$  мм



Рис. 5. Комп'ютерна томографія пацієнтки з гангліонейрофібромою: фронтальна (А) та аксіальна (Б) проекція

стані пацієнт був виписаний з хірургічного відділення. У подальшому консультований у нашій клініці та провідних клініках Європи, де підтверджено відсутність рецидиву.

У пацієнта є старша сестра віком 8 років, якій з огляду на сімейний анамнез проведено дообстеження. Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено об'ємне утворення в проекції правої НЗ. За даними спіральної комп'ютерної томографії діагностовано пухлину правої НЗ розміром  $50 \times 35 \times 35$  мм підвищеної щільності, але без гормональної активності (рис. 5).

Виконано правобічну лапароскопічну адреналектомію. Патогістологічний висновок: гангліонейрофіброма розміром  $50 \times 35 \times 15$  мм (рис. 6).

Пацієнтка виписана з хірургічного відділення в задовільному стані без призначення замісної терапії.

### ВИСНОВКИ

Частота новоутворень НЗ у дітей у структурі операцій з приводу патології НЗ становила 2,4 %. На частку злоякісних новоутворень НЗ у дітей припадало 29,1 %. Злоякісні пухлини НЗ не мають чіткої кореляції з віком.



**Рис. 6.** Гангліонейрофіброма надниркових залоз.  
Макроскопічний вигляд пухлини розміром 50 × 35 × 15 мм

Наявність клінічних виявів, пов'язаних з гормональною активністю, дає змогу запідозрити новоутворення НЗ. У 42 % випадків — це гормонально активні пухлини. Однак відсутність змін не заперечує можливості пухлинного процесу. У 25 % обстежених хвороба перебігала без клінічних виявів.

**Етичні аспекти.** Всі процедури, виконані у дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 р. з поправками.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Гонорар:** не задекларовано.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О. А. Товкай, В. В. Войтенко, В. О. Паламарчук; збір та опрацювання матеріалу — В. В. Войтенко, Н. О. Шаповал, А. О. Товкай; написання тексту — О. А. Товкай, В. В. Войтенко, В. О. Паламарчук, Н. О. Шаповал, А. О. Товкай; редагування — О. А. Товкай, В. О. Паламарчук.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rozenblit A, Morehouse HT, Amis ES Jr. Cystic adrenal lesions: CT features. *Radiology*. 1996;201(2):541-8. DOI: 10.1148/radiology.201.2.8888255.
2. Furihata M, Iida Y, Furihata T, Ito E. A giant lymphatic cyst of the adrenal gland: report of a rare case and review of the literature. *Int Surg*. 2015;100(1):2-8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00125.1.
3. Balassy C, Navarro OM, Daneman A. Adrenal masses in children. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(4):711-27. doi: 10.1016/j.rcl.2011.05.001.
4. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, et al. Adrenal masses: MR imaging features with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2004;24(suppl 1):S73-S86. doi: 10.1148/rg.24si045514.
5. Martos-Moreno GA, Pozo-Roma J, Argente J. Adrenal tumours in childhood. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:187.e1e187.e16. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.032>.
6. Balassy C, Navarro OM, Daneman A. Adrenal masses in children. *Radiol Clin North Am*. 2011;49:711e727. doi: 10.1016/j.rcl.2011.05.001.
7. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. *Cancer*. 2008;113(11):3130-6. doi: 10.1002/cncr.23886.
8. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev*. 2014;35:282-326. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1029>.
9. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: A report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22:838-45. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
10. Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: The first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J*. 2020;67:141-52. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0486.
11. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:667. doi: 10.1677/erc.1.01029.
12. Schilbach K, Junnila R, Bidlingmaier M. The aldosterone to renin ratio as screening tool in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127:84-92. doi: 10.1055/a-0672-0836.
13. Fassnacht M, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical Practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.
14. Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, et al. Interventional radiology of the adrenal glands: current status. *Gland Surg*. 2018;7(2):147-65. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2018.01.04>.
15. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, et al. Characteristics of adrenal incidentalomas in a large, prospective computed tomography-based multicenter study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J*. 2018;59(4):501-10. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.4.501>.
16. Di Dalmazi G. Adrenal incidentaloma: picking out the high-risk patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127:178-84. doi: 10.1055/a-0713-0598.
17. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467.
18. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:1450-60. doi: 10.2214/AJR.10.4547.
19. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249:756-75. doi: 10.1148/radiol.2493070976.



20. Emre S, et al. Adrenal masses in children: Imaging, surgical treatment and outcome. *Asian Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.03.012>.
21. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2002;22(4):911-9. doi: 10.1148/radiographics.22.4.g02j15911.
22. Bittman ME, Lee EY, Restrepo R, Eisenberg RL. Focal adrenal lesions in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):W542-W556. doi: 10.2214/AJR.12.8677.
23. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*. 2005;138:1078-85; discussion 1085-6. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.012.
24. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, et al. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:263-70. doi: 10.1245/s10434-009-0716-x.
25. Rozenblit A, Morehouse HT, Amis ES Jr. Cystic adrenal lesions: CT features. *Radiology*. 1996;201(2):541-8. doi: 10.1148/radiology.201.2.8888255.
26. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii131-138. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds231>.
27. Tovkay OA. Diagnostic and treatment algorithm of comprehensive surgical management of patients with adrenal tumors. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(8):31-7. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191682 (in Ukrainian).

## РЕЗЮМЕ

**Мета роботи** — визначити та проаналізувати структуру патології надниркових залоз (НЗ) у пацієнтів дитячого віку, прооперованих в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в 2009—2020 рр.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне дослідження. Опрацьовано дані 24 пацієнтів дитячого віку з новоутворенням НЗ (вік, стать, анамнез захворювання, клінічна картина, попередній діагноз, методи діагностики, гормональне тло, рентгенологічні характеристики пухлин, хірургічний метод лікування, патоморфологічні ознаки пухлин). Період спостереження — 2—11 років, у середньому — 3—5 років.

**Результати.** Загалом виконано 980 операцій з приводу патології НЗ, у дітей — 24 (2,4 %). Вікова група — 5—17 років, середній вік — 12,2 року. Хлопчиків — 8 (33,3 %), дівчаток — 16 (66,7 %). Тривалість захворювання — 1—97 міс, у середньому — 13,2 міс. Основні скарги: збільшення маси тіла, підвищення артеріального тиску, гірсутизм, порушення статевого дозрівання, болі в черевній порожнині. Злоякісні пухлини: адренокортикальний рак —

12,5 %, гангліонейробластома — 12,5 %, феохромо-бластома — 4,2 % (усього — 29,1 %). Пухлин з коркового шару було 25,0 %, з мозкового шару — 12,6 %. Частка інших утворень — 33,3 %. Проаналізовано віддалені результати. В 6 випадках (період спостереження — до 10 років) був відсутній рецидив захворювання. Додаткове лікування у вигляді променевої та поліхіміотерапії не проводили. Лапароскопічно прооперовано 79,1 % пацієнтів, у решти проведено люмботомію з адреналектомією. Відзначено тенденцію до більшого розміру злоякісних пухлин (4—17 см, у середньому — 8,0 см) порівняно з доброякісними (1—11 см, у середньому — 4,3 см). У 58,0 % випадків пухлини не мали гормональної активності. Для профілактики розвитку надниркової недостатності визначали рівень кортизолу в крові на 3—5-й день після операції. Призначення замісної терапії потребували 29,0 % пацієнтів. Описано два випадки пухлин наднирників у дітей однієї біологічної родини.

**Висновки.** Частота новоутворень НЗ у дітей у структурі операцій з приводу патології НЗ становила 2,4 %. На частку злоякісних новоутворень НЗ у дітей припадало 29,1 %. Злоякісні пухлини НЗ не мають чіткої кореляції з віком. Наявність клінічних виявів, пов'язаних з гормональною активністю, дає змогу запідозрити новоутворення НЗ. У 42,0 % випадків — це гормонально активні пухлини. Однак відсутність змін не заперечує можливості пухлинного процесу. У 25,0 % обстежених хвороба перебігала без клінічних виявів.

**Ключові слова:** надниркові залози, діти, адренокортикальна карцинома.

## ABSTRACT

### Experience in surgical treatment of pediatric patients with adrenal tumors (monocenter study)

O. A. Tovkai<sup>1</sup>, V. V. Voitenko<sup>1</sup>,  
V. O. Palamarchuk<sup>1</sup>, N. A. Shapoval<sup>1</sup>, A. O. Tovkai<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Objective** — to determine and analyze the structure of adrenal pathology in pediatric patients operated at the Center in the years 2009 to 2020 (retrospective analysis).

**Materials and methods.** A retrospective study was carried out. The analysis and investigation involved following data of 24 pediatric patients with adrenal neoplasms: age, gender, anamnesis, clinical features,

preliminary diagnosis, diagnostic methods, hormonal background, radiological characteristics of tumors, surgical method of treatment, pathomorphological signs of tumors. The observation period was 2 to 11 years, on average 3 to 5 years.

**Results.** A total, 980 operations in patients with the pathology of the adrenal glands were performed, from them 24 interventions (2.4 %) were carried out in pediatric patients of age group 5 to 17 years, the age 12.2 years. The proportion of boys was 8 (33.3 %), girls — 16 (66.7 %). The duration of the disease was 1 to 97 months, 13.2 months at average. The following main complaints were determined: weight gain, increased blood pressure, increased body hair, impaired puberty, pain in the abdominal cavity. Malignant tumors included adrenocortical cancer — 12.5 %, ganglioneuroblastoma — 12.5 % and pheochromoblastoma — 1 case, in total — 29.1 %. Tumors of the adrenal cortex 25 %, the adrenal medulla 12.6 %, other types of tumors amounted to 33.3 %. The long-term results of malignant neoplasms of the adrenal glands were determined. In six cases (follow-up period was up to 10 years) there was no recurrence of the disease. Additional treatment in the form of radiation and chemotherapy was not carried out. 79.1 % were operated laparoscopically, 20.9 % had lumbotomy

with adrenalectomy. There were large sized malignant tumors of 4—17 cm, on average 8 cm. Benign tumors were between 1—11 cm, on average 4.3 cm. 58 % of cases were not hormonally active. In the post-operative phase, attention was paid to the prevention of adrenal insufficiency. Blood cortisol was determined on the 3rd-5th day after the operation. 29 % of patients needed hormonal substitution therapy. Two clinical cases in children of the same biological family are considered separately.

**Conclusions.** Neoplasms of the adrenal glands in children, in the structure of operations performed for the pathology of the adrenal gland constituted 2.4 % of the total number of patients, the proportion of malignant neoplasms in children, according to our data was 29.1 % among pediatric patients. Malignant tumors of the adrenal glands do not have a clear age correlation. The presence of clinical manifestations associated with hormonal activity makes it possible to suspect a tumor. Hormonal activity was confirmed in 42 % of cases. At the same time, the absence of these changes does not exclude the possibility of a tumor. The disease had no clinical manifestations in 25 % of the investigated subjects.

**Keywords:** adrenal glands, children, adrenocortical carcinoma.

Дата надходження до редакції 15.04.2022 р.

Дата рецензування 03.05.2022 р.

Дата підписання статті до друку 10.05.2022 р.

# Асоціативні зв'язки між ожирінням і ступенем забезпеченості вітаміном D як чинником ризику первинного гіперпаратиреозу



О. А. Гончарова<sup>1,2</sup>, В. М. Дубовик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України, Харків

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

За даними літератури, при первинному гіперпаратиреозі (ПГПТ) частіше, ніж за його відсутності, має місце дефіцит вітаміну D [1, 2]. Наявність асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і ПГПТ пов'язують із декількома механізмами:

- паратиреоїдний гормон (ПТГ) сприяє перетворенню 25-гідроксивітаміну D (25(ОН)D) на 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(ОН)2D) шляхом стимуляції активності ниркової 1 $\alpha$ -гідроксилази [3];
- підвищений рівень 1,25(ОН)2D за ПГПТ впливає на статус вітаміну D шляхом інгібування його продукції у шкірі та подальшої трансформації в печінці [4];
- період напівжиття 25(ОН)D — печінкового продукту також може зменшуватися за ПГПТ через збільшення метаболічного кліренсу на тлі підвищеної інактивації в печінці [5];
- хронічний дефіцит вітаміну D стимулює активність прищитоподібних залоз (ПЩЗ) та може бути причиною розвитку їх гіперплазії і автономних аденوماتозних змін [6].

Ще 40 років тому вперше відзначено, що на тлі дефіциту вітаміну D перебіг ПГПТ є тяжчим [4]. За даними декількох досліджень, нижчий рівень 25(ОН)D за ПГПТ асоціюється з більшою масою

аденоми, значним підвищенням рівня ПТГ, кальцію, виразнішим стоншенням кісток, зниженням їх мінеральної щільності та появою радіологічних ознак ПГПТ (фіброзно-кістозний остеїт) [4, 6, 7].

Важливим чинником, який впливає на рівень 25(ОН)D, вважають збільшення частоти ожиріння, що асоціюється зі зменшенням вмісту 25(ОН)D через низку потенційних механізмів [8]. Також слід враховувати вплив кліматичних умов на продукцію вітаміну D у шкірі [5, 7].

**Мета роботи** — встановити забезпеченість вітаміном D хворих на ендокринну патологію з урахуванням клімату України та оцінити вплив ожиріння на рівень вітаміну D і розвиток гіперкальціємії як ознаки первинного гіперпаратиреозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 145 хворих, які перебували у клініці Інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України з приводу різної ендокринної патології, досліджено індекс маси тіла і рівень кальцію та вітаміну D у сироватці крові. Концентрацію кальцію визначали фотоколориметричним методом за допомогою набору «СпЛ» (Україна) (лабораторна

Гончарова Ольга Аркадіївна, д. мед. н., проф., проф. кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету; ст. наук. співр. хірургічного відділу ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». E-mail: oagoncharova18@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5864-568>; Дубовик Віктор Миколайович, к. мед. н., ст. наук. співр. хірургічного відділу. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4260-6070>



норма — 2,1—2,5 ммоль/л), вміст вітаміну D — імуноферментним методом за допомогою набору 25-OH Vitamin D (total) (ELISA, Німеччина).

Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту вітаміну D у групах з ожирінням та без нього: адекватним вважали рівень вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл, недостатністю — 20—30 нг/мл, дефіцитом < 20 нг/мл, виразним дефіцитом < 10 нг/мл [9]. Також проаналізовано частоту ожиріння у групах із нормальним та зниженим рівнем вітаміну D.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 19.02.2021).

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Відповідність розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Колмогорова—Смирнова. Оскільки розподіл відповідав зазначеному закону використовували методи параметричної статистики. Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення та похибки середнього арифметичного значення ( $M \pm m$ ). Вірогідність різниці між середніми величинами визначали за t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при рівні значущості ( $p$ ) < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Серед хворих переважали жінки (таблиця). За віком не виявлено статистично значущих відмінностей. Частка хворих на ожиріння у загальній вибірці становила 33,8 %, зокрема серед чоловіків — 28,6 %, серед жінок — 35,0 %.

Рівень кальцію в загальній групі становив у середньому ( $2,39 \pm 0,02$ ) ммоль/л. Гіперкальціємію діагностовано у 24 (16,55 %) хворих. У пацієнтів з ожирінням концентрація кальцію становила в середньому ( $2,42 \pm 0,02$ ) ммоль/л, в осіб з нормальною масою тіла — ( $2,38 \pm 0,02$ ) ммоль/л, різниця між групами була статистично незначущою ( $p > 0,05$ ).

Таблиця

Характеристика дослідженої групи

| Кількість | Чоловіки<br>(n = 28) | Жінки<br>(n = 117) | Разом<br>(n = 145) |
|-----------|----------------------|--------------------|--------------------|
| Вік, роки | 47,25 $\pm$ 1,79     | 46,93 $\pm$ 1,01   | 46,99 $\pm$ 0,80   |
| Ожиріння  | 8 (28,6 %)           | 41 (35,0 %)        | 49 (33,8 %)        |

Вміст вітаміну D у крові у загальній вибірці в середньому становив ( $22,95 \pm 0,73$ ) нг/мл і був статистично значущо ( $p < 0,05$ ) нижчим в осіб з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (відповідно ( $20,95 \pm 1,39$ ) та ( $24,09 \pm 0,81$ ) нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Установлено, що у когорті пацієнтів з ожирінням частка осіб із недостатністю вітаміну D (20—29 нг/мл) у 1,5 разу перевищувала таку серед хворих без ожиріння (рисунк).

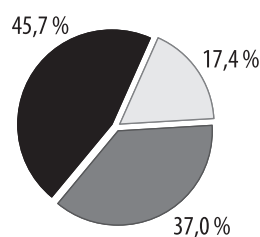
Таким чином, наявність ожиріння у хворих на ендокринну патологію статистично значущо не впливає на частоту гіперкальціємії. В осіб з ожирінням середній рівень вітаміну D у крові статистично значущо менший, а серед пацієнтів зі зниженим вмісту вітаміну D переважають особи з дефіцитом вітаміну D на відміну від хворих без ожиріння, у яких частіше трапляється недостатність вітаміну D.

## ОБГОВОРЕННЯ

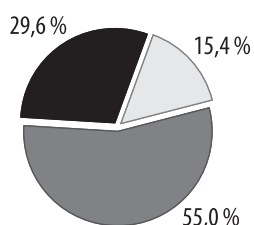
Серед хворих з різною ендокринною патологією знижена забезпеченість вітаміном D мала місце у 83,1 % випадків, а середній рівень вітаміну D у крові становив ( $22,95 \pm 0,73$ ) нг/мл, тобто свідчив про недостатність.

Оскільки поширеність дефіциту вітаміну D у світі добре вивчено можна порівняти дані у різних місцевостях. Так, за даними дослідження Euronut-Seneca [10], у мешканців Північної Європи рівень 25(OH)D у середньому становить 40—50 нг/мл, що пов'язують зі світлішою шкірою та значною часткою в раціоні продуктів моря, тоді як у південноєвропейців цей показник становить 20—30 нг/мл. При обстеженні 1575 мешканців України віком 20—95 років установлено, що лише у 4,6 % осіб вміст 25(OH)D був

Хворі з ожирінням



Хворі без ожиріння



Вітамін D  
□ Норма ■ Недостатність ■ Дефіцит

Рисунок. Розподіл хворих за ступенем забезпеченості вітаміном D залежно від наявності ожиріння

у межах норми, у 13,6 % відзначено недостатність, а у 81,8 % — дефіцит вітаміну D [11]. Серед хворих ревматологічного профілю, обстежених в обласній консультативній поліклініці м. Житомир, недостатність вітаміну D мали 18,0 % проконсультованих за рік хворих (переважно це були жителі міста (69,5 %)) [12]. Отже, проблема дефіциту вітаміну D є актуальною для різних країн. З огляду на розвиток патологічних процесів на тлі низького рівня вітаміну D є потреба в розробці диференційованої для різних кліматичних умов системи моніторингу ступеня забезпеченості населення вітаміном D [13, 14].

За отриманими нами даними, на тлі ожиріння рівень вітаміну D у крові статистично значущо знижувався, при цьому збільшувалася підгрупа з дефіцитом вітаміну D ( $< 20$  нг/мл). У 16,5 % обстежених виявлено гіперкальціємію — провідний симптом ПГПТ, причому на тлі ожиріння вміст кальцію був вищим, ніж в осіб без ожиріння, але різниця не досягла рівня статистичної значущості.

З огляду на встановлені механізми асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і ПГПТ, значну поширеність недостатнього забезпечення вітаміном D хворих з ендокринною патологією, наявність ожиріння (майже у третини хворих), збільшення ступеня дефіциту вітаміну D на тлі ожиріння, поєднання у хворих з ендокринопатіями дефіциту вітаміну D з ожирінням слід розцінювати як чинник ризику розвитку ПГПТ. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та ПТГ, а також підтримувати нормальну забезпеченість вітаміном D.

## ВИСНОВКИ

У кліматичних умовах України у хворих на ендокринну патологію середній рівень забезпеченості вітаміном D відповідав недостатності ( $(22,95 \pm 0,73)$  нг/мл).

Наявність ожиріння у хворих на ендокринну патологію асоціювалася зі статистично значущо нижчим забезпеченням вітаміном D та збільшенням майже у 1,5 разу частоти ожиріння у підгрупі з дефіцитом цього вітаміну ( $< 20$  нг/мл).

У хворих на ендокринну патологію поєднання ожиріння і дефіциту вітаміну D слід розглядати як чинник ризику первинного гіперпаратиреозу. Такі хворі потребують регулярного контролю рівня кальцію в крові та паратгормону, а також медикamentозної підтримки для адекватного забезпечення вітаміном D.

**Конфлікту інтересів немає.**

*Стаття в рамках НДР «Розроблення методологічних підходів до скринінгу, діагностики і менеджменту первинного гіперпаратиреозу для різних ланок системи охорони здоров'я». НАМН України 02.21 (2021—2023 рр.)*

**Участь авторів:** О. А. Гончарова — концепція, дизайн дослідження, редагування статті; В. М. Дубовик — обстеження хворих, написання статті.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Souberbielle J-C, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Annales d'Endocrinologie*. 2012;73(3):165-9. doi.org/10.1016/j.ando.2012.04.008.
2. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55:3-5. doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1.
3. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3570-9. doi: 10.1210/jc.2014-1414.
4. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2837-43. doi:10.1007/s00198-015-3199-6.
5. Sempos CT, Binkley N. 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public Health Nutr*. 2020;23(7):1153-64. doi:10.1017/S1368980019005251.
6. Lindeman BM, Pesce CE, Tsai HL, et al. Lower vitamin D levels in surgical hyperparathyroidism versus thyroid patients. *Am Surg*. 2014;80(5):505-10. PMID: 24887732 PMID: PMC4362715.
7. Liu Y, Guo S, Wu J, et al. Changes in clinical patterns of Chinese patients with primary hyperparathyroidism in the past 12 years: a single-center experience. *Endocr Connect*. 2021;10(11):1428-34. doi:10.1530/EC-21-0382.
8. Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(8):903-8. doi: 10.1093/aje/kwq005.
9. Bjerg LN, Halgreen JR, Hansen SH, Morris HA, Jørgensen NR. An evaluation of total 25-hydroxyvitamin D assay standardization: Where are we today? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:224-33. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.015.
10. Vanderwielen RP, de Groot LCPGM, van Staveten WA, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346:207-10. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91266-5.
11. Povoroznyuk V, Pankiv I. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Population of Bukovyna and Subcarpathia. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016;4(76):22-5. https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793.
12. Крикливець Л. С., Крикливець С. Ю., Латаш С. О., Медведєв О. В. Прорівні вітаміну D у вибірковій когорті хворих ревматологічного про-

- філю консультативної поліклініки Житомира. Український ревматологічний журнал. 2018;(3):72-75.
13. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Region Chernivtsi (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018 Dec;23:442-51. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. PMID: 30582861.
  14. Goncharova OA, Arkhipkina TL, Bondarenko VO, Lyubimova LP. Vitamin D status and features of the immune status in women with autoimmune thyroiditis in the postmenopausal period. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2020;1(69):51-6. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-51> (in Ukrainian).

## РЕЗЮМЕ

Установлено наявність і механізми асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і первинним гіперпаратиреозом. На рівень 25(OH)D впливають кліматичні умови та наявність ожиріння.

**Мета роботи** — встановити забезпеченість вітаміном D хворих на ендокринну патологію з урахуванням клімату України та оцінити вплив ожиріння на рівень вітаміну D і розвиток гіперкальціємії як ознаки первинного гіперпаратиреозу.

**Матеріали та методи.** У 145 хворих (28 чоловіків та 117 жінок), які перебували у клініці Інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України з приводу різної ендокринної патології, досліджено індекс маси тіла та рівень кальцію і вітаміну D у сироватці крові. Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту вітаміну D, а також гіперкальціємії у групах з ожирінням та без нього.

**Результати.** Частка хворих з ожирінням у загальній вибірці становила 33,8 %, серед чоловіків — 28,57 %, серед жінок — 35,04 % ( $p < 0,05$ ). Рівень кальцію в крові становив у середньому  $(2,39 \pm 0,02)$  ммоль/л. Гіперкальціємію діагностовано у 16,55 % пацієнтів, ожиріння — у 33,49 %. На тлі ожиріння рівень кальцію становив у середньому  $(2,42 \pm 0,02)$  ммоль/л, а в осіб з нормальною масою тіла —  $(2,38 \pm 0,02)$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Середній рівень вітаміну D у крові у загальній вибірці становив  $(22,95 \pm 0,73)$  мг/мл і був статистично значущо нижчим в осіб з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (відповідно  $(20,95 \pm 1,39)$  та  $(24,09 \pm 0,81)$  мг/мл,  $p < 0,05$ ). Аналіз розподілу хворих залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D виявив, що в когорті зі зниженою забезпеченістю вітаміном D та наявністю ожиріння кількість осіб з дефіцитом вітаміну D ( $20\text{—}29$  нг/мл) була у 1,5 разу більшою, ніж у групі без ожиріння.

**Висновки.** У кліматичних умовах України у хворих з ендокринною патологією середній рівень забез-

печеності вітаміном D відповідав його недостатності ( $(22,95 \pm 0,73)$  нг/мл). Наявність ожиріння у хворих з ендокринною патологією асоціювалася зі статистично значущо нижчою забезпеченістю вітаміном D і збільшенням у 1,5 разу кількості осіб з дефіцитом вітаміну D ( $< 20$  нг/мл). У хворих на ендокринну патологію поєднання ожиріння і дефіциту вітаміну D слід розглядати як чинник ризику первинного гіперпаратиреозу. Такі хворі потребують регулярного контролю рівня кальцію в крові та паратгормону, а також медикаментозної підтримки для адекватного забезпечення вітаміном D.

**Ключові слова:** первинний гіперпаратиреоз, ожиріння, вітамін D.

## ABSTRACT

### Associative links between obesity and vitamin D levels as a risk factor for primary hyperparathyroidism

O. A. Goncharova <sup>1,2</sup>, V. M. Dubovik <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup> Institute of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky NAMS of Ukraine, Kharkiv

To date, the fact and mechanisms of associative links between vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism have been established. In turn, the level of 25(OH)D is influenced by climatic conditions and the presence of obesity.

**Objective** — to determine the supply of vitamin D in patients with endocrine disorders living in the climate in Ukraine, and to assess the impact of obesity on vitamin D levels and the development of hypercalcemia (signs of primary hyperparathyroidism).

**Materials and methods.** Body mass index (BMI), serum levels of Ca and vitamin D were assessed in 145 patients, hospitalized in the clinic of Institute of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky NAMS of Ukraine for various endocrine pathologies. The frequency of vitamin insufficiency and vitamin D efficiency, hypercalcemia was analyzed in groups with and without obesity.

**Results.** The proportion of obese in the general group was 33.8 %, among men — 28.57 %, among women — 35.04 % ( $p < 0.05$ ). The level of Ca in the blood was  $2.39 \pm 0.02$  mmol/L, high Ca level occurred in 16.55 %, and obesity — in 49 (33.49 %) patients. Against the background of obesity, the level of Ca was  $2.42 \pm 0.02$ , and in non-obese people —  $2.38 \pm 0.02$  ( $p > 0.05$ ). Average level of vitamin D in the blood in the general group was  $22.95 \pm 0.73$  mg/ml and was probably



lower in the individuals with obesity ( $20.95 \pm 1.39$  vs.  $24.09 \pm 0.81$  mg/ml in groups without obesity,  $p < 0.05$ ). Distribution of the disease by the degree of vitamin D provision showed that in a cohort with low security vitamin D and the presence of obesity subgroup with a deficiency of vitamin D (20—29 ng/ml) was 1.5 times bigger as the similar subgroup without obesity.

**Conclusions.** In the climatic conditions of Ukraine, the average level of vitamin D in patients with endocrine pathology is within its deficiency ( $22.95 \pm 0.73$  ng/ml). The presence of obesity in patients with endocrine

pathology is associated with a probably lower supply of vitamin D, almost 1.5 times bigger the subgroup with vitamin deficiency ( $< 20$  ng/ml). The combination of obesity and vitamin D deficiency should be considered as a risk factor for primary hyperparathyroidism in patients with endocrine pathology. Such patients need regular monitoring of blood levels of calcium and parathyroid hormone, as well as medical support for adequate supply of vitamin D.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, obesity, vitamin D.

*Дата надходження до редакції 15.03.2022 р.*

*Дата рецензування 08.04.2022 р.*

*Дата підписання статті до друку 05.05.2022 р.*

# Важливість глікемічного контролю при неалкогольній жировій хворобі печінки



С. М. Ткач<sup>1,2</sup>, В. І. Паньків<sup>1</sup>, А. Е. Дорофєєв<sup>2</sup>, В. С. Юзвенко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

За поширенням неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) набула масштабу пандемії. Вражає одну з чотирьох осіб у популяції. Близько 60 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу мають НАЖХП [1—4]. Термін НАЖХП охоплює спектр уражень печінки різного ступеня тяжкості — від ізольованого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) з фіброзом або без нього [5]. Наявність НАСГ підвищує ризик прогресування фіброзу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), тому в розвинених країнах наявність НАЖХП/НАСГ є основним показанням до трансплантації печінки [6]. Вищий ступінь стеатозу, запалення і балонування гепатоцитів посилює тяжкість стеатогепатиту, що асоціюється з прогресуванням фіброзу печінки — предиктора пов'язаних з печінкою захворюваності та смертності [7, 8].

Цукровий діабет 2 типу також розглядається як чинник ризику розвитку НАЖХП/НАСГ і є важливим предиктором розвитку та прогресування фіброзу, ГЦК і зумовленої ними смертності [9—12]. З іншого боку, наявність НАЖХП призводить до розвитку ЦД 2 типу. Попри чіткий зв'язок між НАЖХП та ЦД 2 типу, мало зрозуміло, як контроль глікемії впливає на клініко-морфологічну тяжкість і пов'язаний ризик прогресування НАЖХП та НАСГ. Хоча цукрознижу-

вальні препарати використовують у лікуванні НАСГ, не з'ясовано, чи має зниження рівня глюкози терапевтичні переваги порівняно з іншими видами лікування. Крім того, вміст печінкових амінотрансфераз є нормальним у понад 70 % пацієнтів з ЦД 2 типу та гістологічно підтвердженим НАСГ, що обмежує можливість констатувати вплив зниження рівня глюкози на тяжкість НАСГ за допомогою неінвазивних сурогатних маркерів активності захворювання [13, 14]. Тому слід провести дослідження значення контролю глікемії при НАЖХП/НАСГ порівняно з контролем при ЦД.

**Мета роботи** — вивчити зв'язок між глікемічним контролем (за середнім рівнем гемоглобіну A1c) та розвитком і виразністю неалкогольної жирової хвороби печінки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України обстежено 113 пацієнтів віком від 18 до 74 років, які відповідали таким критеріям: діагноз НАЖХП/НАСГ, підтверджений за допомогою мультимодального ультразвукового дослідження (УЗД) та/або стійкого підвищення рівня трансаміназ при двох вимірюваннях та більше, принаймні одне задокументоване значення гемоглобіну

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Дорофєєв Андрій Едуардович, д. мед. н. проф. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4280-1474>; Юзвенко Віолета Сергіївна, лікар-інтерн. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

A1c (HbA1c) протягом 90 днів до встановлення клінічного діагнозу НАЖХП/НАСГ.

Критерії вилучення: поточне споживання алкоголю  $\geq 14$  порцій на тиждень для чоловіків і  $\geq 7$  порцій на тиждень для жінок, серологічні докази наявності альтернативних форм хронічних захворювань печінки (хронічний вірусний гепатит, первинний біліарний цироз, автоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Вільсона), наявність в анамнезі баріатричної хірургії. У дослідження не залучали пацієнтів з явними ознаками цирозу.

Діагноз ЦД 2 типу установлювали за такими критеріями: вміст HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  ммоль/моль), принаймні два значення глюкози натще  $\geq 7,0$  ммоль/л з інтервалом понад 6 міс, наявність діагнозу ЦД 2 типу, підтвердженого лікарем в історії хвороби, або постійне застосування цукрознижувальних засобів.

Залежно від нозології пацієнтів з НАЖХП рандомізували на дві групи: перша (n = 61) — з простим стеатозом, друга (n = 52) — з НАСГ. Контрольну групу утворено із 30 умовно здорових осіб (табл. 1).

Усім хворим проводили клініко-анамнестичне, загальноклінічне і біохімічне дослідження з визначенням показників печінкових проб та ліпідного спектру, рівня HbA1c та глюкози натще, мультимо-

дальне УЗД з визначенням стеатозу (стеатометрія) і фіброзу (еластографія) печінки (апарат Sonius «Sonoline»). Виразність стеатозу оцінювали при стеатометрії за ступенем згасання ультразвуку (S1 — S2 — S3), виразність фіброзу печінки — при еластографії за ступенем жорсткості паренхіми (F1—F4).

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 4 від 16.11.2021).

Для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середнього арифметичного значення та стандартної похибки середнього арифметичного значення) та оцінкою їх варіабельності. Статистичну обробку зазначених параметрів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ

У 58 (51,3 %) пацієнтів діагностовано ЦД 2 типу, у 62 (54,9 %) — ожиріння різного ступеня. Середній вік хворих становив  $(49,6 \pm 11,5)$  року. Серед пацієнтів переважали жінки (55,8 %; n = 63). Пацієнти з ЦД

Таблиця 1

Базова характеристика хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки/неалкогольний стеатогепатит

| Показник                                          | Група 1 (n = 61)     | Група 2 (n = 52) | Контрольна група (n = 30) |
|---------------------------------------------------|----------------------|------------------|---------------------------|
| Жінки/чоловіки                                    | 33/28                | 30/22            | 15/15                     |
| Середній вік, роки                                | $50,1 \pm 12,1$      | $49,4 \pm 11,4$  | $38,1 \pm 13,2$           |
| ЦД 2 типу                                         | 30 (49,2 %)          | 28 (53,8 %)      | —                         |
| Ожиріння                                          | 32 (52,5 %)          | 30 (57,7 %)      | —                         |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>               | $30,9 \pm 2,8$       | $33,5 \pm 2,9$   | $25,1 \pm 2,8$            |
| Аланінамінотрансфераза, ммоль/л                   | $38,0 \pm 0,40^*$    | $72,6 \pm 0,60$  | $32,6 \pm 0,38$           |
| Аспартатамінотрансфераза, ммоль/л                 | $36,1 \pm 0,40^*$    | $63,1 \pm 0,70$  | $35,2 \pm 0,72$           |
| Лужна фосфатаза, ммоль/л                          | $72,2 \pm 8,4^{*#}$  | $102,4 \pm 10,4$ | $52,2 \pm 4,8$            |
| Загальний холестерин, ммоль/л                     | $5,8 \pm 0,4$        | $6,5 \pm 0,6$    | $5,2 \pm 0,4$             |
| HbA1c, %                                          | $6,5 \pm 0,4^{*#}$   | $8,5 \pm 0,6$    | $5,1 \pm 0,4$             |
| Тригліцериди, ммоль/л                             | $3,2 \pm 0,21^{\#}$  | $3,5 \pm 0,3$    | $2,5 \pm 0,26$            |
| Краніокаудальний розмір правої частки печінки, см | $15,2 \pm 1,4$       | $16,8 \pm 1,6$   | $13,1 \pm 1,1$            |
| Виразність стеатозу, ум. од.                      | $1,88 \pm 0,18^{\#}$ | $2,0 \pm 0,21$   | $1,28 \pm 0,22$           |
| Жорсткість печінки, кПа                           | $6,2 \pm 0,6^*$      | $8,3 \pm 0,7$    | $5,8 \pm 0,9$             |

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо групи 2 ( $p < 0,01$ ).

# Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ( $p < 0,01$ ).



були старші за осіб без ЦД 2 типу (53,4 та 44,2 року) і також частіше були жінками (63,5 та 48,0 %,  $p < 0,01$ ). У 61 (54 %) хворого діагностовано простий стеатоз печінки, у 52 (46 %) — стеатогепатит з фіброзом печінки або без нього. Фіброз печінки I—II стадії (F1—F2) зареєстрували у 30 (57,7 %) хворих на НАСГ, фіброз F3—F4 — у 10 (19,2 %). Постійно отримували метформін 38 (65,5 %) хворих на ЦД 2 типу.

Медіана вмісту HbA1c у загальній вибірці до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ становила 6,0 % (42 ммоль/моль), а у хворих на ЦД 2 типу — 6,9 % (52 ммоль/моль). Порівняно з особами без ЦД у хворих на ЦД 2 типу була вищою медіана індексу маси тіла (30,3 і 33,1 кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ), рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) (57,8 і 88,2 ммоль/л,  $p < 0,01$ ), лужної фосфатази (ЛФ) (39,7 та 57,2 ммоль/л,  $p < 0,01$ ) і тригліцеридів (3,3 та 2,6 ммоль/л,  $p < 0,01$ ).

Залежно від середнього рівня HbA1c до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ виділено три підгрупи — з добрим, помірним та поганим глікемічним контролем (середні значення HbA1c становили відповідно 6,5, 7,6 і 10,0 %; табл. 2).

У більшості хворих зі встановленим НАСГ (40 (76,9 %)) попередній глікемічний контроль, визначений за рівнем HbA1c, був помірним або поганим. Серед пацієнтів з добрим глікемічним контролем у 62,3 % виявлено простий стеатоз, а НАСГ за клініко-біохімічними критеріями не підтверджувався. Показники АЛТ, ЛФ і тригліцеридів у хворих з добрим глікемічним контролем не перевищували

нормальних значень, тоді як у пацієнтів з помірним та поганим глікемічним контролем діагностовано цитолітичний синдром на підставі статистично значущого підвищення рівня трансаміназ понад норму.

Фіброз печінки (F1-F4) визначено у 8 (20 %) хворих з добрим глікемічним контролем, тоді як при помірному та поганому глікемічному контролі — у більшості пацієнтів (32 (80 %),  $p < 0,001$ ). Виразний фіброз печінки (F3—F4) діагностували лише у хворих із помірним та поганим глікемічним контролем. Більшість випадків фіброзу печінки (55 %) відзначено при помірному (рівень HbA1c не перевищував 7,6 %), а не при поганому глікемічному контролі (10 %). Таким чином, наявність ЦД, а також помірний або поганий глікемічний контроль були пов'язані з найвищими шансами підвищення рівня АЛТ, ЛФ і тригліцеридів, розвитку НАСГ та фіброзу печінки, а також зі збільшенням тяжкості фіброзу.

## ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що контроль глікемії, який передував діагнозу НАЖХП/НАСГ, так само, як і рівень HbA1c, був лінійно пов'язаний з ризиком розвитку НАСГ, фіброзом печінки і тяжкістю фіброзу. Хворі з недостатнім контролем глікемії мали вищі шанси збільшення виразності цитолітичного синдрому та розвитку фіброзу печінки, ніж особи з добрим контролем. Здатність розрізняти зв'язок між поганим і добрим/недостатнім глікемічним контролем та ймовірністю тяжкого ураження печінки була обме-

Таблиця 2

Виразність неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від глікемічного контролю на момент встановлення діагнозу

| Показник                | Глікемічний контроль     |                   |                  |
|-------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
|                         | Добрий (n = 42)          | Помірний (n = 45) | Поганий (n = 26) |
| Група 1 (n = 61)        | 38 (62,3 %)              | 20 (32,8 %)       | 3 (4,9 %)        |
| Група 2 (n = 52)        | 12 (23,1 %)*             | 30 (57,7 %)*      | 10 (19,2 %)*     |
| Фіброз печінки (n = 40) | 8 (20,0 %) <sup>#</sup>  | 22 (55,0 %)       | 10 (25,0 %)      |
| F1 (n = 16)             | 6 (37,5 %) <sup>#</sup>  | 8 (50,0 %)        | 2 (12,5 %)       |
| F2 (n = 14)             | 2 (14,3 %) <sup>#</sup>  | 8 (57,1 %)        | 4 (28,6 %)       |
| F3 (n = 8)              | 0                        | 6 (75,0 %)        | 2 (25,0 %)       |
| F4 (n = 2)              | 0                        | 0                 | 2 (100,0 %)      |
| АЛТ, ммоль/л            | 38,3 ± 0,42 <sup>#</sup> | 68,6 ± 0,62       | 72,4 ± 0,48      |
| ЛФ, ммоль/л             | 50,2 ± 5,8 <sup>#</sup>  | 78,2 ± 7,4        | 104,8 ± 10,8     |
| Тригліцериди, ммоль/л   | 2,7 ± 0,2 <sup>#</sup>   | 3,5 ± 0,3         | 3,7 ± 0,3        |

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо групи 1 ( $p < 0,01$ ).

<sup>#</sup> Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з помірним та поганим глікемічним контролем ( $p < 0,01$ ).

жена невеликим розміром вибірки і відсутністю морфологічної верифікації НАСГ та фіброзу, хоча це питання має важливе значення і має бути дослідженим у майбутніх дослідженнях [7, 15]. Тому сильна асоціація глікемічного контролю як зі ступенем тяжкості НАСГ, так і зі стадією фіброзу, підтверджує дані про те, що ЦД 2 типу є важливим предиктором прогресування НАЖХП/НАСГ.

Результати низки досліджень вказують на посилення тяжкості фіброзу за наявності ЦД 2 типу, а вплив HbA1c щодо фіброзу остаточно не з'ясовано [16—19]. Нещодавнє епідеміологічне дослідження K. Tanaka і співавт. показало, що глікемічний контроль був пов'язаний із виразним фіброзом (визначеним лабораторно за індексом FIB-4) до рівня HbA1c  $\leq 7,9\%$  [21]. Про подібну знахідку також повідомили в іншому дослідженні, де використовували оцінку виразності фіброзу при НАЖХП, але там HbA1c був лише предиктором фіброзу печінки у пацієнтів з HbA1c  $< 6,5\%$  [20].

За нашими даними, більшість випадків фіброзу печінки (55%) спостерігали при помірному (рівень HbA1c  $< 7,6\%$ ), а не при поганому глікемічному контролі (25%). Проте, як зазначено в літературі, асоціація між вмістом HbA1c та ймовірністю НАСГ, а також тяжкістю НАСГ була значно слабшою при рівні HbA1c  $< 6,5\%$  (верхня межа норми). Причина цієї невідповідності, особливо між виразністю цитолітичного синдрому і фіброзом, не зрозуміла. Одним з можливих пояснень є феномен «вигорання НАСГ», при якому пацієнти втрачають характерні ознаки НАСГ зі збільшенням тяжкості фіброзу [22, 23]. Можливою причиною відсутності лінійності зв'язку між стеатозом і цитолітичним синдромом при рівні HbA1c  $> 7,6\%$  є частіше використання цукрознижувальних препаратів пацієнтами з більшим підвищенням HbA1c. З огляду на те, що стеатоз і тяжкість фіброзу печінки були лінійно пов'язані з глікемічним контролем до рівня HbA1c 7,0% (але не вище), за отриманими нами даними можна припустити, що у пацієнтів з переддіабетом і легким або добре контрольованим ЦД 2 типу (HbA1c  $< 7,0\%$ ) заходи, спрямовані на поліпшення контролю глікемії та резистентності до інсуліну, дають змогу запобігти прогресуванню до тяжкої НАЖХП [24]. Існує декілька схем фармакотерапії, які демонструють, що нижчий рівень глюкози в крові ефективний щодо досягнення такої кінцевої точки, як розрішення НАСГ [25—28].

У невеликій кількості досліджень намагалися вивчити вплив HbA1c на гістологічні компоненти

НАСГ, крім фіброзу. H. Hamaguchi і співавт. при обстеженні 39 пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ виявили, що зміни показника HbA1c асоціювалися з прогресуванням фіброзу, але не запалення печінки [16]. Подальші проспективні великі популяційні дослідження рівня HbA1c у поєднанні з даними гістології печінки поліпшать наше розуміння того, як контроль глікемії впливає на природний перебіг і прогресування НАЖХП [29].

Попередні дослідження, так само, як і наше дослідження, оцінювали асоціацію глікемічного контролю та особливості НАЖХП за допомогою неінвазивних підходів (лабораторні системи підрахунку балів та/або методи візуалізації для визначення активності захворювання). Так, у нещодавньому дослідженні B. Wang і співавт. [30] за допомогою УЗД установили, що показники глікемії пов'язані як з розвитком, так і з регресом НАЖХП. Через відсутність гістологічних даних не вдалося зробити висновку щодо впливу контролю глікемії на тяжкість некрозапалення або фіброзу [5].

Американська діабетична асоціація у 2019 р. вперше рекомендувала застосовувати лабораторні дані та візуалізаційні дослідження для ідентифікації і стратифікації ризику НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 типу [31]. Має важливе значення розуміння того, як контроль глікемії за допомогою визначення рівня HbA1c впливає на ризик НАСГ і фіброзу печінки. Дослідження продемонстрували, що шанси збільшення стадії фіброзу підвищуються на 15% при збільшенні рівня HbA1c на кожний відсоток. Крім того, встановлено, що ймовірність розвитку виразного (порівняно з легким) фіброзу у 4,5 рази вище у пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем порівняно з добрим контролем [32].

Таким чином, рівень HbA1c можна розглядати як потенційний модифікуючий чинник ризику прогресування НАЖХП/НАСГ. Ми підтримуємо гіпотезу, що ЦД 2 типу і НАЖХП є наслідками тривалої тканинної та печінкової інсулінорезистентності, і що, ймовірно, субклінічна НАЖХП у більшості випадків передуює розвитку ЦД 2 типу [33].

Отже, клініцисти мають зважувати ризики та переваги зменшення вмісту HbA1c і досягнення його цільового рівня у пацієнтів, щоб переконатися, що це не завдасть шкоди (наприклад, внаслідок гіпоглікемії). Слід провести подовжені дослідження складної взаємодії між впливом глюкози та інсулінорезистентності та розвитком НАЖХП/НАСГ, а також розробити відповідні методи профілактики і лікування.

## ВИСНОВКИ

Проведене дослідження апіорі розглядало ефект тривалого глікемічного контролю за розвитком та прогресуванням НАЖХП/НАСГ. Установлено, що глікемічний контроль до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ пов'язаний з тяжкістю НАСГ і фіброзу печінки.

Дослідження розширило уявлення про взаємозв'язок між глікемічним контролем і розвитком НАСГ та фіброзу печінки.

Подальші дослідження в цьому напрямі матимуть важливе значення в клінічній практиці як при консультуванні пацієнтів з високим ризиком НАСГ, так і при індивідуалізації цільових показників глікемії.

### Конфлікту інтересів немає.

Роботу виконано в рамках НДР «Оптимізація профілактики, діагностики і лікування цукрового діабету на тлі коморбідної патології із врахуванням впливу дефіциту йоду та вітаміну D». Номер державної реєстрації: № ДР 0120U000218.

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

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-30.e1; quiz e60. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
3. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8179. doi: 10.1097/MD.00000000000008179.
4. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1017-25. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.012.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):580-9.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
7. Kakisaka K, Suzuki Y, Fujiwara Y, et al. Evaluation of ballooned hepatocytes as a risk factor for future progression of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(12):1285-91. doi: 10.1007/s00535-018-1468-9.
8. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, Tsyryuk O, Kobylak N. Obeticholic acid: a new era in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):104. doi: 10.3390/ph11040104.
9. Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e95485. doi: 10.1371/journal.pone.0095485.
10. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2012;130(7):1639-48. doi: 10.1002/ijc.26165.
11. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):765-81. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.005.
12. Yefimenko T, Mykytyuk M. Non-alcoholic fatty liver disease: time for changes. *International Journal of Endocrinology (In Ukraine)*. 2021;(4):334-45. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350>.
13. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8. doi: 10.1210/jc.2015-1966.
14. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95. doi: 10.1002/hep.20466.
15. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59(3):550-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
16. Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, et al. Histological course of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):284-6. doi: 10.2337/dc09-0148.
17. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, et al.; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2014;49(11):1477-84. doi: 10.1007/s00535-013-0911-1.
18. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015;62(5):1148-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
19. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, et al.; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913-24. doi: 10.1002/hep.23784.
20. Yu C, Wang L, Xue H, Lin H, Li Y, Chan SO. Association of glycated hemoglobin with the risk of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients without diabetes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1):58-66. doi: 10.1016/j.clinre.2018.08.007.



21. Tanaka K, Takahashi H, Hyogo H, et al. Epidemiological survey of hemoglobin A1c and liver fibrosis in a general population with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2019;49(3):296-303. doi: 10.1111/hepr.13282.
22. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020;323(12):1175-83. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
23. Ranjbar G, Mikhailidis DP, Sahebkar A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box! *Metabolism.* 2019;101:154001. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154001.
24. Pankiv V. Pioglitazone: Thoughts about Reality and Prospects for Use. *International Journal of Endocrinology (In Ukraine).* 2012;1(41):69-73. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.0.1.41.2012.176813>.
25. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
26. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
27. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
28. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD—Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology.* 2009;49(3):809-20. doi: 10.1002/hep.22724.
29. Tkach S, Cheverda T. Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2016;1(53):60-71. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75839](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839) (in Ukrainian).
30. Wang B, Li M, Zhao Z, et al. Glycemic measures and development and resolution of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):dgaa112. doi: 10.1210/clinem/dgaa112.
31. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S37-S47. doi: 10.2337/dc20-S004. PMID: 31862747.
32. Alexopoulos AS, Crowley MJ, Wang Y, et al. Glycemic control predicts severity of hepatocyte ballooning and hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2021;74(3):1220-33. doi: 10.1002/hep.31806.
33. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2019;70(2):711-24. doi: 10.1002/hep.30429.

## РЕЗЮМЕ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр уражень печінки різного ступеня тяжкості — від ізольованого стеатозу до неалкоголь-

ного стеатогепатиту (НАСГ) з фіброзом або без нього, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. За поширенням НАЖХП набула масштабу пандемії. Її діагностують у близько 25 % світової популяції. Близько 60 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу мають НАЖХП. Цукровий діабет 2 типу також розглядають як чинник ризику розвитку НАЖХП/НАСГ. Він є важливим предиктором розвитку та прогресування фіброзу, гепатоцелюлярної карциноми та пов'язаної з ними смертності. Попри чіткий зв'язок між НАЖХП та ЦД 2 типу, мало зрозуміло, як контроль глікемії впливає на тяжкість і пов'язаний ризик прогресування НАЖХП і НАСГ.

**Мета роботи** — вивчити зв'язок між глікемічним контролем (за середнім рівнем гемоглобіну A1c (HbA1c)) та розвитком і виразністю неалкогольної жирової хвороби печінки та фіброзу печінки.

**Матеріали та методи.** Обстежено 113 пацієнтів, які відповідали наступним критеріям: вік  $\geq 18$  років, діагноз НАЖХП/НАСГ, підтверджений за допомогою мультимодального ультразвукового дослідження (УЗД) та/або стійкого підвищення рівня трансаміназ при двох вимірюваннях та більше, принаймні одне задокументоване значення HbA1c протягом 90 днів до встановлення клінічного діагнозу НАЖХП/НАСГ. Усім хворим проведено клініко-анамнестичне, загальноклінічне та біохімічне дослідження з визначенням показників печінкових проб і ліпідного спектру, рівня HbA1c та глюкози натще, мультимодальне УЗД з визначенням стеатозу (стеатометрія) і фіброзу (еластографія) печінки. Залежно від середнього рівня HbA1c до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ виділено три підгрупи — з добрим, помірним та поганим глікемічним контролем (середні значення HbA1c становили відповідно 6,5, 7,6 і 10,0 %).

**Результати.** У більшості хворих зі встановленим НАСГ (76,9 %) попередній глікемічний контроль був помірним (57,7 %) або поганим (19,2 %). У більшості хворих (62,3 %) з добрим глікемічним контролем визначено простий стеатоз, а НАСГ за клініко-біохімічними критеріями не підтверджувався. Показники аланінамінотрансферази, лужної фосфатази і тригліцеридів у хворих з добрим глікемічним контролем не перевищували нормальних значень. Фіброз печінки (F1—F4) зареєстровано у 20 % пацієнтів з добрим глікемічним контролем, тоді як при помірному та поганому глікемічному контролі — у більшості хворих (80 %,  $p < 0,001$ ). Виразний фіброз печінки (F3—F4) діагностували лише у хворих із помірним та поганим глікемічним контролем.

**Висновки.** Поганий глікемічний контроль, визначений за рівнем HbA1c, можна розглядати як потенційний модифікуючий чинник ризику прогресування НАЖХП/НАСГ.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, фіброз печінки, глікемічний контроль, глікований гемоглобін.

## ABSTRACT

### The importance of glycemic control in non-alcoholic fatty liver disease

**S. M. Tkach**<sup>1,2</sup>, **V. I. Pankiv**<sup>1</sup>,  
**A. E. Dorofeev**<sup>2</sup>, **V. S. Yuzvenko**<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Background.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) covers a range of liver lesions of various severity, from isolated steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with or without fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD has reached the scale of a pandemic that affects approximately 25 % of the world's population and approximately 60 % of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) worldwide. Diabetes mellitus is also considered a risk factor for the development of NAFLD/NASH and is a strong predictor of the development and progression of fibrosis, HCC and associated mortality. Despite a clear link between NAFLD and DM2, it is still unclear how glycemic control affects the severity and associated risk of progression of NAFLD and NASH.

**The aim** of the study. To investigate the relationship between glycemic control (using the mean hemoglobin A1c [HbA1c] levels) and development and severity of NAFLD and hepatic fibrosis.

**Materials and methods.** Investigations involved 113 patients who met the following criteria: age  $\geq 18$  years, diagnosis of NAFLD/NASH, confirmed by multimodal ultrasound and/or sustained increase in transaminases, and at least one documented value of HbA1c within 90 days before the clinical diagnosis of NAFLD/NASH. All patients underwent clinical and anamnestic, general clinical, biochemical studies to determine liver functional tests and lipid spectrum, HbA1c and fasting glucose, multimodal ultrasound to determine steatosis (steatometry) and liver fibrosis (elastography). Depending on the average level of HbA1c before the diagnosis of NAFLD/NASH, 3 subgroups of patients were identified — with good, moderate and poor glycemic control (average HbA1c values were 6.5 %, 7.6 % and 10.0 %, respectively).

**Results.** In the majority of patients (76.9 %) with established NASH, the previous glycemic control determined by the level of HbA1c was moderate (57.7 %) or poor (19.2 %). In contrast, in most patients (62.3 %) with good glycemic control, simple steatosis was detected, and NASH was not confirmed by clinical and biochemical criteria. Relevant data were obtained for elevated levels of ALA and alkaline phosphatase, as well as triglycerides, which in patients with good glycemic control did not exceed normal values. Liver fibrosis (F1—F4) was detected in only 20 % with good glycemic control, while in moderate and poor glycemic control it was detected in most patients (80 %;  $p < 0.001$ ). In addition, advanced liver fibrosis (F3—F4) was diagnosed only in patients with moderate and poor glycemic control.

**Conclusions.** Poor glycemic control as determined by HbA1c can be considered as a potential modifier of the risk of progression of NAFLD/NASH.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, glycemic control, HbA1c.

Дата надходження до редакції 11.04.2022 р.

Дата рецензування 03.05.2022 р.

Дата підписання статті до друку 10.05.2022 р.



# Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



Удосконалена формула<sup>1,2,3</sup>



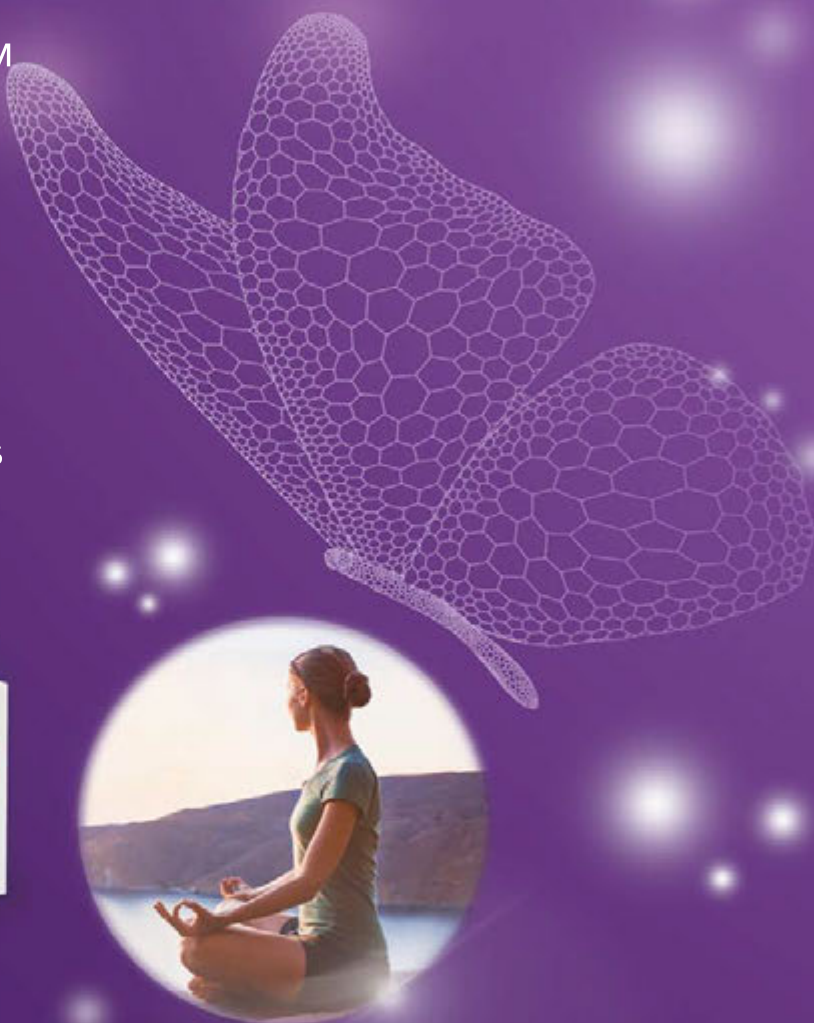
Відповідність сучасним<sup>1,2,3</sup>  
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка  
з 6 дозувань<sup>4</sup>



Інноваційна система  
захисту від фальсифікації<sup>5</sup>



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

UA-EUT-00008



# Тирозол®

Тіамазол



## Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки<sup>1\*</sup>
- Дозволений для застосування:<sup>1</sup>
  - 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 H03BB02. 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-IM-052020-007  
RUS-CIS/THYR/0520/0004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

MERCK

acino



УДК 618.14-018.73:577.175.6]-053.81/85  
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-29>

# Вплив андрогенного дефіциту на структуру ендометрію у жінок репродуктивного віку



Л. В. Дем'яненко, Л. М. Семенюк,  
Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

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

Важко переоцінити значення андрогенів в організмі жінки, оскільки концентрація загального тестостерону в крові жінок перевищує концентрацію естрогенів майже в 10 разів [1, 2]. Щоб забезпечити повноцінні фізіологічні ефекти в яєчниках, ендометрії, піхві, молочних залозах, кістках, центральній нервовій системі (ЦНС) та інших органах необхідна врегульована взаємодія всіх стероїдних гормонів, тому навіть незначні порушення в метаболізмі та продукції андрогенів негативно вплинуть як на репродуктивну та сексуальну сфери, так і на якість життя жінки загалом [3]. Наявність рецепторів до андрогенів у різних клітинах організму, зокрема в мозку та жировій тканині, свідчить про важливість цих стероїдів для організму жінки [4]. Недостатність андрогенів в організмі жінки клінічно виявляється як сексуальними дисфункціями, так і репродуктивними порушеннями, когнітивними розладами, метаболічним синдромом, дизуричними явищами [5, 6]. Крім того, недостатність статевих гормонів призводить до зменшення кровопостачання органів малого таза [7] через появу та прогресування атеросклерозу в судинах таза і, як наслідок, — до погіршення оксигенації та трофіки в репродуктивних органах жінки і формування явищ застійної венозної недостатності.

Чітких критеріїв дефіциту андрогенів немає. Тривають дослідження щодо визначення клінічних та

біохімічних маркерів встановлення діагнозу андрогенового дефіциту у жінок [8]. У практичних рекомендаціях Асоціації ендокринологів (2014) зазначено, що при плануванні терапії андрогенами у жінки слід визначити початковий рівень тестостерону, контрольні дослідження провести через 3—6 тиж після початку лікування, потім — один раз на півроку. Для терапії використовують лише нетаблетовані форми, дозволені для застосування у жінок (пластир, гель, крем). Лікування препаратами андрогенів, створених для чоловіків, не рекомендоване [9].

**Мета роботи** — виявити особливості гістологічної структури ендометрію у жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенізмом та оптимізувати терапевтичну тактику на прекоцептивному етапі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з 2018 до 2020 р. відповідно до алгоритму оцінки та лікування гіпоактивного розладу статевого потягу (HSDD), розробленого Міжнародним товариством з вивчення сексуального здоров'я жінок (ISSWSH).

Біохімічно верифікований гіпоандрогенізм у поєднанні з гіпоактивними сексуальними розладами виявлено у 156 пацієнток, 48 із них скаржилися на первин-

Дем'яненко Леся Володимирівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу репродуктивної медицини та хірургії; Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. E-mail: [semeniukludmyla1@gmail.com](mailto:semeniukludmyla1@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7354-7061>; Юзвенко Тетяна Юрівна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії

не безпліддя. Особливістю менструальної функції у цієї групи обстежених були мізерні кров'янисті виділення під час місячних при збереженому регулярному циклі, та періодичні міжменструальні кров'янисті виділення. При сонографічному обстеженні виявлено гіпоплазію ендометрію та порушення кровотоку за доплерометричними показниками в перiovуляторний період [10].

У 9 жінок зазначені структурні особливості ендометрію поєднувалися з ультразвуковими ознаками хронічного ендометриту. Ультразвукове дослідження проводили за допомогою апарата Toshiba Nomio XG (Японія) і діагностичної ультразвукової системи Resona 7.

Оскільки ендометрій є головною структурою для успішності ранніх етапів гестації для персоналізації лікарської тактики всім пацієнткам виконано аспіраційну біопсію ендометрію на 7—10-й день менструального циклу та імуногістохімічне дослідження на наявність CD138 [11] для заперечення хронічного ендометриту.

За результатами першого етапу з дослідження вилучено 9 пацієнок із діагнозом «хронічний ендометрит», яким проведено відповідне лікування.

Подальший дизайн дослідження: визначення особливостей рецепторного тла ендометрію жінок із гіпоандрогенізмом без супутнього хронічного ендометриту (39 пацієнок).

Імуногістологічне дослідження проводили з використанням первинних антитіл до естрогенів, прогестерону і андрогенів за допомогою системи візуалізації En Vision з діамінобензидином. Використовували мікроскоп «Olympus BX 51», цифрову камеру «Olympus C 5050 Z» та програмне забезпечення «Olympus DP-Soft» [12]. Інтерпретація результатів імуногістохімічних реакцій: 0 — відсутність реакції, «+» — незначна реакція у невеликій кількості клітин епітелію та стромі, «++» — слабка або помірна реакція у значній кількості клітин або виразна реакція менше ніж у четвертій частині поля зору, «+++» — виразна реакція більш ніж у четвертій частині поля зору.

Аналіз результатів імуногістохімічного обстеження виявив у 24 пацієнок високий рівень експресії рецепторів до андрогенів (++++) (рис. 1), у решти — низький (+). Експресія рецепторів до естрогенів і прогестерону в обох групах була середньою (++) та не відрізнялася (рис. 2, 3).

Таким чином, у жінок із безпліддям, гіпоандрогенізмом та гіпоплазованим ендометрієм виявлено різне рецепторне тло внутрішньої оболонки матки, що потребувало різних методів терапії.

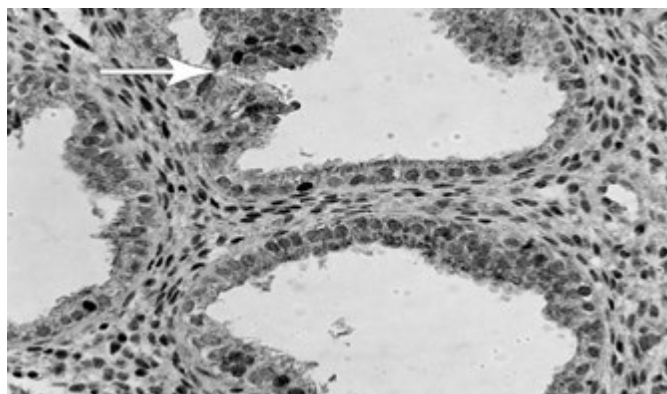


Рис. 1. Пацієнтка У., 34 роки. Експресія андрогенових рецепторів у залозах і стромі ендометрію (вказано стрілкою). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра.  $\times 400$

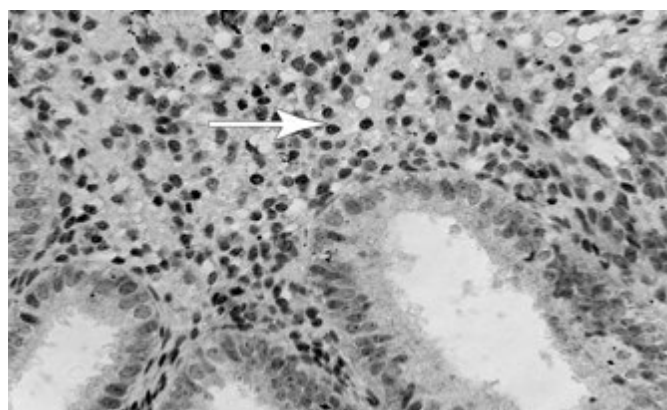


Рис. 2. Пацієнтка Ш., 39 років. Позитивна реакція на естрогенові рецептори в стромі та залозах ендометрію (вказано стрілкою). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра.  $\times 400$

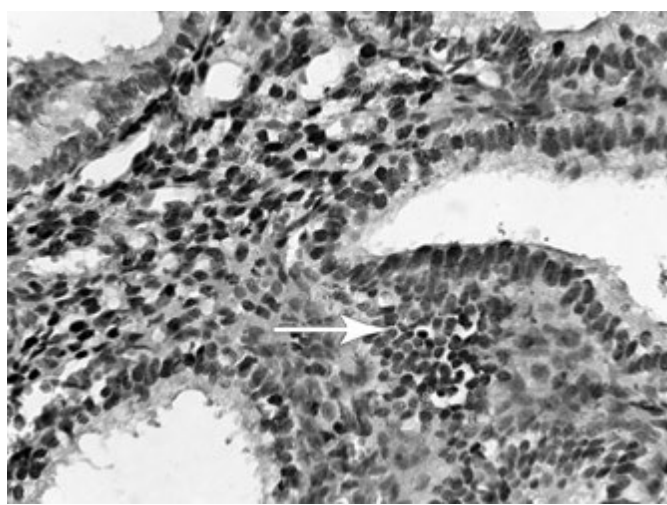
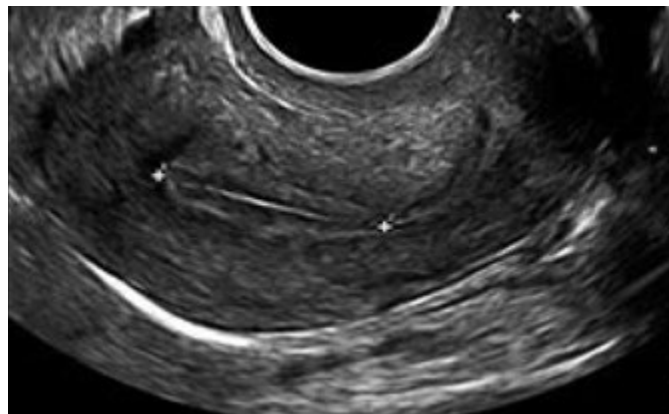


Рис. 3. Пацієнтка М., 42 роки. Експресія прогестеронових рецепторів у залозах і стромі ендометрію (вказано стрілкою). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра.  $\times 400$



**Рис. 4.** Пацієнтка Д., 31 рік (до лікування). Гіпоплазія ендометрію на тлі андрогенного дефіциту, періовуляторний період



**Рис. 5.** Пацієнтка В., 35 років. Недостатність андрогенів (через 3 міс після лікування). Нормальний тришаровий ендометрій

Відповідно до мети на прегравідарному етапі пацієнток розподілили на дві групи терапевтичного втручання: 24 — із високим рівнем експресії рецепторів до андрогенів (перша група) та 15 — із низьким рівнем (друга група).

Обидві групи отримували естрадіолу валерат у дозі 1 г/добу в безперервному режимі та 200 мг мікронізованого прогестерону з 16-го до 25-го дня менструального циклу протягом трьох менструальних циклів.

Жінки у першій групі додатково отримували дегідроепіандростерон у вигляді спрею сублінгвально в дозі 25 мг/добу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під час контрольних візитів через 1 і 3 міс лікування пацієнтки обох груп відзначали збільшення рясності менструацій та відсутність міжменструальних кровотеч.

При порівнянні показників за алгоритмом оцінки HSDD виявлено збільшення частоти статевих контактів після терапії на  $(80 \pm 12) \%$  у першій групі та на  $(12 \pm 3) \%$  — у другій. Поліпшення якості статевого життя при суб'єктивній оцінці під час анкетування відзначили відповідно 100,0 і 33,3 % пацієнток.

Сонографічний контроль структури ендометрію жінок першої групи засвідчив нормалізацію товщини і структури через 1 міс після призначення етіологічного та патогенетичного лікування і через 1 та 3 міс після його припинення (рис. 4, 5). Відзначено позитивні зміни ендометрію жінок другої групи під час лікування (контроль через 1 та 3 міс терапії) та відсутність цих ефектів після припинення гормо-

нальної терапії з відновленням міжменструальної кровотечі.

Зареєстровано настання та прогресування гестації завдяки проведеному лікуванню у 7 (29 %) жінок з першої групи, які були спрямовані в жіночі консультації для подальшого спостереження.

Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів [13], які свідчать про необхідність терапії гіпоплазії ендометрію залежно від рецепторного апарату. Позитивну роль дотації андрогенів на структуру ендометрію відзначили також дослідники проблеми подолання безпліддя у жінок з ознаками гіпоплазії ендометрію та гіпоандрогенізмом [14]. Результати проведеного дослідження відповідають рекомендаціям Асоціації ендокринологів з безпечності застосування нетаблетованих форм препаратів андрогенів щодо поліпшення стероїдного профілю жінок зі зниженим рівнем андрогенів [15, 16].

## ВИСНОВКИ

Оптимізація гравідарної трансформації ендометрію жінок із біохімічно діагностованою гіпоандрогенією та безпліддям потребує вивчення рецепторного потенціалу ендометрію.

Установлення при імуногістохімічному дослідженні ендометрію високого рівня експресії андрогенових рецепторів є показанням до використання спреїних форм дегідроепіандростендіолу під час прегравідарної підготовки.

Поєднання естроген-гестагенової терапії і андрогенів позитивно впливає на гестаційний потенціал ендометрію у жінок репродуктивного віку з недостатністю андрогенів.



**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** Л. В. Дем'яненко — збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Л. М. Семеник — концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Т. Ю. Юзвенко — концепція дослідження, критичний огляд статті; Л. С. Чернуха — збір даних, написання статті.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hammes SR, Levin ER. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest*. 2019;129(5):1818-26. doi: 10.1172/JCI125755.
2. Palacios S. Androgens and female sexual function. *Maturitas*. 2007;57(1):61-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.02.014.
3. Brzozowska M, Lewiński A. Changes of androgens levels in menopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(4):151-4. doi: 10.5114/pm.2020.101941.
4. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod. Update*. 2012;18(2):127-45. doi: 10.1093/humupd/dmr051.
5. Davey DA. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Womens Health*. 2012;18(2):127-45. doi: 10.1093/humupd/dmr051.
6. Bitzer J. Orgasm — a psychophysiology-based approach to hormonal and non-hormonal medical strategies to manage orgasmic disorders in women. *European Gynecology and Obstetrics*. 2020;2(1):10-5.
7. Shifren JL, Davis SR. Androgens in postmenopausal women: a review. *Menopause*. 2017;24(8):970-9. doi: 10.1097/GME.0000000000000903.
8. Maia H, Casoy J, Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol. Endocrin.* 2009;25(1):12-20. doi:10.1080/09513590802360744.
9. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3489-510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.
10. Abinader R, Warsof SL. Benefits and pitfalls of ultrasound in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(2):367-78. doi: 10.1016/j.ogc.2019.01.011. PMID: 31056137.
11. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. *Current insights and future directions*. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. doi: 10.5114/pm.2020.97863.
12. Chermak II, Chermak VI, Zakordonets RM, Oboghene OS, Senchuk AY. New approaches to the treatment of endometrial pathology in patients with extragenital diseases. *Biomedical Update*. 2021;2:22-7. <https://doi.org/10.52739/bio-up.2.2021.22-27>.
13. Neykova K, Tosto V, Giardina I, Tsiabova V, Vakrilov G. Endometrial receptivity and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-15. doi: 10.1080/14767058.2020.1787977.
14. Guo H, Wang Y, Chen Q, Chai W, Lv Q, Kuang Y. Effect of natural cycle endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in patients

with advanced endometriosis. *Med Sci Monit*. 2016;22:4596-603. doi: 10.12659/msm.898044.

15. Davis SR. Androgen therapy in women, beyond libido. *Climacteric*. 2013;16 Suppl 1:18-24. doi: 10.3109/13697137.2013.801736.
16. Marko KI, Simon JA. Androgen therapy for women after menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101592. doi: 10.1016/j.beem.2021.101592.

## РЕЗЮМЕ

**Мета роботи** — виявити особливості гістологічної структури ендометрію у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та оптимізувати терапевтичну тактику на прекоцептивному етапі.

**Матеріали та методи.** Під час обстеження пацієнток з дефіцитом андрогенів виявлено 48 жінок з гіоплазією ендометрію за ультразвуковими маркерами. Після обстеження на CD 138 і виявлення хронічного ендометриту з дослідження вилучено 9 пацієнток. Проведено імуногістохімічне дослідження на експресію рецепторів до естрогенів, прогестерону і андрогенів. За його результатами пацієнток розподілили на дві групи: перша група (n = 24) з високим рівнем експресії рецепторів до андрогенів, друга група (n = 15) з низьким рівнем. Обом групам проведено гормональну терапію протягом 3 міс: естрадіолу валерат у дозі 1 г/добу в безперервному режимі та 200 мг мікронізованого прогестерону з 16-го до 25-го дня менструального циклу. Пацієнтки першої групи отримували додатково дегідроепіандростерон у дозі 25 мг/добу безперервно у вигляді спрею сублінгвального.

**Результати.** За даними ультразвукового дослідження в першій групі ендометрій відповідав нормальним показникам як під час лікування, так і через 1 та 3 міс після припинення лікування. Ендометрій жінок другої групи демонстрував позитивні зміни під час лікування (контроль через 1 та 3 міс терапії) і відсутність цих ефектів після припинення гормональної терапії, що збігалось з відновленням міжменструальної кровотечі.

**Висновки.** Оптимізація гравідарної трансформації ендометрію жінок із біохімічно діагностованою гіпоандрогенією та безпліддям потребує вивчення рецепторного потенціалу ендометрію. Установлення при імуногістохімічному дослідженні ендометрію високого рівня експресії андрогенових рецепторів є показанням до використання спреїних форм дегідроепіандростендіолу під час прегравідарної підготовки. Поєднання естроген-гестагенової терапії і андрогенів позитивно впливає на гестаційний

потенціал ендометрію у жінок репродуктивного віку з недостатністю андрогенів.

**Ключові слова:** гіпоплазія ендометрію, андрогенний дефіцит у жінок, репродуктивний вік.

## ABSTRACT

### Effects of androgen deficiency on the structure of endometrium in women of reproductive age

**L. V. Demyanenko, L. M. Semenyuk,  
T. Y. 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 identify the features of the histological structure of the endometrium in women of reproductive age with hypoandrogenism, to optimize therapeutic tactics at the preconceptive stage.

**Materials and methods.** Examination of patients with androgen deficiency revealed 48 patients with endometrial hypoplasia by ultrasound markers. After examination on CD 138 and detection of chronic endometritis, 9 patients were excluded from the study. At second stage, immunohistochemical testing for estrogen, progesterone and androgen receptors was performed. According to the results, patients were divided into 2 groups: the first group (24 patients) with a high level of expression of androgen receptors and the second group (15 patients) with a low level of expression of androgen receptors. Both groups of patients received

hormonal therapy for 3 months: estradiol valerate 1 g per day continuously and 200 mg of micronized progesterone from the sixteenth to the twenty-fifth day of the menstrual cycle, patients of the first group received additional dehydroepiandrosterone (DHEA) in a dose of 25 mg per day in the form of sublingual spray.

**Results.** According to the ultrasound study in the first group of patients, the endometrium was normal both during treatment and 1 and 3 months after stopping treatment. The endometrium of women in group 2 showed positive changes during treatment (control after 1 and 3 months of therapy), and the absence of these effects after discontinuation of hormone therapy, which coincided with the restoration of intermenstrual bleeding in these women.

**Conclusions.** Optimization of the gravidar transformation of the endometrium of women with biochemically diagnosed hypoandrogenism and infertility requires study of the receptor potential of the endometrium. The established high levels of expression of androgen receptors at immunohistochemical examination of the endometrium can be considered as indication for the inclusion of DHEA spray forms in the complex of pre-pregnancy training. The combination of estrogen-progestogen therapy and androgens has a positive effect on the gestational potential of the endometrium in women of reproductive age with androgen deficiency.

**Keywords:** endometrial hypoplasia, androgen deficiency in women, reproductive age.

Дата надходження до редакції 04.04.2022 р.

Дата рецензування 29.04.2022 р.

Дата підписання статті до друку 07.05.2022 р.

УДК 616.441-089.168-06:616.22-008.57

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-34>

# Дослідження голосу у пацієнтів з післяопераційним порушенням моторики гортані в хірургії щитоподібної залози



**О. М. Науменко, М. В. Тарасенко, С. В. Земсков**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ*

За останні три десятиліття захворюваність на папілярний рак щитоподібної залози (ЩЗ) різко зросла в усьому світі, що призвело до збільшення оперативних втручань у тиреоїдній хірургії [1]. Одне із неминучих ускладнень тиреоїдектомії — травма поворотного гортанного нерва (ПГН), яка є актуальною проблемою та причиною багатьох судових позовів [2—4]. При односторонньому ураженні ПГН найяскравіше виявляються порушення голосової функції гортані, при двобічному — зазвичай порушення дихальної функції [5].

Ступінь порушення голосу при односторонньому парезі або паралічі гортані варіює від непомітної захриплості до виразної дисфонії, яка може призвести до погіршення спілкування та професійної діяльності. Тому важливе значення має своєчасне виявлення патологічних змін гортані та їх лікування [5—7].

Якість голосу можна оцінити за допомогою суб'єктивних та об'єктивних методів. Суб'єктивну оцінку голосової функції проводять за допомогою шкал GRBAS, Janagihara і анкети Voice Handicap Index (VHI—30 модифікована версія за B. Jacobson) [8, 9]. Широкого застосування набувають об'єктивні методи оцінки голосової функції гортані, одним з яких є спектральний аналіз голосу. Він становить великий інтерес для фоніатрії та фонопедії завдяки простоті у застосуванні та відносно низькій вартості [10].

**Мета роботи** — проаналізувати відновлення голосової функції та особливості ларингоскопічної картини у хворих з парезами і паралічами гортані після операції на щитоподібній залозі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне одноцентрове дослідження результатів обстеження 132 хворих з порушенням моторики гортані після операцій на ЩЗ віком від 18 до 70 років (середній вік —  $41,5 \pm 1,4$  року. Чоловіків було 27 (20,5 %), жінок — 105 (79,5 %).

Діагностику порушень моторики гортані проводив лікар-оториноларинголог за допомогою непрямой ларингоскопії та відеоларингоскопії. Порушення моторики гортані, яке з часом відновлювалось, розглядали як «парез» гортані. Відсутність відновлення рухливості гортані більше року вважали незворотним явищем і розглядали як «параліч» гортані.

При огляді гортані визначали: розташування «паралізованої» голосової складки (ГС) у горизонтальній (медіанна, парамедіанна, інтермедіанна та латеральна) проекції, стан її медіанного краю, ступінь змикання ГС і форму голосової щілини при фонації.

При проведенні спектрального аналізу голосу у хворих з парезами та паралічами гортані використовували комп'ютерну цифрову акустичну оброб-

**Науменко Олександр Миколайович**, д. мед. н., проф., перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, член-кореспондент НАМН України. E-mail: [naumenko16@ukr.net](mailto:naumenko16@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9001-7580>; **Тарасенко Максим Васильович**, к. мед. н., доцент, Університетська клініка НМУ. E-mail: [maksim19t@gmail.com](mailto:maksim19t@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4991-9910>; **Земсков Сергій Володимирович**, д. мед. н., проф., проректор з наукової роботи та інновацій, кафедра загальної хірургії № 1. E-mail: [zemskov@yahoo.com](mailto:zemskov@yahoo.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5039-1324>



ку голосового сигналу за допомогою програмного забезпечення «Praat» (версія 2013 р.) і конденсаторного мікрофона з діапазоном частот 8—22 000 Гц.

Оцінювали такі показники:

- ЧМФ — час максимальної фонації (ЧМФ; с);
- частота основного тону гортані (ЧОТ), яка відображує середню частоту коливань ГС на секунду (Гц);
- Jitter (loc) як ступінь частотної нестабільності голосу (%);
- Shimmer (loc) як ступінь амплітудної нестабільності голосу (%);
- співвідношення гармоніка/шум (СГШ) — показник ламінарності повітряного потоку, який відображує відношення гармонічного та негармонічного (шумового) компонентів у спектрі голосного звуку (дБ).

Усі пацієнти самостійно заповнювали опитувальник суб'єктивної самооцінки якості голосу Voice Handicap Index-30 (VHI—30), модифікована версія за B. Jacobson [8—10], який містить 30 запитань щодо опису голосу і його впливу на життя людини. Кожну відповідь оцінювали за психометричною шкалою Лікерта від 0 до 4 балів (0 — ніколи, 1 — майже ніколи, 2 — іноді, 3 — майже завжди, 4 — завжди). Розраховували сумарний індекс VHI—30.

Критерій залучення у дослідження: парез (параліч) гортані після операції на ЩЗ.

Критерії вилучення: парез (параліч) гортані, не пов'язаний з операціями на ЩЗ, гостра патологія ЛОР-органів, загострення хронічної патології верхніх дихальних шляхів.

Усі дані накопичено у базі даних, створеній у програмі MS Excel. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою статистичних програм StatAnt 13 та StatPlus 7 з використанням непараметричних і параметричних методів. Вибір класу статистичних методів визначався типом досліджуваної ознаки та видом розподілу. Перевірку відповідності виду розподілу ознаки нормальному закону розподілу проводили із застосуванням критеріїв Шапіро-Франкіа та Шапіро — Уїлка.

Результати для кількісних ознак залежно від виду розподілу наведено у вигляді  $M \pm SD$  (середнє арифметичне значення  $\pm$  стандартне відхилення) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25-й та 75-й перцентиль). Параметричний критерій порівняння (t-критерій Стюдента для зв'язаних груп) застосовували до кількісних ознак, що мають нормальний розподіл, в інших випадках використовували непараметричний парний критерій Вілкоксона. При порівнянні більше двох серій спостережень застосовували поправку

для множинних порівнянь (поправка Бонферроні). Статистично значущими вважали результати при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами огляду пацієнтів ( $n = 132$ ) з післяопераційним порушенням моторики гортані на 2—3-й день після операції на ЩЗ, найчастіше траплявся парез лівої половини гортані (74 (56,1 %)), парез правої половини гортані виявлено у 53 (40,2 %) пацієнтів ( $p < 0,01$ ). Двобічний парез гортані порівняно з одnobічним діагностували рідко (у 5 (3,8 %) випадках,  $p < 0,01$ ).

Відновлення рухливості ГС («парез» гортані) відзначено у 123 (93,2 %) пацієнтів протягом 6 міс після операції на ЩЗ, відсутність відновлення рухливості ГС («параліч» гортані) — у 9 (6,8 %).

Відеоларингоскопічний огляд пацієнтів у ранній післяопераційний період виявив парамедіанне положення нерухомої ГС у 89 (67,4 %) пацієнтів, медіанне — у 23 (17,4 %), інтермедіанне — у 20 (15,1 %). Частка пацієнтів з парамедіанним положенням нерухомої ГС була статистично значущо більшою ( $p < 0,01$ ). Латерального положення нерухомої ГС не спостерігали (рис. 1).

Увігнутість медіанного краю ГС зареєстровано у 41 (31,1 %) пацієнта, у решти медіанний край був натягнутий. У всіх пацієнтів мала місце ротація черпакуватого хряща допереду. Глотисна щілина частіше мала овальну форму (52 (39,4 %)), дещо рідше траплялася трикутна (61 (46,2 %)), найрідше спостерігали лінійну форму (19 (14,4 %)) (рис. 2).

При оцінці голосової функції у пацієнтів з парезами гортані ( $n = 123$ ) методом спектрального аналізу голосу виявлено зміну всіх показників (ЧМФ, ЧОТ, СГШ, Jitter, Shimmer), що призвело до погіршення голосової функції гортані після операції на ЩЗ. Через

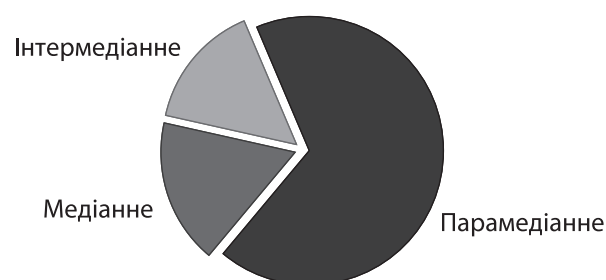
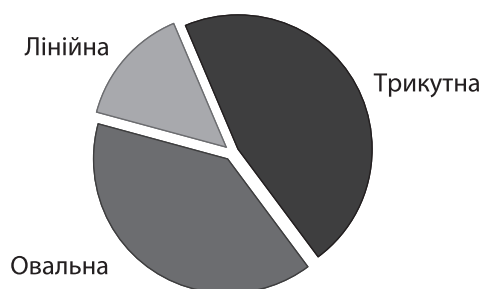


Рис. 1. Розташування нерухомої ГС в горизонтальній площині у пацієнтів ( $n = 132$ ) з порушенням моторики гортані в ранній післяопераційний період



**Рис. 2.** Форма глотисної щілини у пацієнтів ( $n = 132$ ) з порушенням моторики гортані після операцій на ЩЗ у ранній післяопераційний період

6 міс при відновленні моторики гортані в усіх пацієнтів ці показники статистично значущо поліпшилися, але відрізнялися від доопераційних (табл. 1).

У пацієнтів з паралічами гортані ( $n = 9$ ) усі досліджувані показники (ЧМФ, ЧОТ, СГШ, Jitter, Shimmer) значно погіршилися після операції на ЩЗ. Через 12 міс за відсутності відновлення рухливості гортані ці показники статистично значущо поліпшилися, але не досягли доопераційних значень (табл. 2).

Також проведено аналіз змін сумарного показника VHI—30. До операції в усіх пацієнтів він був у межах норми ( $(1,6 \pm 0,2)$  бала у хворих з парезом

гортані та  $(1,2 \pm 0,6)$  бала у пацієнтів з паралічем гортані,  $p < 0,01$ ). Після операції загальний бал за VHI—30 становив відповідно  $(29,5 \pm 1,2)$  і  $(42,9 \pm 9,0)$ , через 6 міс (парез гортані) —  $3,0 \pm 0,3$ , через 12 міс (параліч гортані) —  $23,7 \pm 7,9$ . Отже, після операції зазначений показник погіршився майже в усіх пацієнтів (у 97,6 % осіб з парезом гортані та у 100,0 % з паралічем гортані). У 21,1 % хворих з парезом гортані він залишився в межах норми (0—9 балів). Через 6 міс в осіб з парезом гортані сумарний показник знизився до нормальних значень в усіх хворих, тоді як у 8 із 9 (88,9 %) пацієнтів з паралічем гортані був підвищеним ( $p < 0,01$ ).

## ВИСНОВКИ

Метод спектрального аналізу голосу має велику діагностичну цінність, дає змогу об'єктивізувати ступінь голосових порушень після операції на щитоподібній залозі та проводити моніторинг під час лікування і реабілітації.

При відновленні моторики гортані показники голосу відновлюються не завжди в повному обсязі, що свідчить про наявність відповідних скарг та потребує подальшого спостереження і призначення відповідного лікування.

Таблиця 1

**Динаміка показників спектрального аналізу голосу у пацієнтів з парезами гортані після операції на щитоподібній залозі ( $n = 123$ )**

| Показник   | До операції             | Після операції          | Через 6 міс                |
|------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| ЧМФ, с     | 17,09 (15,92; 19,09)    | 10,60 (9,90; 14,02)*    | 17,01 (15,93; 18,17)***    |
| СГШ, дБ    | 22,189 (20,069; 23,003) | 14,952 (7,926; 17,459)* | 21,904 (20,121; 22,904)**# |
| Jitter, %  | 0,391 (0,291; 0,793)    | 1,913 (1,296; 2,906)*   | 0,501 (0,390; 1,011)***    |
| Shimmer, % | 3,022 (2,905; 3,219)    | 9,901 (3,938; 12,986)*  | 3,103 (2,991; 3,603)***    |

Примітка. Різниця щодо показника до операції статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Різниця щодо показника після операції статистично значуща: #  $p < 0,001$ .

Таблиця 2

**Динаміка показників спектрального аналізу голосу у пацієнтів з паралічами гортані після операції на щитоподібній залозі ( $n = 9$ )**

| Показник   | До операції            | Після операції               | Через 12 міс                  |
|------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| ЧМФ, с     | $16,84 \pm 1,77$       | $8,72 \pm 2,37^*$            | $11,83 \pm 1,25^{**}$         |
| СГШ, дБ    | $21,967 \pm 1,717$     | $12,197 \pm 3,785^*$         | $14,181 \pm 2,871^*$          |
| Jitter, %  | $0,242 \pm 0,255$      | $2,780 \pm 1,254^{**}$       | $2,171 \pm 0,581^{**}$        |
| Shimmer, % | $3,011 (2,995; 3,105)$ | $6,094 (5,002; 8,291)^{***}$ | $4,890 (4,181; 4,919)^{****}$ |

Примітка. Різниця щодо показника до операції статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо показника після операції статистично значуща: #  $p < 0,01$ ; ##  $p < 0,05$ .

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — М. В. Тарасенко; редагування — О. М. Науменко, С. В. Земсков

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rossi ED, Pantanowitz L, Hornick JL. A worldwide journey of thyroid cancer incidence centred on tumour histology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):193-4. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00049-8.
- Seyed Toutounchi SJ, Eydi M, Golzari SE, Ghaffari MR, Parvizian N. Vocal cord paralysis and its etiologies: a prospective study. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(1):47-50. doi: 10.5681/jcvtr.2014.009.
- Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, Johnson WR, Serpell J. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review. *ANZ J Surg.* 2013;83(1-2):15-21. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06247.x.
- Abadin SS, Kaplan EL, Angelos P. Malpractice litigation after thyroid surgery: the role of recurrent laryngeal nerve injuries, 1989-2009. *Surgery.* 2010;148(4):718-22; discussion 722-3. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.019.
- Martins RH, do Amaral HA, Tavares EL, Martins MG, Gonçalves TM, Dias NH. Voice disorders: etiology and diagnosis. *JVoice.* 2016;30(6):761.e1-761.e9. doi: 10.1016/j.jvoice.2015.09.017.
- Baker J. Functional voice disorders: Clinical presentations and differential diagnosis. *Handb Clin Neurol.* 2016;139:389-405. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00034-5.
- Chung DS, Wettroth C, Hallett M, Maurer CW. Functional speech and voice disorders: case series and literature review. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(3):312-6. doi: 10.1002/mdc3.12609.
- Jacobson BH, Jacobson A, Grywalski C, et al. The voice handicap index (VHI): development and validation. *Am J Speech Lang Pathol.* 1997;6(3):66-70. doi.org/10.1044/1058-0360.0603.66.
- Shilenkova VV. On the problem of voice rehabilitation in the case of unilateral vocal fold paresis. *Vestn Otorinolaringol.* 2016;81(5):67-72. (in Russian). doi: 10.17116/otorino201681567-72. PMID: 27876742.
- Voitenko VV. Opportunity of voice spectrology for diagnostics of damage of external branch of superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2015;2(50):46-50. doi.org/10.24026/1818-1384.2(50).2015.74968.

## РЕЗЮМЕ

**Мета роботи** — проаналізувати відновлення голосової функції та особливості ларингоскопічної картини у хворих з парезами і паралічами гортані після операції на щитоподібній залозі.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне одноцентрове дослідження результатів обстеження 132 хворих з порушенням моторики гортані після операцій на ЩЗ віком від 18 до 70 років (середній вік —  $41,5 \pm 1,4$ ) року. Чоловіків було 27 (20,5 %),

жінок — 105 (79,5 %). Діагностику порушень рухливості гортані та якості голосу проводив лікар-оториноларинголог за допомогою непрямой ларингоскопії, відеоларингоскопії, спектрального аналізу голосу за показниками час максимальної фонації, частота основного тону, співвідношення гармоніка/шум, Jitter, Shimmer та опитувальника суб'єктивної самооцінки якості голосу Voice Handicap Index-30 (VHI—30), модифікована версія за B. Jacobson.

**Результати.** Відновлення рухливості голосових складок (парез гортані) відзначено у 123 (93,2 %) пацієнтів протягом 6 міс після операції на щитоподібній залозі. У 9 (6,8 %) осіб моторика гортані не відновилася (параліч гортані) протягом року після операції. При оцінці голосу у пацієнтів з парезами гортані через 6 міс та з паралічами гортані через 12 міс показники акустичного аналізу голосу статистично значущо поліпшилися в обох групах порівняно з раннім післяопераційним періодом, особливо у пацієнтів з парезами гортані, але статистично значущо відрізнялись від доопераційних.

**Висновки.** Метод спектрального аналізу голосу має велику діагностичну цінність, дає змогу об'єктивізувати ступінь голосових порушень після операції на щитоподібній залозі та проводити моніторинг під час лікування і реабілітації. При відновленні моторики гортані показники голосу відновлюються не завжди в повному обсязі, що свідчить про наявність відповідних скарг та потребує подальшого спостереження і призначення відповідного лікування.

**Ключові слова:** поворотний гортанний нерв, тиреоїдектомія, папілярний рак щитоподібної залози, спектральний аналіз голосу, парез гортані, параліч гортані.

## ABSTRACT

### Voice analysis in patients with postoperative laryngeal motility disorders after thyroid surgery

O. M. Naumenko, M. V. Tarasenko, S. V. Zemskov

Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Objective** — to analyse restoration of vocal function and features of the laryngoscopy picture in patients with paresis and paralysis of the larynx after thyroid surgery.

**Materials and methods.** A prospective single-center investigation involved results of examinations of 132 patients with laryngeal motility disorders after thyroid surgery aged 18 to 70 years (the mean age  $41.5 \pm 1.4$ ) years, from them 27 men (20.5 %) and 105 women (79.5 %). The diagnosis of laryngeal motility and voice



quality disorders was performed by an otolaryngologist using indirect laryngoscopy, videolaryngoscopy and spectral analysis of the voice to determine the following indicators: maximum phonation time (MPT), fundamental frequency (FF), harmonic/noise ratio (HNR), Jitter, Shimmer and questionnaire of subjective self-assessment of voice quality (Voice Handicap Index, VHI—30), a modified version by B.Jacobson.

**Results.** Restoration of vocal cords (VC) motility (laryngeal paresis) was observed in 123 (93.2 %) patients within 6 months after thyroid surgery, in 9 (6.8 %) patient's laryngeal motility was not restored (laryngeal paralysis) with in a year after surgery. When assessing the voice in patients with laryngeal paresis after 6 months and laryngeal paralysis after 12 months, indices of voice acoustic analysis significantly improved

in both groups compared to the early postoperative period, especially in patients with laryngeal paresis, but significantly differed in comparison to preoperative parameters.

**Conclusions.** Method of voice spectral analysis has a significant diagnostic value; it allows to objectify the degree of voice disorders after thyroid surgery and their subsequent monitoring during treatment and rehabilitation. When restoring laryngeal motility, parameters of voice do not always restore completely, which indicates presence of relevant complaints and requires further examinations and administration of appropriate treatment.

**Keywords:** recurrent laryngeal nerve, thyroidectomy, papillary thyroid cancer, spectral analysis of voice, laryngeal paresis, laryngeal paralysis

Дата надходження до редакції 14.04.2022 р.

Дата рецензування 29.04.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.05.2022 р.

УДК 616.43-008.9-036.1-06:009.836

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-39>

# Метаболічні наслідки розладів сну. Огляд літератури



**І. Ю. Романенко, О. Е. Третяк**

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

Кількість хронічних порушень обміну речовин, таких як ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, зросла за останні десятиліття, досягнувши масштабів пандемії [1]. Поширеність ожиріння збільшилася в період з 1975 до 2016 р. з 0,7 до 5,6 % у дівчаток, з 0,9 до 7,8 % у хлопчиків та з 4,7 до 13,1 % у дорослих з великими відмінностями у різних регіонах [2]. Глобальна поширеність порушення толерантності до глюкози у 2019 р. становила 7,5 % і за прогнозом досягне 8,0 % до 2030 р. та 8,6 % до 2045 р., глобальна поширеність ЦД становила в 2019 р. 9,3 %. Прогнозують, що цей показник збільшиться на 25 % (до 10,2 %) у 2030 р. і на 51 % (до 10,9 %) у 2045 р. [3]. Таким чином, захворювання, пов'язані з порушенням регуляції обміну речовин, нині є серйозною проблемою для охорони здоров'я.

Дослідники зазначають, що традиційні чинники ризику, такі як переїдання, неправильне харчування і відсутність фізичних вправ, не можуть повністю пояснити велике поширення метаболічних захворювань [4]. Установлено, що глобальні показники ожиріння та ЦД 2 типу зростають у всьому світі одночасно зі зростанням поширеності недосипання і порушень сну [2]. Обговорюється гіпотеза, що розлади сну можуть мати причинно-наслідкові механізми, що сприяють (принаймні частково) поширеності метаболічних порушень, що швидко зростають.

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розладами сну та несприятливими метаболічними

наслідками (ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) та ЦД 2 типу) у дорослих, підвищеним ризиком кардіометаболічних захворювань і смертності. Категорії порушень сну, які спричиняють зазначені захворювання, — зміна тривалості сну, хронічне обмеження сну, надмірний сон, зміни архітектури сну, фрагментація сну, порушення циркадних ритмів (позмінна робота) та синдром обструктивного апное сну (СОАС) [5].

Хронічне недосипання характерне як для дорослих, так і для дітей [6—8]. Опитування «Сон в Америці», проведене Національним фондом сну у 2022 р., показало, що середня тривалість сну в дітей віком 6—17 років на 1—2 год менша за рекомендовану для відповідного віку. Також виявлено більше поширення змінної роботи та збільшення тривалості робочого дня [9]. У сучасному суспільстві для багатьох професій характерна цілодобова робота. Більшість робочої сили зайнята за нестандартним графіком роботи, який може передбачати роботу по змінах [10], тобто можливе виконання роботи в часи, які зазвичай призначені для сну. Такий графік характерний для сфери охорони здоров'я, транспорту, виробництва та комунальних послуг [11]. У промислово розвинених країнах на частку змінних працівників припадає 20—25 % від загальної чисельності робочої сили [12]. Установлено, що такий графік роботи пов'язаний з численними проблемами зі здоров'ям, зокрема із серцево-судинни-

Романенко Ірина Юрївна, д. мед. н., доцент, вчений секретар. E-mail: [iryna.romanenko@gmail.com](mailto:iryna.romanenko@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0604-0156>; Третяк Олена Едуардівна, к. мед. н., в. о. зав. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології

© Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022

ми захворюваннями, проблемами із травленням, депресією, тривожністю та розладами сну [13—15]. Результати наукових досліджень засвідчують, що роки змінної роботи негативно впливають на тривалість і якість сну, продуктивність та стан здоров'я [11]. Розлади, пов'язані зі змінною роботою, визначені у Міжнародній класифікації розладів сну (ICSD-3) [16] як надмірна сонливість або безсоння, що супроводжується скороченням загального часу сну, пов'язаного з робочим графіком, що повторюється та перекриває звичайний час сну протягом попередніх трьох місяців. Такі розлади спостерігаються у 10—38 % осіб, які працюють позмінно [17—19].

За даними епідеміологічних досліджень, змінна робота пов'язана з ожирінням [20—22] і ЦД 2 типу [23]. Т. Н. Monk і співавт. ґрунтуючись на самозвітах про ЦД 2 типу і з урахуванням показників статі та індексу маси тіла, виявили, що у змінних працівників імовірність розвитку ЦД 2 типу вища, ніж в осіб, які ніколи не працювали за таким графіком [24]. Аналогічні дані отримано в іншому дослідженні, в якому враховували такі чинники, як освіта, тютюнопаління, фізична активність, вживання алкоголю та симптоми безсоння [25]. Результати дослідження, що порівнювало змінну та денну роботу, свідчать, що змінна робота є незалежним чинником ризику розвитку ЦД 2 типу [26].

Сон і циркадні ритми модулюють або контролюють щоденні фізіологічні патерни, що важливо для нормального метаболічного здоров'я [1]. Показано, що порушення циркадного ритму пов'язане з такими несприятливими метаболічними наслідками, як ожиріння та ЦД 2 типу. Метаболічні процеси, зокрема толерантність до глюкози, змінюються протягом дня і ночі (толерантність до глюкози вище вранці порівняно з вечором) та на різних стадіях сну [27]. Під час сну знижується утилізація глюкози мозком і активність симпатичної нервової системи та підвищується тонус блукаючого нерва, а гіпофіз слабо реагує на кортикотропін-рилізінг-гормон. Е. Tasali та співавт. підтвердили, що робітники, що працюють у нічну зміну, графік яких не збігається з людським циркадним ритмом, оскільки вони активні, їдять уночі та сплять вдень, мають вищий ризик розвитку ІР і ЦД 2 типу [28].

Останні публікації вказують на те, що нічні зміни та змінний графік роботи підвищують ризик ЦД 2 типу. Так, дані систематичного огляду і метааналізу, що оцінювали зв'язок між змінною роботою та ризиком розвитку ЦД 2 типу, свідчать, що працівники охорони здоров'я мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу порівняно з державними службов-

цями та особами, які займаються фізичною працею [29]. Установлено, що, крім традиційних чинників ризику (погане харчування і недостатня фізична активність), порушення сну та циркадних ритмів є модифікованими чинниками ризику для профілактики і лікування метаболічних захворювань та для підтримки нормального обміну речовин [30]. Тому вивчення конкретних причинно-наслідкових механізмів, зокрема порушення циркадних ритмів, є важливим напрямом досліджень, що дасть змогу підвищити ефективність лікувальних стратегій.

Проведені дослідження показали, що хронічне обмеження сну і погана його якість підвищують ризик розвитку метаболічних ускладнень [31] та ІР [32, 33]. Взаємозв'язок між тривалістю сну і ризиком розвитку ІР та ЦД 2 типу вивчали в епідеміологічних дослідженнях, а причинно-наслідковий характер взаємозв'язку продемонстровано за допомогою ретельних лабораторних інтервенційних досліджень обмеження сну [34, 35]. Показано, що недостатній або порушений сон є чинником ризику розвитку ЦД 2 типу, погіршення глікемічного контролю та підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у дорослих із раніше діагнованим ЦД 2 типу. Деякі дослідження виявили лише зв'язок між коротким сном і HbA1c [36, 37]. Також встановлено, що погана якість та низька ефективність сну є предикторами вищого рівня HbA1c [38].

Результати досліджень свідчать, що коротка тривалість сну і, можливо, довша тривалість сну у дорослих із ЦД 2 типу асоціюються з гіршим глікемічним контролем [5]. За даними метааналізу [1], відносний ризик розвитку ЦД 2 типу підвищувався на 2 % за рік спостереження у суб'єктів, які повідомили про недостатній сон.

Недостатність сну є прозапальним станом. Експериментальне обмеження сну підвищує рівень запальних цитокінів [39], що має важливе значення для патофізіології ЦД 2 типу [40]. Установлено також, що недостатній сон підвищує рівень катехоламінів [33], зокрема контррегуляторного адреналіну. Експериментальні дослідження з обмеження сну зі стандартизованим харчуванням показали, що обмеження сну призводить до зниження рівня лептину та підвищення вмісту греліну [41]. У деяких дослідженнях з обмеження сну 24-годинна секреція кортизолу була більшою після обмеження сну, що призводило до збільшення ІР [33].

Недостатність сну є невід'ємною частиною сучасного способу життя в усіх вікових групах [2]. Пере-



хресні дослідження виявили зв'язок між тривалістю та якістю сну з масою тіла [42, 43]. Крім того, проспективні дослідження свідчать, що тривалість сну 7—8 год прямо або опосередковано знижує ризик хронічних захворювань. Установлено, що особи з порушеннями сну (коротка тривалість або погана якість сну) мають підвищений ризик збільшення маси тіла та/або ожиріння [44]. Зменшення тривалості сну, а також безладна поведінка під час сну, пов'язана зі способом життя, самі по собі пов'язані з вищим ризиком ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [5].

Дослідження L. Nielsen та співавт. виявило сильний взаємозв'язок між суб'єктивними порушеннями сну та ожирінням навіть після поправки на широкий спектр демографічних, соціально-економічних, медичних і психологічних змінних [45]. Дані M. Deacon-Crouch та співавт. також підтверджують, що коротка тривалість сну є незалежним предиктором ожиріння [46]. Порушення сну дедалі частіше визнають як чинники, що спричиняють епідемію ожиріння у дорослих та дітей [5].

Фрагментація сну виникає внаслідок порушення безперервності сну, наприклад, при депресії, синдромі неспокійних ніг, порушенні дихання уві сні. Експериментальна фрагментація сну протягом трьох ночей у здорових молодих осіб призводила до IP та зниження толерантності до глюкози [28]. Нестадійне специфічне порушення сну протягом ночі знижувало чутливість до інсуліну та утилізацію глюкози. Механізм, що пов'язує фрагментацію сну та IP, може полягати у зниженні активності парасимпатичної і підвищенні активності симпатичної нервової системи, пов'язаної з пробудженням [47], які інгібують секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами, стимулюють печінковий глюконеогенез та ліполіз і знижують опосередковане інсуліном поглинання глюкози [48].

Поширеність інсомнії серед населення становить від 8 до 40 % [49]. Результати дослідження сну Penn Sleep свідчать, що суб'єкти з інсомнією та короткою тривалістю сну ( $\leq 6$  год/добу) мали найвище значення відношення шансів розвитку ЦД 2 типу (2,95 (95 % довірчий інтервал — 1,2—7,0)) [50]. K. Knutson та співавт. [51] виявили, що інсомнія із фрагментованим сном у пацієнтів із ЦД 2 типу була пов'язана з підвищеним рівнем інсуліну натще і зниженою чутливістю до інсуліну. Таким чином, особи з короткою тривалістю сну можуть отримати особливу метаболічну користь від лікування інсомнії [52].

Синдром обструктивного апное сну є поширеним хронічним захворюванням, що вражає 2—4 % дорос-

лого населення, з найбільшою поширеністю серед чоловіків середнього віку [53]. Понад 18 млн американців страждають від респіраторного розладу сну, зумовленого СОАС [1]. До симптомів СОАС належать денна сонливість і втома, пов'язані зі сном гучне хропіння або задишка, зменшення або припинення потоку повітря під час сну. Кількість гіпноное (поверхнєве дихання) і апное (зупинка дихання), а також кількість пробуджень, пов'язаних із дихальними зусиллями, протягом години визначають тяжкість розладу [16].

Зазначений синдром негативно впливає на метаболізм глюкози за допомогою двох механізмів — фрагментації сну і гіпоксемії, що, за даними дослідників, призводить до розвитку IP у тварин [54] і людей [55]. Потенційними механізмами вважають активацію симпатичної нервової системи [56], можливо, за рахунок підвищення рівня катехоламінів, С-реактивного білка [57], прозапальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-6) [58], кортикостероїдів і лептину [59]. Інші дослідження також виявили зв'язок між якістю сну, зокрема апное уві сні, та ризиком розвитку ЦД 2 типу [60]. Показано, що у дорослих СОАС є постійним чинником ризику розвитку IP і ЦД 2 типу, незалежно від ожиріння [61].

Також наявний зворотний зв'язок між СОАС та ЦД 2 типу: поширеність СОАС серед дорослих зі встановленим ЦД 2 типу варіює від 58 до 86 % [62], що значно вище за показники, отримані у Вісконсинському когортному дослідженні сну — 17 % у жінок та 34 % у чоловіків [63]. Дослідники показали, що нелікований СОАС пов'язаний з погіршенням глікемічного контролю у дорослих із ЦД 2 типу. Тяжкість СОАС під час швидкого сну, ймовірно, є сильнішим предиктором глікемічного контролю, ніж тяжкість СОАС під час повільного сну [64—66]. Повідомлялося також, що дорослі з ЦД 2 типу і тяжкою формою СОАС схильні до більшого ризику розвитку ускладнень діабету порівняно з тими, хто не має СОАС [67, 68]. Результати досліджень свідчать про наявність зв'язку між СОАС і тяжкістю ЦД 2 типу незалежно від ожиріння та інших потенційних супутніх чинників [69—72]. Ці дослідження демонструють важливість скринінгу дорослих із ЦД 2 типу щодо наявності СОАС і заохочення до дотримання режиму лікування СОАС, що може поліпшити глікемічний контроль та знизити ризик супутніх захворювань [5].

Показано, що ожиріння є чинником ризику як СОАС, так ЦД 2 типу. Щодо СОАС вважають, що у близько 50 % пацієнтів з ожирінням є апное [1].

У багатьох пацієнтів можуть бути відсутні клінічні симптоми СОАС. Таким чином, невиявлений СОАС може бути чинником, що призводить до метаболічної дисрегуляції [72].

Епідеміологічні дослідження взаємозв'язку між звичним режимом сну та пов'язаними з ним наслідками для здоров'я розширили уявлення про роль сну, зокрема щодо кардіометаболічного ризику [73], продемонстрували зв'язок між тривалістю нічного сну і ризиком смертності [74]. У звіті про дослідження Whitehall II [75] зазначено, що поєднання порушень тривалості сну та його розладів є кращим предиктором ризику ішемічної хвороби серця, ніж тривалість сну. E. Tasali та співавт. [28] порушення сну вивчали як предиктор кардіометаболічного ризику. Отримані дані показали, що порушення фізіологічного сну без зменшення тривалості сну призводить до порушення чутливості до інсуліну і зниження толерантності до глюкози.

Епідеміологічне дослідження, проведене W. M. Troxel і співавт. [76], виявило, що 812 здорових дорослих осіб, які, згідно із самозвітами, повідомили про труднощі із засипанням, гучним хропінням та/або сном, що не освіжає, були схильні до підвищеного ризику розвитку метаболічного синдрому, а також мали специфічні метаболічні чинники ризику, зокрема гіперглікемію і низький рівень ліпопротеїнів високої густини. Це свідчить про те, що скарги на сон, про які повідомляють пацієнти, можуть мати прогностичне значення щодо кардіометаболічних наслідків для здоров'я, їх не слід залишати поза увагою. Важко визначити, чи передували порушення сну серцево-судинному захворюванню, що могло б свідчити про можливу етіологічну роль, або порушення сну було результатом серцево-судинного захворювання. Установлено, що порушення сну може бути важливим індикатором ризику кардіометаболічних захворювань [30].

У дослідженні M. Grandner та співавт. [77] також показано зв'язок між порушеннями сну, про які повідомляли пацієнти, та ЦД 2 типу як у чоловіків, так і у жінок. Дослідники встановили, що особи з ЦД 2 типу повідомляють про погану якість сну, надмірну денну сонливість і частіше використання снодійних препаратів [78, 79]. На думку науковців, порушення сну може бути спричинене захворюванням чи його ускладненнями. Інсомнію в осіб з ЦД 2 типу може спричинити багато чинників, зокрема дискомфорт або біль, пов'язані з периферичною невропатією, синдром неспокійних ніг, швидкі зміни рівня глю-

кози в крові протягом ночі, що призводять до гіпоглікемічних і гіперглікемічних епізодів, ніктурія та пов'язана з ними депресія. Особи з ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку депресії порівняно з пацієнтами без діабету. Депресія є одним із важливих чинників, що зумовлюють поганий сон у цій групі населення. Крім того, ЦД 2 типу сам по собі має множинний вплив на центральну нервову систему, спричиняючи зміни, пов'язані з нейроповедінковими і нейротрансмітерними функціями, а також вегетативні порушення, може несприятливо впливати на ендокринні функції та призводити до порушення сну [80]. Тому, на думку експертів Американської діабетичної асоціації, оцінка якості сну і порушень сну має важливе значення в осіб із метаболічними порушеннями та ЦД 2 типу [81].

Таким чином, велика кількість епідеміологічних даних пов'язує недостатню тривалість та якість сну з ризиком ожиріння, ІР і ЦД 2 типу [82]. На думку науковців, незважаючи на потенційну важливість, порушення сну є недооціненим чинником ризику розвитку метаболічних порушень та ЦД 2 типу [2]. Тому для громадської охорони здоров'я важливе значення має якість сну і профілактика його порушень [30].

Аналіз літератури дає підставу для висновку про те, що метаболічні порушення та розлади сну — поширені проблеми, які часто співіснують, що потребує проведення додаткових досліджень для розуміння основних механізмів цього зв'язку. З огляду на зв'язок між якістю сну та глікемічним контролем в осіб з ЦД 2 типу рекомендовано проводити оцінку якості сну та його порушень під час комплексного медичного обстеження пацієнтів у рутинній практиці для своєчасного призначення відповідного лікування [80].

## ВИСНОВКИ

Результати епідеміологічних та патофізіологічних досліджень, проведених у різних країнах серед різних соціально-економічних груп, підтверджують, що порушення сну підвищують ризик розвитку кардіометаболічних порушень, зокрема ЦД 2 типу. Існує взаємозв'язок між метаболічною дисфункцією і розладами сну. Дані сучасних досліджень свідчать, що сон є потенційно модифікованим чинником ризику кардіометаболічних захворювань та ожиріння.

Слід провести додаткові клінічні дослідження для поліпшення розуміння механізмів, що лежать в основі метаболічних розладів, пов'язаних з порушеннями сну, та вивчити потенційну користь нормалізації сну в осіб із метаболічними порушеннями.

Рекомендації щодо оптимізації та гігієни сну, лікування його порушень, поряд з достатньою фізичною активністю та повноцінним харчуванням, мають бути включені до профілактичних і терапевтичних стратегій підтримання метаболічного здоров'я.

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

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — І. Ю. Романенко; редактування — О. Е. Третяк.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):507. doi: 10.1007/s11892-014-0507-z.
- Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2021;252(2):125-41. doi: 10.1530/JOE-21-0155.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Falalyeyeva T, Mamula Y, Scarpellini E, et al. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2021 Dec;67(4):348-56. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0. PMID: 35040301.
- Koren D, O'Sullivan KL, Mokhlesi B. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Curr Diab Rep.* 2015;15(1):562. doi: 10.1007/s11892-014-0562-5.
- Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, DeLeire T, Lauderdale DS. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep.* 2010;33(1):37-45. doi: 10.1093/sleep/33.1.37.
- Hallschmid M, Oster H, Schultes B, Schmid SM. On the detrimental metabolic impact of short, disturbed and erratic sleep. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(17):1278-83. (in German). doi: 10.1055/s-0041-103414.
- Hitze B, Bosy-Westphal A, Bielfeldt F, et al. Determinants and impact of sleep duration in children and adolescents: data of the Kiel Obesity Prevention Study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(6):739-46. doi: 10.1038/ejcn.2008.41.
- Foundation NS. Sleep in America Poll. National Sleep Foundation; Washington, DC: 2022. Available from: <https://www.thensf.org/wp-content/uploads/2022/03/NSF-2022-Sleep-in-America-Poll-Report.pdf>.
- Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest.* 2008;133(2):496-506. doi: 10.1378/chest.07-0828.
- Akerstedt T, Wright KP Jr. Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):257-71. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.03.001.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010;98:9-764. PMID: 21381544; PMCID: PMC4781497.
- Härmä M, Kecklund G. Shift work and health — how to proceed? *Scand J Work Environ Health.* 2010;36(2):81-4. doi: 10.5271/sjweh.2902.
- Flaa TA, Harris A, Bjorvatn B, et al. Sleepiness among personnel in the Norwegian Air Ambulance Service. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(8):1121-30. doi: 10.1007/s00420-019-01449-w.
- Khan S, Duan P, Yao L, Hou H. Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems. *Int J Genomics.* 2018;2018:8576890. doi: 10.1155/2018/8576890.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. 2014. Available from: <https://learn.aasm.org/Public/Catalog/Details.aspx?id=%2FgqQVDMQIT%2FEDy86PWgqgQ%3D%3D&returnurl=%2FUsers%2FUserOnlineCourse.aspx%3FLearningActivityID%3D%252fgqQVDMQIT%252FEDy86PWgqgQ%253d%253d>.
- Wright KP Jr, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev.* 2013;17(1):41-54. doi: 10.1016/j.smr.2012.02.002.
- Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Hilde Nordhus I, Bjorvatn B. Shift work disorder in nurses — assessment, prevalence and related health problems. *PLoS One.* 2012;7(4):e33981. doi: 10.1371/journal.pone.0033981.
- Waage S, Pallesen S, Moen BE, et al. Changes in work schedule affect the prevalence of shift work disorder among Norwegian nurses — a two year follow-up study. *Chronobiol Int.* 2021;38(6):924-32. doi: 10.1080/07420528.2021.1896535.
- Ishizaki M, Morikawa Y, Nakagawa H, et al. The influence of work characteristics on body mass index and waist to hip ratio in Japanese employees. *Ind Health.* 2004;42(1):41-9. doi: 10.2486/indhealth.42.41.
- Amini M, Zayeri F. Application of multiple-group latent growth model to determine the effect of shift work on body mass index among petrochemical industries staff. *Med J Islam Repub Iran.* 2019 Oct 12;33:109. doi: 10.34171/mjiri.33.109.
- Buchvold HV, Pallesen S, Waage S, Bjorvatn B. Shift work schedule and night work load: Effects on body mass index — a four-year longitudinal study. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44(3):251-7. doi: 10.5271/sjweh.3702.
- Guo Y, Liu Y, Huang X, et al. The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One.* 2013 Aug 16;8(8):e71107. doi: 10.1371/journal.pone.0071107.
- Monk TH, Buysse DJ. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J Biol Rhythms.* 2013 Oct;28(5):356-9. doi: 10.1177/0748730413506557.
- Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. The relationship between current and former shift work and the metabolic syndrome. *Scand J Work Environ Health.* 2012 Jul;38(4):343-8. doi: 10.5271/sjweh.3267.
- Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med.* 2006 May;48(5):455-61. doi: 10.1097/01.jom.0000214355.69182.fa.



27. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*. 2011 Dec;8(12):e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141.
28. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 22;105(3):1044-9. doi: 10.1073/pnas.0706446105.
29. Gao Y, Gan T, Jiang L, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int*. 2020 Jan;37(1):29-46. doi: 10.1080/07420528.2019.1683570.
30. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res*. 2012 Aug;21(4):427-33. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x.
31. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008 May;31(5):619-26. doi: 10.1093/sleep/31.5.619.
32. Androustos O, Moschonis G, Mavrogianni C, et al. Identification of lifestyle patterns, including sleep deprivation, associated with insulin resistance in children: the Healthy Growth Study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Mar;68(3):344-9. doi: 10.1038/ejcn.2013.280.
33. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010 Sep;59(9):2126-33. doi: 10.2337/db09-0699.
34. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Miksiewicz T, et al. Unveiling the longitudinal association between short sleep duration and the incidence of obesity: the Penn State Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Jun;38(6):825-32. doi: 10.1038/ijo.2013.172.
35. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*. 2012 Apr 11;4(129):129ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.3003200.
36. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1768-74. doi: 10.1001/archinte.166.16.1768.
37. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013;36(3):611-7. doi: 10.2337/dc12-0904.
38. Tsai YW, Kann NH, Tung TH, et al. Impact of subjective sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Fam Pract*. 2012;29(1):30-5. doi: 10.1093/fampra/cmr041.
39. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2119-26. doi: 10.1210/jc.2003-031562.
40. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2013;114(3):525-31. doi: 10.1002/jcb.24402.
41. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1435-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
42. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med*. 2010 Sep;71(5):1027-36. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.05.041.
43. Rao MN, Blackwell T, Redline S, Stefanick ML, Ancoli-Israel S, Stone KL; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association between sleep architecture and measures of body composition. *Sleep*. 2009 Apr;32(4):483-90. doi: 10.1093/sleep/32.4.483.
44. Magee CA, Caputi P, Iverson DC. Short sleep mediates the association between long work hours and increased body mass index. *J Behav Med*. 2011 Apr;34(2):83-91. doi: 10.1007/s10865-010-9287-3.
45. Nielsen LS, Danielsen KV, Sørensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev*. 2011 Feb;12(2):78-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00724.x.
46. Deacon-Crouch M, Skinner I, Tucci J, Begg S, Wallace R, Skinner T. Association between indigenous status and Body Mass Index (BMI) in Australian adults: Does sleep duration affect the relationship? *PLoS One*. 2022 Feb 16;17(2):e0263233. doi: 10.1371/journal.pone.0263233.
47. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010 Jan;137(1):95-101. doi: 10.1378/chest.09-0791.
48. Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FC, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Oct;289(4):E627-33. doi: 10.1152/ajpendo.00079.2004.
49. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002 Apr;6(2):97-111. doi: 10.1053/smr.2002.0186.
50. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karatarki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1980-5. doi: 10.2337/dc09-0284.
51. Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1171-6. doi: 10.2337/dc10-1962.
52. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*. 2013 Aug;17(4):241-54. doi: 10.1016/j.smr.2012.09.005.
53. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Sep;6(5):273-85. doi: 10.1177/2040622315590318.
54. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 15;175(8):851-7. doi: 10.1164/rccm.200610-1527OC.
55. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb 1;179(3):235-40. doi: 10.1164/rccm.200809-1392OC.
56. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005 Jun;28(6):747-52. doi: 10.1093/sleep/28.6.747.
57. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Schechter MS, Ward SD, Sheldon SH, Shiffman RN, Lehmann C, Spruyt K; American

- Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e714-55. doi: 10.1542/peds.2012-1672.
58. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007 Jun;11(2):77-84. doi: 10.1007/s11325-006-0085-7.
  59. Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, et al. Adipokines in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):443-9. doi: 10.1093/sleep/30.4.443.
  60. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):703-15. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.009.
  61. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008 Feb;133(2):496-506. doi: 10.1378/chest.07-0828.
  62. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1017-9. doi: 10.2337/dc08-1776.
  63. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
  64. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 1;181(5):507-13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.
  65. Leong WB, Banerjee D, Nolen M, Adab P, Thomas GN, Taheri S. Hypoxemia and glycemic control in type 2 diabetes mellitus with extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):E1650-4. doi: 10.1210/jc.2014-1260.
  66. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):355-63. doi: 10.2337/dc13-0933.
  67. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 1;186(5):434-41. doi: 10.1164/rccm.201112-2135OC.
  68. Leong WB, Nolen M, Thomas GN, Adab P, Banerjee D, Taheri S. The impact of hypoxemia on nephropathy in extremely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Sleep Med*. 2014 Jul 15;10(7):773-8. doi: 10.5664/jcs.3870.
  69. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 1;181(5):507-13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.
  70. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleki A, Maltezos E, Trakada G, Bouros D. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:751-6. doi: 10.2147/vhrm.s7057.
  71. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):834-9. doi: 10.1136/thx.2009.115105.
  72. Schober AK, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J*. 2011 Jul;5(3):165-72. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00216.x.
  73. Grandner MA, Patel NP, Gehrman PR, Perlis ML, Pack AI. Problems associated with short sleep: bridging the gap between laboratory and epidemiological studies. *Sleep Med Rev*. 2010 Aug;14(4):239-47. doi: 10.1016/j.smrv.2009.08.001.
  74. Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev*. 2010 Jun;14(3):191-203. doi: 10.1016/j.smrv.2009.07.006.
  75. Chandola T, Ferrie JE, Perski A, Akbaraly T, Marmot MG. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep*. 2010 Jun;33(6):739-44. doi: 10.1093/sleep/33.6.739.
  76. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010 Dec;33(12):1633-40. doi: 10.1093/sleep/33.12.1633.
  77. Grandner MA, Patel NP, Perlis ML, et al. Obesity, diabetes, and exercise associated with sleep-related complaints in the American population. *Z Gesundh Wiss*. 2011 Oct;19(5):463-74. doi: 10.1007/s10389-011-0398-2.
  78. Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med*. 2001 Sep;2(5):417-22. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00110-1.
  79. Pinheiro T, Thomas T, Devaraj U, Ramachandran P, Krishnaswamy UM. Prevalence of restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetics. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107727. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107727.
  80. Khandelwal D, Dutta D, Chittawar S, Kalra S. Sleep Disorders in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 Sep-Oct;21(5):758-61. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_156\_17.
  81. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S25-S32. doi: 10.2337/dc17-S006. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):985.
  82. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010.

## РЕЗЮМЕ

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розладами сну та несприятливими метаболічними наслідками, зокрема ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу у дорослих, підвищеним ризиком кардіометаболічних захворювань і смертності. До порушень сну, які призводять до зазначених захворювань, належать зміна тривалості сну, хронічне обмеження сну, надмірний сон, зміни архітектури сну, фрагментація сну, порушення циркадних ритмів (позмінна робота) та синдром обструктивного апное сну. Сон і циркадні ритми модулюють або контролюють щоденні фізіологічні патерни, що має важливе значення для нормального метаболічного здоров'я. Метаболічні процеси, зокрема толерантність до глюкози, змінюються протягом дня

і ночі та на різних стадіях сну. Під час сну знижується утилізація глюкози мозком і активність симпатичної нервової системи та підвищується тонус блукаючого нерва. Показники поширення ожиріння та цукрового діабету 2 типу зростають у всьому світі одночасно зі зростанням поширеності недосипання та порушень сну. Результати епідеміологічних і патофізіологічних досліджень, проведених у різних країнах серед різних соціально-економічних груп, підтверджують, що порушення сну підвищують ризик розвитку кардіометаболічних порушень, зокрема цукрового діабету 2 типу. Існує взаємозв'язок між метаболічною дисфункцією і розладами сну. Дані сучасних досліджень свідчать, що сон є потенційно модифікованим чинником ризику кардіометаболічних захворювань та ожиріння. Слід провести додаткові клінічні дослідження для поліпшення розуміння механізмів, що лежать в основі метаболічних розладів, пов'язаних з порушеннями сну, та вивчити потенційну користь нормалізації сну в осіб із метаболічними порушеннями. Рекомендації щодо оптимізації та гігієни сну, лікування його порушень, поряд з достатньою фізичною активністю та повноцінним харчуванням, мають бути включені до профілактичних і терапевтичних стратегій підтримання метаболічного здоров'я.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, синдром обструктивного апное сну, сон, порушення.

## ABSTRACT

### Metabolic consequences of sleep disorders.

#### Review

**I. Y. Romanenko, O. E. Tretyak**

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

Epidemiological studies have shown association of sleep disorders with adverse metabolic effects, includ-

ing obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in adults, with an increased risk of cardiometabolic disease and mortality. Categories of sleep disorders that contributed to the above diseases included changes in sleep duration, chronic sleep deprivation and excessive sleep, changes in sleep architecture, sleep fragmentation, circadian rhythm disorders (e.g., shift work), and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep and circadian rhythms modulate or control daily physiological patterns, that play an important role for normal metabolic health. Various metabolic processes, including glucose tolerance, change during the day and night and at different stages of sleep. During sleep, the utilization of glucose by the brain and activity of the sympathetic nervous system decrease, and vagus nerve tone increases. Global rates of obesity and diabetes are on the rise worldwide, and the prevalence of sleep deprivation and sleep disorders are also on the rise. The results of epidemiological and pathophysiological studies conducted in different countries among the population of different socioeconomic groups confirm that sleep disorders predispose to a higher risk of cardiometabolic disorders, including type 2 diabetes. There is a bidirectional relationship between metabolic dysfunction and sleep disorders. Current research data suggest that sleep is a potentially modifiable risk factor for cardiometabolic disease and obesity. More clinical investigations are required to improve our understanding of the mechanisms underlying metabolic dysfunction associated with sleep disorders and to explore the potential benefit of normalizing sleep in people with metabolic disorders. Recommendations for the optimization and hygiene of sleep, treatment of sleep disorders, along with sufficient physical activity and proper nutrition, should be included in preventive and therapeutic strategies to maintain metabolic health.

**Keywords:** insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea syndrome, sleep, sleep disorders

Дата надходження до редакції 25.03.2022 р.

Дата рецензування 27.04.2022 р.

Дата підписання статті до друку 10.05.2022 р.





Джардінс®  
(емпагліфлозин)

Сінджарді®  
(емпагліфлозин/  
метформіну HCl)

Для керування перебігом цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

# 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<sup>2</sup>

†У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням<sup>†</sup>



**Розширено можливості  
для застосування Джардінс®<sup>1</sup>:**

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

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<sup>1,2</sup>. 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 в 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 зниженою 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  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного 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 м<sup>2</sup>) розпочинати терапію з 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ  $\geq 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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: необмежений з 10.12.2020. \*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

**Коротка інструкція для препарату Сінджарді® Склад.** Діюча речовина: емпагліфлозин, 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 в дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину й метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний 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  $\geq 90$  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: необмежений 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-ingenheim.com Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.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 результатів<sup>1</sup>



понад **339+** лабораторних центрів  
у більш ніж **149+** населених пунктах  
по всій Україні<sup>2</sup>

<sup>1</sup>подробиці на сайті synevo.ua  
<sup>2</sup>станом 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



|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| 001  | Тиреоглобулін (ТГ)                |
| 002  | Тиреоглобулін, антитіла (АТТГ)    |
| 004  | Тиреотропний гормон (ТТГ)         |
| 1005 | Тироксин вільний (Т4 віль.)       |
| 1006 | Тироксин загальний (Т4 заг.)      |
| 1007 | Трийодтиронін вільний (Т3 віль.)  |
| 1008 | Трийодтиронін загальний (Т3 заг.) |
| 009  | Пакет № 1. "Тиреоїдний з АМС"     |
| 010  | Пакет № 2. "Тиреоїдний" (3 п...   |
| 011  | Пакет № 3. "Скринінг на а"        |

**1 000** досліджень у прайсі  
**1 916 000** тестів виконується  
щомісяця

дані 2020 року



УДК 612.35:616.36: 614.8

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-49>

# Стрес-індуковані зміни життєдіяльності організму. Огляд літератури



Л. В. В'юницька<sup>1</sup>, Т. Ю. Юзвенко<sup>2</sup>,  
Т. І. Дашук<sup>2</sup>, В. І. Паньків<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

В умовах сучасного світоустрою стрес різного характеру посідає одне з найважливіших місць у житті людини. Особливо це стосується періодів стихійних і техногенних катастроф, соціальних криз, військових конфліктів [1].

Термін «стрес» уведений основоположником теорії стресу Г. Сельє і досі широко використовується. Загальноприйняте класичне визначення стресу за Г. Сельє: «стрес — це неспецифічна відповідь організму на будь-яку пред'явлену йому вимогу». Під терміном «вимога» розуміють будь-яку зміну стану організму, відмінну від деякої умовної точки (стану) абсолютної стабільності (спокою) [2], тобто будь-який вплив на організм як зовнішніх, так і внутрішніх чинників, що призводить до відхилення від цієї умовної точки (стану), є вимогою. Це визначення охоплює широкий діапазон як зовнішніх, так і внутрішніх чинників і агентів, потреб людини в процесі життєдіяльності. Звідси походить крилатий вислів «життя — це стрес».

Існує градація рівня стресу. Стреси більшої сили зазвичай виникають у відповідь на ситуації, що загрожують життю (природні або інші катастрофи, перебування в зоні військових дій, полоні тощо), а також події, які мають велику особистісну значущість (смерть або тяжка хвороба близької людини, роз-

лучення, значні фінансові втрати, вимушена міграція, втрата роботи тощо). Стреси малої сили можуть спричинити різноманітні повсякденні ситуації, які людина вважає тяжкими або невирішеними [3].

Є багато видів стресу: хронічний, фізіологічний, психологічний, інформаційний тощо [4]:

**Фізіологічний стрес** виникає внаслідок фізичного перевантаження організму і впливу на нього шкідливих чинників довкілля (надто висока чи низька температура в робочому приміщенні, незвичні запахи, недостатня освітленість, підвищений рівень шуму). Симптомами фізіологічного стресу є хекання, частий пульс, почервоніння, спітніння.

**Психологічний стрес** є наслідком порушення психологічної стійкості особистості через образи, виконання роботи, що не відповідає кваліфікації, психологічного перевантаження тощо. Симптомами психологічного стресу є зміна психічних функцій, найчастіше — уповільнення розумових операцій, розсіювання уваги, ослаблення функції пам'яті, зменшення сенсорної чутливості, гальмування процесу ухвалення рішення.

Варіантом психологічного стресу є **емоційний стрес**, що виникає в ситуаціях загрози, небезпеки, образи.

**Інформаційний стрес** зумовлений надмірним обсягом інформації або інформаційним вакуумом.

В'юницька Людмила Василівна, к. біол. н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики. E-mail: ovmila@gmail.com; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Дашук Тетяна Іванівна, зав. клініко-діагностичної лабораторії; Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики і лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>



За тривалістю дії розрізняють гострий і хронічний стрес. Механізми дії цих видів стресу мають принципові відмінності, що визначають їх вплив на організм. **Гострий стрес** розвивається, коли дія стресового агенту має епізодичний характер і не повторюється. **Хронічний стрес** виникає, коли дія стрес-фактора на організм має персистувальний характер, але не перевищує індивідуального порогового рівня. Симптомами гострого стресу є нудота, прискорене серцебиття, біль у грудях, різка агресія, симптомами хронічного стресу — дратівливість, тривожність, депресія, головний біль, порушення сну [5].

Іншим похідним впливу стресових чинників за Г. Сельє є дистрес, тобто «стрес, пов'язаний з виразними негативними емоціями, який шкідливо впливає на здоров'я» [4]:

- **стрес** характеризується стресовою реакцією, механізми реалізації якої не виходять за межі фізіологічного діапазону для індивідуума;

- **дистрес** характеризується стресовою реакцією, механізми реалізації якої виходять за межі фізіологічного діапазону для індивідуума, призводить до перенапруження нейроендокринних механізмів, супроводжується їх дезорганізацією, спричиняє функціональні або морфологічні порушення діяльності організму, що призводять до розвитку деструктивних змін і навіть до загибелі організму [4].

З огляду на наведене вище, застосовуваний у медичній практиці термін «стрес» формально не відповідає його змісту. Використання поняття «дистрес» є обґрунтованішим. Це руйнівний процес, що характеризується погіршенням психофізіологічних функцій. Зазвичай таке перенапруження є тривалим стресом, за якого мобілізуються і витрачаються всі резерви адаптації [6].

Найоптимальнішим є використання визначення «стресова реакція» (адаптаційний синдром або синдром неспецифічного реагування) — реакція, що виникає під час взаємодії особи із зовнішніми та/або внутрішніми чинниками, які призводять до дестабілізації (дезорганізації) адаптаційних механізмів регуляції і розвитку патологічного стану. Виділено групу розладів адаптації, але ці нозології мало вивчено. Є труднощі з їх діагностикою та вибором ефективної терапії, яка б ураховувала як соматичний, так і психічний аспект розладів адаптації у динаміці [7].

Події або вимоги, що спричиняють стрес, називають стресорами або стрес-факторами. Існує опис біопсихосоціальної та діатез-стресової моделі, за якої біологічний діатез, або біологічна уразливість

перетворюється на захворювання лише за умови впливу стресорів — несприятливих психологічних та соціально-психологічних чинників [8].

Виділяють кілька типів чинників стресу, що запускають механізми стресової реакції [9]:

- 1) соматичноспрямовані стресори: впливаючи на тіло людини (механічний, фізичний, хімічний вплив тощо), призводять до соматичних порушень;

- 2) стресори, що впливають на психічну сферу без соматичного ушкодження (раптові проблеми соціального, сімейного, побутового, фінансового характеру, катастрофічні події тощо);

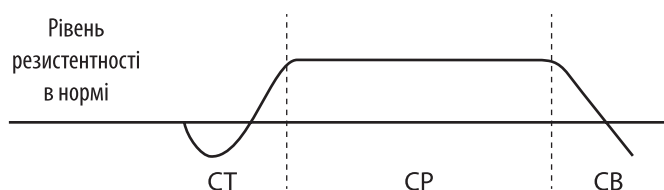
- 3) поєднані стресори соматичного і психічного впливу.

Спрямованість чинника стресу у більшості випадків не відповідає лише соматичним або психічним виявам стресової реакції: будь-яке порушення в одній сфері негайно спричиняє зміни в іншій. При цьому нейровегетативні механізми є соматичним еквівалентом психічних процесів, особливо емоційних проявів. Без соматичного еквівалента не може бути емоційного реагування і навпаки. Важливо, що чинник соматично спрямованого впливу обмежений певним часовим інтервалом на відміну від психічного впливу [10].

Г. Сельє в межах загального адаптаційного синдрому описав три стадії адаптації, зокрема початкову коротку реакцію тривоги з подальшим тривалим періодом резистентності та термінальною стадією виснаження і смерті (рисунок) [11].

Стадія тривоги виникає у відповідь на безпосередню дію стресора з підвищенням функціональної діяльності органів і клітин, які відповідають за резерв життєзабезпечення організму. Г. Сельє розрізняв дві фази стадії тривоги: шок та контршок [12].

У фазі шоку спостерігаються гіпотензія, гіпотонія м'язів, порушення проникності судинних і капілярних мембран, ексудація, гемоконцентрація, загальний катаболізм, виразки в шлунково-кишковому



СТ — стадія тривоги; CP — стадія резистентності;  
СВ — стадія виснаження

**Рисунок.** Стадії перебігу стресу за Г. Сельє [11]

тракті, лейкоцитоз, що переходить у лейкопенію (еозинопенію). У фазу контршоку розвиваються захисні механізми: підвищується секреторна активність кіркового і мозкового шарів надниркових залоз (НЗ), збільшується секреція адреналіну, адренкортикотропного гормону (АКТГ), глюкокортикостероїдів. Виділяють три типи стресорів: гострі, короткострокові та довгострокові. Якщо дія стресора була сильною або тривалою, то настає друга стадія — резистентність [10].

У більшості випадків через 48 год спостерігаються гіпертрофія НЗ, збільшення кількості базофільних клітин аденогіпофіза, гіперемія щитоподібної залози, еозинофілія. Підвищується резистентність не лише до діючого стресора, а й до інших. Стрес, що дійшов до стадії резистентності, Г. Сельє трактував як загальний адаптаційний синдром — комплекс захисних реакцій, які виникають в організмі людини у відповідь на значні пошкоджувальні впливи. Надалі відбувається відновлення морфології та функції органів і тканин до норми. Якщо стресовий чинник має руйнівну силу, то резистентність організму знижується і настає третя стадія — виснаження [11]. Отже, стресори, які діють з більшою тривалістю або інтенсивністю, що перевищує адаптивні резерви, призводять до декомпенсації та виснаження захисних сил організму, але функціонування організму для самозбереження має здатність до активізації органів і систем, відповідальних за адаптацію.

Згідно з теорією стресу, ресурси систем, що реалізують соматичну складову стресової реакції, розраховані в середньому на 1,5—3,0 год. Далі настає виснаження ресурсів цих механізмів. Упродовж зазначеного часу має відбутися або нейтралізація дії стресового чинника, або адаптація організму до ушкодження із стабілізацією на новому рівні показників гомеостазу. Якщо цього не відбувається, то розвивається стадія виснаження (дистрес), яка за відсутності допомоги може закінчитися загибеллю організму.

Реакція організму на стрес — це процеси, які відбуваються на клітинному, тканинному і системному рівнях, що може спровокувати дебют та обтяжити перебіг деяких захворювань [13, 14]. Стрес-індуковані розлади мають високу поширеність (від 15 до 60 %) серед населення розвинених країн. Це стосується насамперед захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, хронічних неспецифічних хвороб та ендокринних розладів [15].

Виразність стресової реакції та її наслідки для здоров'я визначаються:

- 1) характером стресора і кількісними характеристиками (зокрема кумулятивним ефектом);
- 2) психологічними, особистісними та генетичними особливостями людини, що визначають стійкість організму до стресу, способи емоційного реагування і подолання стресових ситуацій;
- 3) мікросоціальними умовами (наявність сім'ї, великої кількості міжособистісних зв'язків, соціальної підтримки знижує силу стресу).

В екстремальних ситуаціях, що потребують напруженої діяльності поза межами звичайного існування, організм реагує активацією стереотипної, еволюційно виробленої та генетично закріпленої програми, яка має чітке адаптаційне спрямування.

#### **Адаптивні ефекти стресорної реакції — збільшена секреція медіаторів і гормонів [15]**

1. Збільшення концентрації кальцію в клітині.
2. Активація ліпаз, фосфоліпаз, вільнорадикальне окиснення.
3. Мобілізація енергетичних та структурних ресурсів організму.
4. Спрямована передача енергетичних ресурсів у функціональну систему, що становить адаптацію до даного стресора.
5. Активація синтезу білка.

Порушення, що зберігаються, вже не є стресовою реакцією. Це вияви або розвинутого ушкодження організму, або наслідки специфічного впливу стресового чинника на тлі виснажених ресурсів симпатoadреналової системи і/або деструктивні наслідки стресової реакції. Виснаження симпатoadреналової системи призводить до значного порушення життєвих функцій. Слід пам'ятати, що в умовах соматичної травми, коли наслідки впливу стресора також є стресовим чинником, можливості відновлення ресурсів стрес-реалізуючих систем у край обмежені [16, 17].

Отже, стрес спричиняє значну перебудову процесів метаболізму і фізіологічного функціонування, що підвищує стійкість організму до гострої загибелі. Фізіологічний сенс стрес-реакції полягає в екстремній мобілізації енергетичних та структурних ресурсів організму і створенні позитивного тла для здійснення реакцій, спрямованих на підтримку гомеостазу в екстремальних ситуаціях. Установлено, що у відповідь на будь-які стресові подразники в організмі відбувається паралельна активація трьох основних

систем, що контролюють гомеостаз, — нервової, імунної та ендокринної.

На соматичному рівні стресова реакція ніколи не минає без сліду для організму. У разі сприятливого перебігу відбувається перебудова механізмів регуляції, формується новий рівень можливостей механізмів адаптації. Інакше кажучи, соматичний стрес хронічним не буває — організм або адаптується, або гине. Інша картина спостерігається при психічному стресі. Гостра стресова реакція фіксує в одну систему (структуру) все, що відбувалося під час стресу, та всі психофізичні ланки стресової реакції. Нейро-ендокринна і вегетативна системи — соматичні еквіваленти психічної діяльності. Тому відновлення у пам'яті як чинника стресу, так і всіх супутніх обставин (людей, місця, часу, місцевості, одягу тощо), може запустити механізми стресової реакції. Психологічний стресор зазвичай не припиняє впливу з часом: продовжує діяти або безпосередньо, або через спогади. Ці дві особливості лежать в основі розвитку хронічного стресу [18, 19].

Процес пристосування організму передбачає різні типи адаптації [20]:

- активну (запуск адаптивних механізмів компенсації змін, спричинених негативною дією зовнішніх чинників, які дають змогу зберігати внутрішнє середовище в стані рівноваги, коли за рахунок резистентності організм активно пристосовується до нових умов);
- пасивну (збереження функцій за рахунок формування толерантності до змін зовнішньої дії негативних чинників довкілля);
- термінову (активація фізіологічних механізмів реакції у відповідь на вплив подразника, що сформувалися раніше, коли функціонування органів і систем організму відбувається на межі можливостей);
- тривалу (поступова адаптація до тривалої стресової дії негативних чинників, що повторюється, а також може бути результатом багаторазової реакції організму внаслідок термінової адаптації);
- фенотипову — формування адаптивної реакції організму і виникнення компенсаторних зворотних фізіологічних змін під впливом довкілля, які за сприятливих умов зникають;
- генотипову — поява стійких морфофізіологічних і поведінкових змін, спрямованих на підтримку гомеостазу в складних умовах середовища, що закріплюються в генотипі етнічних і расових груп та успадковуються.

На роботу адаптаційних і пристосувальних механізмів впливає низка чинників [20]:

- психологічні (індивідуально-типологічні характеристики особистості) і патопсихологічні (психологічні розлади, делінквентна, адиктивна, автодеструктивна поведінка);
- психопатологічні (психічні розлади);
- біологічні (спадкова схильність, природжені відхилення центральної нервової системи (ЦНС) тощо, порушення катехоламінового обміну, гормональні порушення);
- соціально-економічні;
- техногенні;
- культурні;
- екологічні;
- природні.

Процес адаптації розпочинається з мобілізації та перерозподілу резервів із забезпеченням ними систем, які першими реагують на екстремальну ситуацію. Адаптація організму до дії стресорів відбувається насамперед через зміни роботи вегетативної нервової системи (ВНС), ЦНС, імунної та ендокринної систем [21].

У стані стресу мозкова речовина НЗ виділяє адреналін — катаболічний гормон, що впливає практично на всі види обміну речовин і відіграє важливу роль в адаптації організму до стресу. Адреналін активує вивільнення глюкози та жирних кислот з жирових клітин, які організм використовує як енергію для реагування на стрес. Цей гормон підвищує психічну мобілізацію і активність організму, але тривала дія високої концентрації адреналіну на систему енергетичного обміну спричиняє підвищення білкового катаболізму, що призводить до загального виснаження організму. Адреналін стимулює гіпоталамо-гіпофізарну і надниркову системи й, активуючи синтез АКТГ, спричиняє збільшення концентрації в крові глюкокортикоїдів (насамперед кортизолу), що підвищує стійкість організму до стресу і його адаптаційні можливості. Глюкокортикоїдна реакція зазвичай повільніша і триваліша, ніж ефекти адреналіну на метаболізм глюкози [4, 22]. Хронічно підвищений рівень глюкози внаслідок дії хронічного стресу може пошкодити мітохондрії та мітохондріальну ДНК, що призводить до появи токсичних продуктів, які запускають системне запалення, змінюючи експресію генів, і прискорюють старіння клітин. Введено поняття «мітохондріальне алоstaticтчне навантаження», що визначає згубні структурні та функціональні зміни мітохондрії у відповідь на стресорно підвищений



рівень глюкози. Мітохондріальну дисфункцію вважають ранньою модифікованою мішенню хронічного стресу та поведінки, пов'язаної зі стресом [23].

На стресову резистентність організму, крім гормонів гіпофіза і НЗ, істотно впливає нервова система, оскільки стресовий подразник, спричиняючи збудження симпатичної нервової системи і нервових центрів вищих відділів мозку, активує гіпофізарно-надниркову систему, що забезпечує стійкість до стресових навантажень, бере участь у підтримці іонного гомеостазу та регуляції імунної відповіді [24].

Генетично зумовлена норма адаптаційної реакції людини має еволюційно пристосувальний характер, вона може «не встигати» за сучасними темпами зміни довкілля. Це є важливим чинником розвитку «хвороб цивілізації», значна частина яких належить до психосоматозів [25]. Якщо раніше до психосоматичних захворювань відносили 7 нозологічних одиниць (есенціальну гіпертензію, тиреотоксикоз, нейродерміт, бронхіальну астму, деякі форми ревматоїдного артриту, виразковий неспецифічний коліт і виразкову хворобу), то нині до реєстру психосоматичного реагування належать також захворювання серцево-судинної системи, значна кількість захворювань опорно-рухового апарату, шкіри, уrogenітальної системи, мігрені тощо [26]. Дані, зібрані в межах проекту Global Burden of Disease 2016, свідчать, що поширеність болю голови/мігрені посідає друге місце у віковій групі від 15 до 49 років у країнах з високим соціально-економічним статусом і перше місце у всіх вікових групах у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, які страждають від громадянських і військових конфліктів. Серед чинників ризику мігрені (метаболічні, гормональні, чинники психічного здоров'я) хронічний стрес (стрес, пов'язаний з роботою, або стрес унаслідок тероризму і бойових дій) дедалі частіше згадують як ключовий механізм розвитку та хронізації захворювання [27].

Хронічний стрес впливає на головний мозок, зокрема на нейромедіаторний баланс загалом (механізми центральної регуляції) і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів, а також спричиняє порушення трофічних і пластичних процесів у ЦНС. Таким чином, різні форми хронічної неінфекційної патології об'єднує первинне ураження ЦНС з подальшим розвитком дизрегуляції функціонування внутрішніх органів, центрального і периферичного кровообігу. Саме тому «хвороби цивілізації» (нейродегенеративні, серцево-судинні, метаболічні, автоімунні, онкологічні та інші патологічні стани)

відносять до категорії дизрегуляторної патології, оскільки встановлено, як внутрішньоклітинна сигналізація призводить до розвитку цих захворювань [28]. Нервові клітини гіпоталамуса під впливом аферентних імпульсів продукують поліпептидні рилізінг-фактори, які, надходячи до гіпофіза через портальну систему кровообігу, стимулюють синтез та секрецію тропних гормонів гіпофіза, здійснюючи каскадну активацію мозкової речовини і кори НЗ, щитоподібної залози та інкреторної функції підшлункової і статевих залоз [29].

Класичне розуміння стресової реакції реалізується через активацію симпатoadреналової системи (нейроендокринні механізми). Клінічно її виявами є як соматичні (вегетативні), так і психічні (емоційні) симптоми. Важливо враховувати умови розвитку стресової реакції — преморбідне тло або стан. У більшості випадків постраждалі від травмувального чинника мають доклінічно або клінічно виразні розлади здоров'я. Особливо це стосується порушень симпатoadреналової системи і супідрядних механізмів нейроендокринної системи. Наприклад, стресова реакція може спричинити розгорнуту картину гіпертонічного кризу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, у хворих на ішемічну хворобу серця — клініку гострого коронарного синдрому тощо [30]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, яке значно знижує адаптаційні можливості організму. Також існує синдром взаємного обтяження, коли стресова реакція різко погіршує перебіг фонового інтеркурентного захворювання або коморбідної патології. Низький рівень стресу характерний для осіб з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ), високий рівень стресу статистично значущо частіше реєстрували в осіб з тяжкою гіпертонічною хворобою порівняно з особами без АГ. Виявлено прямо пропорційну кореляцію між рівнем стресу і рівнем АТ [31].

Пошкоджувальний ефект стресу пов'язаний з надмірним посиленням ліпотропного адаптивного ефекту, коли катехоламіни та протеїнінази збільшують активність фосфоліпаз та інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів. У результаті накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів руйнуються мембрани клітин і порушується проникність судин [32]. Судинна система є своєрідним індикатором будь-якого патологічного процесу, забезпечуючи розвиток адаптивних механізмів. Психологічний стрес спричиняє зміни фізіології серцево-судинної системи, які можуть впливати на

ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) [33]. Не існувало єдиної думки щодо того, чи є психоемоційний стрес незалежним чинником ризику ССЗ [31]. Установлено, що під час політичних і соціально-економічних перетворень та військових конфліктів захворюваність на ішемічну хворобу серця збільшується, тобто стрес відіграє певну роль у розвитку патології серцево-судинної системи. Однак збільшення захворюваності не пов'язане з традиційними чинниками ризику, оскільки їх рівень у популяції за роки, які вивчали, не підвищився. Епідеміологічні дослідження виявили зростання рівня психосоціального стресу. Близько 70 % населення живе в умовах хронічного психосоціального стресу високого і середнього рівня [34].

Як відомо, провідну роль у розвитку загально-го адаптаційного синдрому за умов стресу відіграє ВНС, симпатична і парасимпатична відділи якої характеризуються різнонапрвленою активністю. Так, реагування на гострий стрес зумовлене переважно змінами у роботі симпатичного відділу ВНС: збільшення частоти і сили серцевих скорочень, зменшення діаметра судин, посиленням глюконеогенезу і глікогенолізу. Підвищення активності симпатичного відділу ВНС супроводжується посиленням викидом катехоламінів. Адреналін і норадреналін є нейромедіаторами симпатичного відділу ВНС [35].

Підтверджено психосоматичну передумову розвитку порушень ритму серця. Адреналін і норадреналін мають потужний вплив на серце. Зростає як частота серцевих скорочень, так і ударний об'єм, що збільшує серцевий викид. Катехоламіни спричиняють відтік крові від інших частин тіла до серця, мозку та м'язів, коли тіло готується до нападу або втечі [4]. Зазвичай стрес-індуковані порушення ритму виявляються тахіаритміями, що характеризуються патологічно швидким серцевим ритмом. Токсичний вплив катехоламінів на міокард призводить до зменшення щільності та чутливості  $\beta$ -адренорецепторів, унаслідок цього збільшується кількість вільних катехоламінів у міокарді та знижується скоротлива активність кардіоміоцитів, тобто розвивається «метаболічне ушкодження міокарда» [36]. Унаслідок цього феномену виникають вторинні морфофункціональні зміни кардіоміоцитів (некроз), що перетворює аритмію з функціонального стану на органічний [37]. У разі тривалої підвищеної активності симпатичної нервової системи зменшується запас норадреналіну в тканині міокарда, що призводить до скорочення потенціалу

дії, підвищуючи ризик виникнення аритмій [9]. Ще одним ефектом впливу катехоламінів на кардіоміоцити є їх здатність індукувати розвиток гіпокаліємії (стрес-гіпокаліємія). Як відомо, гіпокаліємія може спричинити передчасне скорочення передсердя або шлуночків, тахіаритмії [38].

На підставі отриманих даних сформульовано теорію психосоматичного ураження серця, а стрес визнано незалежним чинником ризику розвитку і прогресування ССЗ. Запропоновано термін «кардіоневроз», що виявляється серцебиттям або боєм у ділянці серця, порушенням ритму серця, частими змінами АТ і ознаками вегетативної дисфункції [39]. При вегетативній дисфункції з переважанням симпатикотонії зростає ризик розвитку АГ у стресових ситуаціях. Збільшення з часом частоти виявлення і виразніші порушення балансу ВНС свідчать про зниження адаптивних ресурсів організму на тлі прогресування стресових навантажень [40]. Виявлено негативний вплив підвищеної стрес-реактивності АТ на стінку судин в осіб з високим нормальним рівнем АТ і діагностованою АГ, що реалізується не лише раннім розвитком атеросклерозу, а й ригідністю стінки артерій [41]. Фізіологічні та поведінкові ефекти стресу на ризик розвитку ССЗ такі [42].

#### Фізіологічні ефекти

- Підвищення екскреції гормонів стресу
- Підвищення АТ
- Підвищення частоти серцевих скорочень
- Порушення серцевого ритму
- Коронарний спазм
- Пошкодження ендотелію
- Активація запалення (інтерлейкіни)
- Підвищення рівня фібриногену

#### Поведінкові ефекти

- Активне тютюнокуріння
- Збільшення споживання алкоголю
- Порушення режиму праці й відпочинку
- Зниження фізичної активності
- Порушення сну
- Переїдання або зниження апетиту
- Тривожність
- Депресія

Значну роль у реагуванні організму на стрес відіграє адаптивна реакція ЦНС, що виявляється певними поведінковими змінами.

Після нетривалої мобілізації психічних резервів організму настає фаза їх виснаження, що характеризується розвитком тривожних розладів [43].

Тривожність є природною адаптивною реакцією організму, своєрідним «функціонально корисним збудженням». При хронічному стресі виникає дисбаланс активності різних нейромедіаторних систем мозку, внаслідок чого тривожність втрачає фізіологічний адаптивний сенс і перетворюється на патологічний стан, що деструктивно впливає на психоемоційну сферу людини [44]. При цьому тривожність перестає бути пов'язаною з конкретним чинником зовнішньої загрози, є немотивованою, постійною, загострюючись у певних випадках і ситуаціях. При прогресуванні нейромедіаторного дисбалансу та порушенні центральних регуляторних механізмів формується стійка дисфункція вегетативної регуляції в ЦНС і розвиваються психовегетативні розлади, а потім — психосоматична патологія [45]. Формується хибне коло тривалого впливу стресу, в якому психічні порушення спричиняють появу чи посилюють наявні патологічні соматичні розлади.

За сучасними уявленнями, розвиток тривоги є не результатом дисфункції лише однієї нейромедіаторної системи, а наслідком системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів. Провідну роль у формуванні цього дисбалансу відіграє послаблення функцій  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) — основного гальмівного нейромедіатора в ЦНС. Саме порушення ГАМК-залежних процесів опосередковують подальшу дисфункцію серотонінергічних, катехоламінергічних, пептидергічних та інших нейромедіаторних систем, що при подальшому розвитку і прогресуванні тривожних розладів набувають ознак самостійних патогенетичних механізмів [45].

Однією з найважливіших проблем, пов'язаних із синдромом тривоги і захворюваністю населення в цілому, є порушення сну (інсомнія). Прогресуючи, порушення сну призводять до погіршення клінічного перебігу соматичних захворювань, невротизації особи, розвитку тривожних та депресивних станів, погіршення якості життя [46]. Інсомнія може розвиватися на тлі наявних форм патології, зокрема цереброваскулярної, невротичної, психосоматичної, але у багатьох випадках саме порушення сну, виникаючи на ранніх етапах впливу хронічного стресу, можуть стати одним з чинників розвитку стрес-залежної патології. Існує взаємозв'язок між порушеннями сну і тривожними розладами. Розвиток порушень сну та тривожних розладів має спільну патофізіологічну і нейрохімічну основу — розвиток нейромедіаторного дисбалансу, в якому провідну роль відіграє ослаблення ГАМК-ергічної

медіації. Поєднання синдрому тривоги та інсомнії розглядають як клінічно значущий предиктор розвитку соматичної або неврологічної патології [47].

Одним з важливих системних виявів загальної стрес-реакції є дезорганізація стану різних ланок системи гомеостазу. Відомо, що навіть у перші 15—30 с після початку дії стресового агента підвищується активність ацетилхолінестерази та кількість катехоламінів. Останні, виділяючись у кровотік при гострому стресі, можуть активувати процес згортання крові по зовнішньому і внутрішньому шляхах активації протромбінази та спричинити гіперкоагуляційний ефект гострої стрес-реакції. Ступінь порушень, що розвиваються, різний і залежить від характеру стресового агента, його сили та тривалості впливу [48]. Інтеграція психічних, нейрогормональних і соматовегетативних процесів, увесь комплекс стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих ефектів відбувається через систему мікроциркуляції. Порушення мікроциркуляції відображають зміни центральної гемодинаміки і в системі гомеостазу, об'єднуючи серцево-судинну та гемостатичну функціональні системи, з подальшим розвитком компенсаторних або патологічних (тканинна гіпоксія) реакцій [49]. Система гомеостазу підтримує нормальне функціонування імунної, серцево-судинної, дихальної та інших систем, зокрема забезпечує нормальну резистентність ендотелію судин, зупинку кровотечі з ушкоджених судин, регуляцію реологічних властивостей крові, впливає на центральну і периферичну гемодинаміку та проникність судин, бере участь у репарації ран, запаленні, імунологічній реакції, неспецифічній резистентності організму. Активація системи гомеостазу під впливом фізіологічних впливів і екстремальних чинників є захисною реакцією організму [42].

Стрес визнано модулятором імунітету. Зв'язки між ЦНС та імунною системою відбуваються через складну мережу двонаправленого зв'язку сигналів нервової, ендокринної та імунної систем. Відкриття, що нейропептиди і нейротрансмітери безпосередньо впливають на імунну систему, довело існування механізмів взаємозв'язку нервової, ендокринної та імунної систем. Установлено, що психологічний стрес порушує їх функціональну взаємодію [50]. В імунній системі зміни на стадії адаптації полягають у підтримці антигенного гомеостазу організму за рахунок лімфоїдних клітин, лімфоцитів, цитокінів. Механізм змін імунореактивності при стресі пов'язаний з активацією медіаторів стрес-системи



(кортико-релізінг гормону, АКТГ, глюкокортикоїдів і катехоламінів). У разі помірного збільшення секреції цих медіаторів активується імунна відповідь, тоді як у разі підвищеної секреції відбувається пригнічення імунореактивності. Стимуляція імунітету (мобілізація лімфоцитів, взаємодія з гемопоетичними стовбуровими клітинами кісткового мозку) — це пристосувальна реакція, яка визначає період відновлення або у разі тривалого впливу стресора — стан вторинної імунологічної недостатності [51]. За хронічного стресу постійна активація гормонів кори НЗ пригнічує функцію клітин імунної системи, при цьому зменшується стійкість організму до інфекційних захворювань. Також виникають розлади імунної системи, що призводить до підвищення ризику онкозахворювань. Порушення стрес-індукованої імунної регуляції спричиняють зниження імунної відповіді на вакцини, сповільнення загоєння ран, відновлення прихованих вірусів, а також підвищення ризику тяжких інфекційних захворювань (гепатит С), тому психологічний стрес слід враховувати при лікуванні та прогнозуванні наслідків зазначених ускладнень [26]. Визнано, що синдром хронічної втоми, поширений серед осіб працездатного віку, є вторинним імунодефіцитним станом унаслідок різних типів стресу [52].

Ерозивні зміни в шлунку і дванадцятипалій кишці виявляють у 30—40 % військових, які брали участь у бойових діях [18]. У загальній структурі захворювань гастроентерологічна патологія посідає четверте місце (14,2 %). Найчастіше спостерігають загострення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, хронічного гастриту, пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. До них нерідко приєднуються гепатопатія, реактивний або токсичний гепатит, панкреатит, холецистит. Відомо, що стрес спричиняє порушення моторики і мікроциркуляції, балансу чинників «агресії» та «захисту» з боку слизової оболонки, часто — підвищення секреції хлоридної кислоти, що у поєднанні з генетичними, конституційними, імунними і місцевими чинниками на тлі *Helicobacter pylori*-інфекції призводить до розвитку та загострення захворювань езофагогастроудоденальної зони. Стресові виразки характеризуються торпідним перебігом захворювання, тривалішим періодом рубцювання. Часто спостерігається субклінічна форма захворювання без характерних скарг («німі» виразки), у деяких випадках супроводжується розвитком гострих шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій [18].

Етіологія стрес-ураження езофагогастроудоденальної зони — мультифакторна, але ключовими чинниками є агресивний вплив кислоти та ішемія стінки органів унаслідок гіперперфузії [18]. На тлі критичного вітального стану відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі з підвищеною секрецією катехоламінів (спричиняють вазоконстрикцію та ішемію), кортикостероїдних гормонів і гістаміну (послаблюють захисні властивості слизового бар'єра шлунка). У разі тяжких порушень життєдіяльності організму розвиваються гіповолемія та гіпотензія, внаслідок чого погіршується мікроциркуляція і виникає ішемія слизової оболонки. Зниження кровообігу в слизовій оболонці шлунка призводить до зменшення вимивання надлишку іонів водню, локального ацидозу, збільшення кількості вільних радикалів, зменшення буферної ємкості, секреції слизу і бікарбонатів, а також до порушення відновлення епітеліальних клітин. Навіть коли потік крові відновлюється після тривалої гіперперфузії, підвищений рівень синтетики оксиду азоту спричиняє гіперемію, загибель клітин і посилення запальної реакції. Важливе значення для розвитку гострих ерозивно-виразкових уражень має посилення продукції хлоридної кислоти та пепсину внаслідок активації парасимпатичної ланки ВНС, а також порушення гастродуоденальної моторики [18].

Останніми роками відзначають збільшення кількості алергодерматологічних захворювань, у розвитку яких провідну роль відіграє хронічний стрес [53]. Із нозологічних алергодерматологічних захворювань в осіб, що мешкають у зоні бойових дій, переважають екзема (60 %) і atopічний дерматит (20 %). Нейродерматит діагностовано у 14 %, алергічний контактний дерматит — у 6 % пацієнтів. При аналізі анамнезу виявлено, що у 70 % хворих дебюту захворювання та/або початку загострення передували стрес (нічний обстріл, втрата житла, роботи тощо) з однаковою частотою при всіх нозологічних формах. Показники фобічної тривожності, соматизації, порушення депресивного спектру були підвищені вдвічі та більше порівняно з нормативними значеннями, що свідчить про тяжкість психоемоційного стану хворих [54].

Результатом впливу стресу в зоні бойових дій є ураження психіки, що має форму бойової психічної травми. Ця травма посідає значне місце у структурі бойового ураження психіки військовослужбовців: збільшує в 3—4 рази психічну захворюваність в армії та на 10—50 % ослаблює боєздатність військ

[55]. Бойова психічна травма — це переживання великої сили, спричинені короткочасною або тривалою дією психотравмувальних чинників бойової обстановки. Бойова психічна травма призводить до розладів психіки різної тяжкості та руйнування психологічної структури функціонування. Людина не поранена, не контужена, не отруєна, але вести бойові дії не здатна. Основним психотравмувальним чинником бойової обстановки є небезпека, що загрожує життю і здоров'ю. Військовослужбовець, який постраждав від бойової психічної травми, прирівнюється до осіб, що отримали вогнепальне поранення, тяжку фізичну травму, контузію, хімічне отруєння тощо. Тому цю категорію відносять до військових втрат (психологічних) [56].

Як відомо, жодна людина після перенесеного стресу різного ступеня тяжкості ніколи не стане такою, якою була до стресу. Це положення підтверджується розвитком посттравматичного стресового розладу (ПТСР), який діагностують у 50—80 % осіб, які перенесли тяжкий стрес. Розвиток ПТСР залежить від інтенсивності стресу, його значущості для особистості, тривалості, супутніх соматичних розладів, попередніх соматичних і психічних захворювань, стійкості, ступеня готовності людини до цього стресу, рівня соціальної захищеності. Діагноз ПТСР встановлюють, якщо після гострого стресового розладу (протягом першого місяця після травмувальної події) симптоми захворювання зберігаються [57].

Спогади про травматичну ситуацію, перебування в умовах, що передували її розвитку, контакт з чинниками, що її супроводили, перебування у лікувальній установі, стійкі спогади про перенесене, відображені у снах, посилюються у разі потрапляння в ситуації, які нагадують стресову, в умовах, що мають асоціативний зв'язок з травмою, спричиняють повторне переживання стресового стану, поживляючи клінічну симптоматику психічного розладу. Переживання травми стає центральним у житті людини, змінюючи стиль життя і функціонування [58]. У потерпілого розвиваються страхи, фобії, тривожно-депресивні розлади, психосоматичні порушення. Людина прагне уникати ситуацій, що нагадують стресову або пов'язані з нею, за відсутності такої поведінки до стресу. У затяжних випадках пацієнт стає фіксованим не на самій травмі, а на її наслідках. Інтенсивність симптоматики може мінятися, посилюючись при додатковому стресі. Сприятливий прогноз корелює зі швидким розгортанням симптоматики, хорошою соціальною адаптацією

у преморбіді, наявністю соціальної підтримки і відсутністю супутніх психічних та інших захворювань [11]. Соматичні симптоми на тлі ПТСР трапляються значно частіше, ніж у пацієнтів без цього розладу. До них належать насамперед захворювання кісток і суглобів, неврологічні, серцево-судинні, респіраторні та метаболічні, серцево-судинні чинники ризику, автоімунні та ендокринні розлади, деменція, прискорене старіння і відносно рання смерть [57].

Психічні розлади можуть виникати не лише у потерпілих, а й у родичів, свідків, учасників рятувальних операцій. Іншою категорією є біженці та цивільні особи, які опинилися в районі бойових дій: у них середній показник поширеності ПТСР може становити 30,6 % [58]. Тому кількість осіб з психічними розладами стресового характеру є значно більшою, ніж безпосередньо постраждалих у результаті стресових подій.

Отже, в умовах тривалого впливу стресора реакція організму із загального адаптаційного синдрому перетворюється на патогенетичний чинник. Доведена роль стресу як етіологічного та патогенетичного чинника виразкових уражень слизових оболонок шлунка і дванадцятипалої кишки, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, порушень функції серця, вторинних імунодефіцитних станів, онкологічних захворювань. Крім того, не викликає сумніву, що тривалий стрес є чинником, що обтяжує перебіг багатьох захворювань (інфекційних, запальних, нервово-психічних). Тому проблема впливу стресу на організм і його ролі в розвитку різних форм патології є однією з провідних проблем сучасного суспільства та предметом дослідження неврологами, кардіологами, гастроентерологами, пульмонологами, ендокринологами, психіатрами, психологами тощо.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** Л. В. В'юницька — збір, аналіз та дизайн дослідження, написання статті; Т. Ю. Юзвенко — концепція дослідження, інтерпретація даних; Т. І. Дашук — обстеження хворих; В. І. Паньків — редагування, критичний огляд статті.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gradus JL. Prevalence and prognosis of stress disorders: a review of the epidemiologic literature. Clin Epidemiol. 2017;9:251-60. doi: 10.2147/CLEPS106250.
2. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief «letter» to the editor<sup>#</sup> of nature. Stress. 2012 Sep;15(5):472-8. doi: 10.3109/10253890.2012.710919.

3. Braun C, Foreyt JP, Johnston CA. Stress: a core lifestyle issue. *Am J Lifestyle Med.* 2016;10(4):235-8. doi: 10.1177/1559827616642400.
4. Thomson EM, Christidis T, Pinault L, et al. Self-rated stress, distress, mental health, and health as modifiers of the association between long-term exposure to ambient pollutants and mortality. *Environ Res.* 2020;191:109973. doi: 10.1016/j.envres.2020.109973.
5. Shah SMA, Mohammad D, Qureshi MFH, Abbas MZ, Aleem S. Prevalence, psychological responses and associated correlates of depression, anxiety and stress in a global population, during the *Coronavirus Disease (COVID-19)* pandemic. *Community Ment Health J.* 2021;57(1):101-10. doi: 10.1007/s10597-020-00728-y.
6. Fourie C. Who is experiencing what kind of moral distress? Distinctions for moving from a narrow to a broad definition of moral distress. *AMA J Ethics.* 2017;19(6):578-84. doi: 10.1001/journalofethics.2017.19.6.nlit1-1706.
7. Rom O, Reznick AZ. The stress reaction: a historical perspective. *Adv Exp Med Biol.* 2016;905:1-4. doi: 10.1007/5584\_2015\_195. PMID: 26909884.
8. Schilling OK, Diehl M. Reactivity to stressor pile-up in adulthood: effects on daily negative and positive affect. *Psychol Aging.* 2014;29(1):72-83. doi: 10.1037/a0035500.
9. Schilling OK, Gerstorf D, Lücke AJ, et al. Emotional reactivity to daily stressors: Does stressor pile-up within a day matter for young-old and very old adults? *Psychol Aging.* 2022;37(2):149-62. doi: 10.1037/pag0000667.
10. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:127. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00127.
11. Tan SY, Yip A. Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. *Singapore Med J.* 2018;59(4):170-1. doi: 10.11622/smedj.2018043.
12. Leung JYS, McAfee D. Stress across life stages: Impacts, responses and consequences for marine organisms. *Sci Total Environ.* 2020;700:134491. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134491.
13. Yarbeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017;16:1057-72. doi: 10.17179/excli2017-480.
14. Nagaraja AS, Sadaoui NC, Dorniak PL, et al. SnapShot: stress and disease. *Cell Metab.* 2016;23(2):388-8.e1. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.015.
15. Romero-Martínez Á, Moya-Albiol L. Stress-induced endocrine and immune dysfunctions in caregivers of people with eating disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12):1560. doi: 10.3390/ijerph14121560.
16. Caso JR, Leza JC, Menchén L. The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Curr Mol Med.* 2008;8(4):299-312. doi: 10.2174/156652408784533751.
17. Schulz A, Vögele C. Interoception and stress. *Front Psychol.* 2015;6:993. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00993.
18. Tollos I, Theodorakopoulou A, Christodoulou GN. Stress and pathophysiological mechanisms for the development of psychosomatic disease. *Psychiatriki.* 2021;32(2):148-56. doi: 10.22365/jpsych.2021.023.
19. Palego L, Giannaccini G, Betti L. Neuroendocrine response to psychosocial stressors, inflammation mediators and brain-periphery pathways of adaptation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2021;21(1):2-19. doi: 10.2174/1871524920999201214231243.
20. Buckner SL, Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, Loenneke JP. The General Adaptation Syndrome: Potential misapplications to resistance exercise. *J Sci Med Sport.* 2017;20(11):1015-7. doi: 10.1016/j.jsams.2017.02.012.
21. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2005;6(6):463-75.
22. Gu S, Wang W, Wang F, Huang JH. Neuromodulator and emotion biomarker for stress induced mental disorders. *Neural Plast.* 2016;2016:2609128. doi: 10.1155/2016/2609128.
23. Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):303-10. doi: 10.1038/nrendo.2014.22.
24. Lambert EA, Lambert GW. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(3):244-8. doi: 10.1007/s11906-011-0186-y.
25. Zeng F, Sun X, Yang B, et al. The theoretical construction of a classification of clinical somatic symptoms in psychosomatic medicine theory. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161222. doi: 10.1371/journal.pone.0161222.
26. Figueira ML, Ouakinin S. From psychosomatic to psychological medicine: what's the future? *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21(4):412-6. doi: 10.1097/YCO.0b013e328300c731.
27. Van Staveren I. Migraine and stress-an exploratory cross-country study of external stress factors. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):174. doi: 10.1186/s13104-021-05587-8.
28. Sikter A, Rihmer Z, Guevara R. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 1. Theoretical background of a hypothesis. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2017;19(2):95-105. PMID: 28918418.
29. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:55-64. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7.
30. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism.* 2002;51(6 Suppl 1):5-10. doi: 10.1053/meta.2002.33184.
31. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017;39(6):573-80. doi: 10.1080/01616412.2017.1317904.
32. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:715-48. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
33. Ginty AT, Kravynak TE, Fisher JP, Gianaros PJ. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. *Auton Neurosci.* 2017;207:2-9. doi: 10.1016/j.autneu.2017.03.003.
34. Kharamin S, Malekzadeh M, Aria A, et al. Emotional processing in patients with ischemic heart diseases. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(9):1627-32.
35. Carter JR, Goldstein DS. Sympathoneural and adrenomedullary responses to mental stress. *Compr Physiol.* 2015;5(1):119-46. doi: 10.1002/cphy.c140030.
36. Du Toit EF, Tai WS, et al. Synergistic effects of low-level stress and a Western diet on metabolic homeostasis, mood, and myocardial ischemic tolerance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020;319(3):R347-R357. doi: 10.1152/ajpregu.00322.2019.



37. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa043046.
38. Buckley U, Shivkumar K. Stress-induced cardiac arrhythmias: The heart-brain interaction. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(1):78-80. doi: 10.1016/j.tcm.2015.05.001.
39. Chernykh MO, Berezovskyi AM, Shamrai VA, Postolovskyi LY. Clinical and morphological changes of the cardiovascular system in patients with cardioneurosis (neurocirculatory dystonia). *Bulletin of Vinnytsia National Medical University*. 2019;23(3):515-21. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-29 (in Ukrainian).
40. Golovatska LO. Pathogenetic significance of autonomic dysfunction in the development of arterial hypertension under the influence of various types of stress. *Phytotherapy*. 2021;(1):89-90 (in Ukrainian).
41. Golovatska LO. Gender features of changes in blood pressure under psycho-emotional stress. *Phytotherapy*. 2018;(4):8-11 (in Ukrainian).
42. Vyunytska LV. Functional mechanisms of the hemostasis system as a component of the stress response. *Laboratory diagnostics*. 2018;(2):20-5 (in Ukrainian).
43. Chaumette B, Kebir O, Mam Lam Fook C, et al. Stress and psychotic transition: A literature review. *Encephale*. 2016;42(4):367-73. doi: 10.1016/j.encep.2015.10.001.
44. Weger M, Sandi C. High anxiety trait: A vulnerable phenotype for stress-induced depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:27-37. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.012.
45. Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *J Sleep Res*. 2018;27(6):e12710. doi: 10.1111/jsr.12710.
46. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013;309(7):706-16. doi: 10.1001/jama.2013.193.
47. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev*. 2008;12(3):197-210. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.007.
48. Lupu F, Kinasewitz G, Dormer K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(21):12258-71. doi: 10.1111/jcmm.15895.
49. Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):902-12. doi: 10.1055/s-0033-1357487. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24114007.
50. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmunopharmacology*. 2006;1:421-7.
51. Tercan H, Riksen NP, Joosten LAB, et al. Trained immunity: long-term adaptation in innate immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):55-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314212.
52. Barrett TJ, Corr EM, Van Solingen C, et al. Chronic stress primes innate immune responses in mice and humans. *Cell Rep*. 2021;36(10):109595. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109595.
53. Peters EM. Stressed skin? A molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(3):233-52; quiz 253. doi: 10.1111/ddg.12957.
54. Radetskaya LV, Laba IO, Smachylo AI, Nechaeva OO, Lopatenko KO, Baumer MM. Peculiarities of manifestations of combat stress disorders in wounded soldiers of the armed forces of Ukraine — combatants. *Nursing*. 2020;4:23-6. DOI 10.11603/2411-1597.2020.4.11868 (in Ukrainian).
55. Blinov OA. Features of the manifestation of combat stress and post-traumatic stress disorders in different categories of servicemen. *Theoretical and applied problems of psychology and social work*. 2021;(3):77-88 (in Ukrainian).
56. Bricknell MC, Williamson V, Wessely S. Understanding military combat mental health. *Occupational Medicine*. 2020;70(4):216-8.
57. Zaitsev DV, Alekseeva LM, Opanasenko VV. Features of the combination of post-viral fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder. *Ukrainian Journal of Occupational Medicine*. 2020;16(4):311-22 (in Ukrainian).
58. Zawadzki MJ, Scott SB, Almeida DM, et al. Understanding stress reports in daily life: a coordinated analysis of factors associated with the frequency of reporting stress. *J Behav Med*. 2019;42(3):545-60. doi: 10.1007/s10865-018-00008-x.

## РЕЗЮМЕ

У сучасній науковій літературі наведено результати численних досліджень, на підставі яких встановлено, що будь-яка стресогенна ситуація спричиняє комплекс змін процесів життєдіяльності. Тривала взаємодія людини зі стресорами є етіологічним та патогенетичним чинником багатьох захворювань.

Проаналізовано вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, в яких обговорюються питання відповіді організму на несприятливу дію, з використанням баз даних PubMed, Web of Science, Наукова періодика України, каталогів і фондів Національної наукової медичної бібліотеки України. Досліджено вплив стресу на розвиток багаторівневої реакції адаптації та її наслідки для людини.

Стрессова реакція організму — це процеси, що відбуваються на клітинному, тканинному і системному рівнях, пов'язані з активацією медіаторів стрес-системи (адренотропний гормон, глюкокортикоїди і катехоламіни). При помірному збільшенні секреції цих медіаторів мобілізується реакція-відповідь організму та відповідно адаптація. У разі хронічного стресу відбуваються зміни фізіологічних функцій усіх органів і систем з порушенням компенсаторних механізмів адаптації організму до стресу. За умов тривалого впливу стресора реакція організму із загального адаптаційного синдрому перетворюється на патогенетичний чинник. Доведено роль стресу як етіологічного та патогенетичного чинника виразкових уражень слизових оболонок шлунка і дванадцятипалої кишки. Не викликає сумніву, що тривалий стрес є чинником, що обтяжує перебіг багатьох

захворювань (інфекційних, запальних, нервово-психічних). Тому вплив стресу на організм і його роль у виникненні різних форм патології є предметом дослідження неврологами, кардіологами, гастроентерологами, пульмонологами, ендокринологами, психіатрами, психологами тощо.

Фізіологічний сенс стрес-реакції полягає в екстремній мобілізації енергетичних і структурних ресурсів організму та умов для здійснення реакцій, спрямованих на підтримку гомеостазу в екстремальних ситуаціях.

**Ключові слова:** стрес, дистрес, адаптація, нейроендокринна система, бойова психічна травма.

## ABSTRACT

### Stress-induced changes in a body's vital functions. Review

**L. V. Vyunytska<sup>1</sup>, T. Yu. Yuzvenko<sup>2</sup>,  
T. I. Dashuk<sup>2</sup>, V. I. Pankiv<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

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

The modern scientific literature describes the results of numerous studies, based on which it was found that any stressful situation causes a complex of changes in life processes. At the same time, long-term human interaction with stressors becomes a factor in the etiology and pathogenesis of many diseases.

**The aim** of the work was to analyse the impact of stress on the development of multilevel adaptation response and its consequences for humans by analysing the literature, which discusses the body's response to any adverse effects.

**Materials and methods.** The main direction of achieving the goal of the work was the collection, study and analysis of domestic and foreign literature using databases PubMed, Web of Science, Scientific Periodicals of Ukraine, catalogues and funds of the National Scientific Medical Library of Ukraine.

**Results.** The body's stress response is a process that occurs at the cellular, tissue and systemic levels, associated with the activation of stress system mediators (adrenocorticotrophic hormone, glucocorticoids and catecholamines). At moderate increase in secretion of these mediators the reaction-response of an organism and, accordingly, adaptation is mobilized. At chronic stress there are changes of physiological functions of all bodies and systems with disturbance of compensatory mechanisms of adaptation of an organism to stress. Under conditions of prolonged stress, the body's response from the general adaptation syndrome becomes a factor in pathogenesis. The role of stress as a factor in the etiology and pathogenesis of ulcerative lesions of the gastric mucosa, duodenum has been proved. There is no doubt that prolonged stress is a factor complicating the course of many diseases — infectious, inflammatory, neuropsychiatric. That is why the problem of stress affection on the body and its role in the development of various forms of pathology is one of the leading problems of modern society and is directly involved in the professional activities of specialists in various areas.

**Conclusions.** The physiological meaning of the stress response is the emergency mobilization of energy and structural resources of the body and the conditions for the implementation of reactions aimed at maintaining homeostasis in extreme situations.

**Keywords:** stress, distress, adaptation, neuroendocrine system, combat fatigue.

Дата надходження до редакції 14.04.2022 р.

Дата рецензування 05.05.2022 р.

Дата підписання статті до друку 10.05.2022 р.

УДК 616.89-001.19/.46-02:617.586:616.379-008.64

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-61>

# Нервово-психічне напруження та когнітивні порушення як складові стресорного стану у хворих на цукровий діабет 2 типу. Огляд літератури



**А. А. Шупрович, О. В. Зінич**

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

У сучасній медицині однією з актуальних проблем є вивчення патологічних змін функціонування нервової системи у пацієнтів старшого віку, які страждають на хронічні метаболічні захворювання — цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння, серцево-судинні захворювання. Захворювання на ЦД 2 типу пов'язане з погіршенням показників, що характеризують нейропсихологічні та нейрофізіологічні процеси. Багаторічними дослідженнями доведено негативний вплив ЦД 2 типу на нервову і судинну системи загалом, зокрема на мікросудини периферичних нервів, структуру мозку та когнітивну функцію. Такі неврологічні ускладнення, як діабетична периферична нейропатія, відзначають більше ніж у половини осіб з тривалим ЦД 1 і 2 типу. Цукровий діабет 2 типу може також спричинити дисфункцію центральної нервової системи, особливо когнітивні порушення. Пацієнти з ЦД 2 типу мають приблизно на 60 % більший ризик розвитку деменції порівняно з особами без ЦД.

Неврологічні зміни можуть бути зумовлені взаємодією між генетичними та екологічними чинниками, стійкістю до стресових умов, що сприяє формуванню фенотипічних особливостей людини.

Нейропсихологічні та когнітивні порушення є одним із аспектів вияву дисфункції нервової системи, що можуть негативно впливати на широкий спектр нейрокогнітивних та сенсомоторних здібностей. Порушення пам'яті, когнітивний дефіцит і деменція поступово знижують потенціал соціального, особистого та зрештою біологічного життя [1—3].

## Етіологія та поширення нейропсихологічних порушень при цукровому діабеті

**Когнітивні розлади** класифікують за етіологічними чинниками, клінічним перебігом, характером нейропсихологічних порушень і ступенем виразності. Розрізняють первинні когнітивні порушення, зумовлені первинним нейродегенеративним процесом, такі як хвороба Альцгеймера, Паркінсона, деменція тощо. Погіршення когнітивних функцій, пов'язаних із віком, також можна розглядати як різновид первинного когнітивного дефіциту, оскільки воно є наслідком нейродегенеративних вікових змін у мозку (як наслідок прогресивної втрати структури і функції нейронів, можливо з їх загибеллю). У розвитку вторинних когнітивних порушень провідну

Шупрович Анжела Анатоліївна, к. біол. н., ст. наук. співр. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: [angelaanat7070@gmail.com](mailto:angelaanat7070@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7437-0309>;  
Зінич Олеся Вадимівна, д. мед. н., зав. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: [o.v.zinych@gmail.com](mailto:o.v.zinych@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

© Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022



роль відіграють інші етіологічні чинники (наприклад, судинні, метаболічні, токсичні тощо).

Також розрізняють легкі, помірні та тяжкі когнітивні порушення. Легкі когнітивні порушення — це динамічне незначне погіршення окремих когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення), що не призводить до побутової, соціальної дезадаптації та не впливає значною мірою на професійну діяльність. Помірний когнітивний дефіцит є чітким клінічним синдромом і підтверджується, окрім скарг пацієнта та його родичів на зниження пам'яті й розумової працездатності порівняно з вихідним рівнем, даними нейропсихологічного тестування. Він може призводити до порушень складних видів побутової та професійної діяльності.

Цукровий діабет є чинником ризику розвитку деменції як судинної, так і нейродегенеративної етіології. Деменція зазвичай має хронічний прогресуючий характер і супроводжується множинними порушеннями вищих кіркових функцій, що призводить до значних ускладнень у соціальній та професійній адаптації. Цукровий діабет 2 типу асоціюється зі збільшенням ризику розвитку деменції у 1,5—2,5 разу [4]. Спостереження за пацієнтами протягом 20-річного періоду у великому проспективному когортному дослідженні в громаді виявило, що ЦД у пацієнтів середнього віку був пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій на 19% більшим, ніж в осіб без ЦД. Виразніше зниження когнітивних функцій у пізньому віці асоціювалося з предіабетом, поганим контролем і більшою тривалістю захворювання [5]. Популяційні дослідження осіб з ЦД 1 типу виявили на 35—44% (до 80%) більшу ймовірність розвитку когнітивної дисфункції порівняно з тими, хто не мав ЦД [6].

Попри те що когнітивна дисфункція пов'язана як з ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу, у пацієнтів з цими двома типами спостерігається декілька чітких відмінностей у сферах пізнання. Якщо пацієнти з ЦД 1 типу мають більшу ймовірність зниження розумової гнучкості та уповільнення розумової швидкості, то у пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається зниження виконавчих функцій, пам'яті, навчання, уваги та психомоторної ефективності. За даними магнітно-резонансної томографії, у пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено атрофію та ураження судин, що свідчить про адитивний ефект ішемічної і дегенеративної патології [4].

Старіння також впливає на хворих на ЦД. У безсимптомних пацієнтів старшого віку протягом шести років зафіксовано збільшення втрати об'єму мозку зі

старінням і підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), що свідчить про вплив метаболічного синдрому у старіючій популяції. Вважають, що на ризик когнітивної дисфункції при ЦД 2 типу можуть впливати глікемічний контроль, гіпоглікемія, запалення, депресія та макро- і мікросудинні патології. Сукупний вплив цих станів на судинну етіологію може ще більше знизити поріг, при якому на пізнання впливають інші неврологічні стани мозку, що старіє [7].

**Нервово-психічне напруження** визначають як особливий психічний стан, що виникає у людини за тяжких, незвичних для психіки умов, зокрема при хронічних захворюваннях, таких як ЦД. Нервово-психічне напруження є ключовим елементом процесу адаптації та частиною ширшого поняття «стрес», описаного Г. Сельє. Розрізняють фізіологічні та психічні вияви синдрому, при цьому термін «психологічний стрес» означає переважно психічний компонент, зокрема комплексну реакцію людини на особливості взаємодії між особистістю і навколишнім світом [8, 9].

#### НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ НЕРВОВОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ

Погіршення нейропсихологічних функцій з віком пов'язують з розвитком таких патологічних станів, як ожиріння, ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, що супроводжуються дисглікемією, дисліпідемією, гіпергомоцистемією. Також мають значення особливості способу життя: хронічна алкогольна залежність, високий рівень стресу та підвищений рівень кортизолу, відсутність сніданків, раціон із високим вмістом жирів, дефіцит вітамінів і мінералів тощо. Певною мірою людина може контролювати деякі клінічні стани (наприклад, артеріальний тиск) та впливати на чинники способу життя [10].

До процесів, які опосередковують негативний вплив гіперглікемії на нервову систему, належать глікування білків, посилення окисного стресу, порушення метаболізму, зниження судинної реактивності, тканинна гіпоксія. Це призводить до деструкції нервових клітин, з яких вивільняється нейрон-специфічна енолаза — один з маркерів пошкодження нейронів і тканин мозку, що потрапляє в кровообіг крізь порушений гематоенцефалічний бар'єр [11, 12].

Тривалі спостереження та метааналізи свідчать, що наявність ЦД 2 типу у середньому віці асоціюється з вищим ризиком розвитку деменції в подаль-

шому житті [13, 14]. До передбачуваних механізмів, що опосередковують цей зв'язок, належать периферичне запалення, гіперглікемія, резистентність до інсуліну, а також порушене функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, окрім її ключової ролі в розвитку судинної патології та запалення [15].

**Активация симпато-адреналовой системы та стресові гормони.** Велику роль у розвитку когнітивних порушень в осіб похилого віку може відігравати тривалий вплив глюкокортикоїдів (ГК), особливо стресового гормону — кортизолу, а також психологічний стрес. Значна кількість доказів, зокрема результати експериментальних і клінічних досліджень, свідчить, що підвищений рівень кортизолу може погіршити формування декларативної пам'яті та бути предиктором когнітивного спаду у здорових осіб похилого віку. Виявлено обернено пропорційний зв'язок між концентрацією ГК, станом виконавчої функції та швидкістю обробки інформації. За деякими даними, хронічний стрес і підвищений рівень ГК можуть бути пов'язані з втратою нейронів гіпокампа, дендритною атрофією та зменшенням об'єму гіпокампа, зокрема при хворобі Альцгеймера [16].

**Запалення та імунні порушення.** Відомо, що як ЦД 2 типу, так і деменція є захворюваннями, пов'язаними із системним запаленням. При ЦД 2 типу локальне запалення в підшлунковій залозі, глюкотоксичність, ліпотоксичність, окисний стрес і стрес ендоплазматичного ретикулулу призводять до активації вродженої імунної системи та прозапальних макрофагів. Вважають, що причиною запалення при асоційованій з віком патології є тривала активація імунної системи, але механізми розвитку хронічної ішемії головного мозку на відміну від гострої ішемії містять елементи нейродегенерації та запалення [17, 18].

Багатопланові дослідження на міждисциплінарній основі у різних країнах показали, що запальний процес, що перебігає на тлі порушень ліпідного обміну, відіграє значну роль у розвитку атеросклерозу. Однією з причин хронічного запалення є накопичення прозапальних і проатерогенних окиснених ліпопротеїнів низької густини, що утворилися в результаті активації перекисного окиснення ліпідів. Важливим механізмом пошкодження мозкової речовини в умовах хронічної ішемії є збільшення продукції деяких цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). Підвищений рівень прозапальних цитокінів є чинником ризику кардіоваскулярної патології, а розвиток атеросклерозу та запален-

ня у центральній нервовій системі значною мірою визначають мононуклеарні макрофаги [19, 20].

**Холінергічні механізми.** Один із механізмів, які зумовлюють зниження когніції, описує так звана холінергічна теорія. Нейромедіатор ацетилхолін поширений у нервовій системі та відіграє провідну роль у кортикальній активності, контролі мозкового кровотоку, функціонуванні циклів сну й неспання, а також модулюванні когнітивних здібностей, навчання та пам'яті. Висока представленість холінергічних нейронів у структурах мозку, що мають вирішальне значення для формування когнітивних функцій, зумовлює критичну важливість холінергічної передачі для тимчасової та декларативної пам'яті, навчання й уваги. Відомо, що основна психофізіологічна роль ацетилхоліну пов'язана із запам'ятовуванням нової інформації. Натомість за дефіциту ацетилхоліну порушується процес переходу короткочасної пам'яті в довготривалу [21].

**Атеросклероз та ішемія головного мозку.** Порушення когнітивних функцій переважно в похилому віці здавна пов'язували з порушенням мозкового кровообігу внаслідок атеросклерозу чи мозкового інсульту. В основі розвитку когнітивної дисфункції судинного ґенезу лежить хронічна ішемія головного мозку, провідним патогенетичним механізмом якої є атеросклеротичне ураження. Під час нормального старіння кровоток у мозку знижується та стає менш ефективним при залученні різних його ділянок в оперативні процеси. Група змін, які відбуваються в мозку при старінні, призводить до зниження ефективності міжнейронної взаємодії, що негативно діє на здатність до навчання та відтворення інформації. Це також впливає на інтелект, виявляючись погіршенням таких функцій, як пам'ять, швидкість мовлення, візуально-просторова й конструктивна здатність, увага, швидкість обробки інформації, зосередженість. З віком неухильно знижується робоча (операційна) пам'ять, тобто навик короткочасної пам'яті обирати і використовувати відповідну інформацію [22].

Отже, в багатьох дослідженнях отримано докази асоціації когнітивних порушень з низкою судинних, метаболічних і психосоціальних чинників ризику у хворих на ЦД 2 типу, багато з яких мають більшу поширеність в осіб з ЦД 2 типу, ніж у загальній популяції. Чинники ризику можуть бути залучені до причинно-наслідкових шляхів та/або бути корисними маркерами цереброваскулярного ураження. До них належать поганий контроль глікемії, гіпоглікемія,

мікросудинні захворювання, запалення та депресія. Для макросудинних захворювань сила зв'язку з когнітивними порушеннями залежить від того, яку судинну систему досліджували [22].

### МАРКЕРИ ТА ШКАЛИ ОЦІНКИ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Основними когнітивними доменами, які пов'язані з ЦД 2 типу, є увага, пам'ять, швидкість обробки та виконавча функція (тобто робоча пам'ять, когнітивна гнучкість, інгібувальний контроль тощо), а також загальне когнітивне функціонування. В літературі описано такі ключові нейропсихологічні домени когнітивної функції, як епізодична та семантична пам'ять, нейрокогнітивна швидкість, виконавча діяльність, плавність і глобальна когнітивна компетентність [11].

Ступінь нервово-психічного напруження визначають за допомогою спеціальних опитувальників, тестів та шкал, які дають змогу провести кількісну оцінку різних аспектів нейропсихологічних порушень і діагностувати ступінь наявних дисфункцій у пацієнта [23]. Наприклад, у дослідженні R. Elsharkawy та співавт. [1] для оцінки периферичної полінейропатії та когнітивної функції у 45 хворих на ЦД 2 типу застосовували оцінку симптомів діабетичної нейропатії (DNSS — diabetic neuropathy symptom score), оцінку ступеня нейропатії за Дейком (Dyck neuropathy grading), оцінку психічного стану (MMSE — Mini-Mental State Examination) і дослідження нейрофізіологічних показників: нервової провідності (NCS — nerve conduction study), потенціалу дії, хвиля P300 (event related potential P300 wave) та викликаного соматосенсорного потенціалу (SSEP — somatosensory evoked potential) правого середнього нерва. Нейропсихологічні підходи використовують для оцінки психологічного стану різних груп населення за умов епідемії коронавірусу [17, 24, 25].

### КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ ТА СТАРІННІ

Клінічні обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу показали, що генералізована та специфічна нейропсихологічна дисфункція негативно впливає на нейрокогнітивні показники порівняно з контролем без ЦД. Наприклад, порівняльний аналіз типу випадок-контроль, до якого було залучено 30 хворих на ЦД 2 типу та 31 особу без діабету без відмінностей за віком, статтю, освітою, показав, що пацієнти з ЦД

2 типу відрізнялись від здорових осіб за показниками уваги, концентрації та логічної пам'яті незалежно від рівня глікемії [26, 27]. В іншому дослідженні група пацієнтів, що страждали на ЦД 2 типу, показала гірші результати за підсумковими показниками нейропсихологічної функції (summary measure of neuropsychological function — GNDS), які свідчили про помірне порушення, пов'язане з мозком [28].

Взаємозв'язки між когнітивною функцією та характеристиками інсулінорезистентності (за індексом HOMA IR) і вуглеводного обміну вивчали у 806 осіб з ЦД 2 типу. Встановлено, що 18,0 % дисперсії функції пам'яті, 26,5 % швидкості обробки інформації, 22,8 % виконавчої функції та уваги пояснювали стать, вік і освітній рівень. При цьому величина периферичної резистентності до інсуліну не була пов'язана з когнітивними показниками в осіб з адекватно контрольованим ЦД 2 типу [29].

В іншому дослідженні взаємозв'язок між рівнем у сироватці крові прозапальних маркерів (інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12p70, моноцитарного хемоатрактантного білка MCP-1, ФНП- $\alpha$ , С-реактивного білка) та характеристиками нейропсихологічної оцінки вивчали у 89 пацієнтів з неускладненим ЦД 2 типу середнього віку ( $(52 \pm 8,1)$  року, 47 % жінок) порівняно з відповідним здоровим контролем ( $n = 50$ ). За допомогою лінійної регресії виявлено специфічну для ЦД 2 типу значущу асоціацію між вмістом ФНП- $\alpha$  у сироватці крові та оцінками у тесті парних асоціацій (завдання, яке потребує значного обсягу робочої пам'яті), що вказує на роль прозапального статусу в нейропсихологічних порушеннях у хворих на ЦД 2 типу [17].

При дослідженні когнітивних порушень в осіб похилого віку ( $> 60$  років) пацієнти з ЦД 2 типу порівняно з тими, хто не страждав на діабет, реєстрували виразніші порушення загальної когнітивної функції, робочої пам'яті та когнітивної гнучкості. За результатами вивчення інших когорт осіб похилого віку ( $> 65$  років) із нормальним пізнанням підтверджено, що учасники з ЦД 2 типу мали нижчі показники, ніж пацієнти без діабету, в таких когнітивних сферах, як увага, психомоторна функція, швидкість обробки інформації та виконавча функція, але не відрізнялись за оцінками пам'яті [14, 30, 31].

Дослідження когнітивної функції у 120 китайських пацієнтів з ЦД 2 типу віком 50—70 років, які були розподілені на групи відповідно до ступеня порушення когнітивної функції (нормальна когніція, легке, середнє і тяжке порушення) на підставі



оцінки за Монреальською когнітивною шкалою та оцінки психічного стану за MMSE показало, що незалежними чинниками ризику когнітивних порушень у літніх пацієнтів із ЦД 2 типу були вік, рівень освіти і тривалість ЦД. Рівень глікемії натще, HbA1c, загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, білка у добовій порції сечі пропонують розглядати як біохімічні маркери ризику когнітивних порушень у літніх пацієнтів із ЦД 2 типу. Макроваскулярні та мікросудинні захворювання також були тісно пов'язані з когнітивними порушеннями у цих пацієнтів. Аналіз профілю низькомолекулярних метаболітів методами метаболоміки показав, що підвищення рівня глутамату, фенілаланіну, тирозину, проліну і гомоцистеїну та зниження рівня глутаміну були значною мірою пов'язані з когнітивними порушеннями у пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Разом вміст глутамату і глутаміну може бути хорошим прогностичним біомаркером для ранньої діагностики когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД 2 типу [32].

Комплексне обстеження із застосуванням методів опитування, інструментальних клінічних обстежень, психологічного тестування та лабораторних аналізів проведено у рамках поперечного дослідження «The Age, Gene/Environment Susceptibility — Reykjavik Study» за участю 4206 осіб (вік  $> 65$  років, 58 % жінок), з них 462 (11 %) осіб з ЦД. Отримано комбіновані оцінки пам'яті, швидкості обробки інформації та виконавчої функції. Захворювання на ЦД асоціювалось з усіма маркерами патології мозку (за даними магнітно-резонансної томографії), а також з нижчими показниками швидкості обробки та виконавчої функції, але не з функцією пам'яті. Асоціація була значною мірою опосередкована маркерами як нейродегенерації, так і цереброваскулярних захворювань. Це свідчить про те, що осіб похилого віку, які страждають на ЦД, слід обстежувати на предмет когнітивних проблем і уражень головного мозку [33].

Негативний вплив ЦД 2 типу на когнітивні характеристики підтверджено в низці метааналізів відповідних досліджень. Так, за даними метааналізу 20 досліджень, показники декількох когнітивних функцій були гіршими у пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж у контрольних групах. Найбільші відмінності виявлено за швидкістю обробки інформації, увагою/концентрацією, виконавчими функціями та робочою пам'яттю. Вік пацієнтів був тісно пов'язаний з величиною ефекту щодо швидкості обробки інформації, мови, словесної та зорової пам'яті. Це свідчить про

те, що зниження когнітивних функцій при ЦД може виявлятися вже в середньому віці, тому більшу увагу слід приділяти ранньому виявленню та лікуванню когнітивних дисфункцій, пов'язаних із ЦД [34].

У метааналізі 24 досліджень, в яких застосовували нейрофізіологічні тести оцінки ступеня когнітивної дисфункції (загалом 26 137 пацієнтів, з них 3351 з ЦД), у пацієнтів з ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою без ЦД виявлено зниження величини ефекту  $d$  Коена (Cohen's  $d$  effect size) для п'яти із шести доменів: рухова функція ( $d = -0,36$ ), виконавча функція ( $d = -0,33$ ), швидкість обробки ( $d = -0,33$ ), словесна пам'ять ( $d = -0,28$ ), зорова пам'ять ( $d = -0,26$ ). Розмір ефекту  $d$  був найнижчим для показника уваги/концентрації ( $d = -0,19$ ) [35].

Віншому метааналізі (17 досліджень) ризику погіршення пізнавальної діяльності в осіб з ЦД 2 типу та предіабетом віком понад 65 років, в 11 роботах було виявлено статистично значуще зниження когнітивних функцій в осіб, які страждали на ЦД 2 типу або предіабет, порівняно з учасниками без ЦД [36].

Загалом проведені дослідження нейропсихологічних показників у пацієнтів з ЦД 2 типу продемонстрували, що ЦД негативно впливає на нейрокогнітивні характеристики. Це пов'язано з основними патогенетичними механізмами (показниками інсулінорезистентності, маркерами запалення, атерогенезу та судинної дисфункції, змінами секреції стресових гормонів і нейромедіаторів). Захворювання на ЦД, як і старіння, може впливати на розвиток у пацієнтів відхилень нейропсихічних показників (нервово-психічне напруження, пам'ять, здатність до концентрації та пізнання). Дослідження цього впливу і розробка методів моніторингу, профілактики та фармакотерапії зазначених порушень можуть бути корисними для поліпшення здоров'я осіб похилого віку, особливо для хворих на ЦД 2 типу [15, 37].

Відомо, що сучасні протидіабетичні засоби можуть чинити протекторну дію щодо периферичної та центральної нервової системи завдяки цукрознижувальним ефектам. До механізмів нейропротекторного ефекту належать антиоксидантна і протизапальна дія, антиапоптотичний ефект, посилення диференціювання нейронів. Позитивний ефект також відзначають при використанні засобів корекції кишкової мікробіоти [38—41].

Враховуючи дані щодо перспектив застосування психобіотиків для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті [42], становить інтерес дослідження впливу протидіабетичних пре-

паратів нового покоління, зокрема інкретиномімітиків та гліфлозінів, на складові стресорного стану у хворих на ЦД 2 типу з метою оптимізації стратегії лікування хворих на ЦД 2 типу.

**Конфлікту інтересів немає.**

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

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elsharkawy RE, Abdel AG, Osman MA, et al. Peripheral polyneuropathy and cognitive impairment in type II diabetes mellitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:627-35. doi: 10.2147/NDT.S284308.
2. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300-7. doi: 10.2337/dc15-1588.
3. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2693-702. doi: 10.1007/s00192-021-04909-5.
4. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-7. doi: 10.2337/dc16-1229.
5. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):785-93. doi: 10.7326/M14-0737.
6. Whitmer RA, Biessels GJ, Quesenberry CP, Liu JY, Karter AJ, Beeri M. Type 1 diabetes and risk of dementia in late life: the Kaiser Diabetes & Cognitive Aging Study. *Alzheimer's and Dementia*. 2015;11(Suppl.):P179-P180. DOI:10.1016/j.jalz.2015.07.147.
7. Feinkohl I, Price JF, Strachan M, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alz Res Therapy*. 2015;7:46. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5>.
8. Perna S, Mainardi M, Astrone P, et al. 12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol*. 2018 Oct 9;10:141-51. doi: 10.2147/CPAA.S164785.
9. Stress and Cognitive Reserve as independent factors of neuropsychological performance in healthy elderly. *SciELO Analytics*. 2016;21(11). doi: 10.1590/1413-812320152111.17452015.
10. Winkelmann T, Thayer JF, Pohlack S, Nees F, Grimm O, Flor H. Structural brain correlates of heart rate variability in a healthy young adult population. *Brain Struct Funct*. 2017;222(2):1061-8. doi: 10.1007/s00429-016-1185-1.
11. Hamed S, Abd Elaal R, Mohamad K, Youssef A, Abdou M. Neuropsychological, neurophysiological and laboratory markers of direct brain injury in type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosci*. 2012;3(1):1-11. Doi: 10.1080/17512433.217/1293521.
12. Ummer MA, Maiya VS, Hande M. Effect of photobiomodulation on serum neuron specific enolase (NSE) among patients with diabetic peripheral neuropathy — A pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(5):1061-3. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.065.
13. Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38(3):281-90. doi: 10.1080/02813432.2020.1802140.
14. Mallorquí-Bagué, N., Lozano-Madrid, M., Toledo, E. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Sci Rep*. 2018;8:16128. doi: 10.1038/s41598-018-33843-8.
15. Sinclair A, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels G. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction — towards effective management of both comorbidities. *The Lancet. Diab Brain Health*. 2020;8(6):P535-45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
16. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-63. doi: 10.1038/nn.4086.
17. Dyer A, McKenna L, Batten I, et al. Peripheral inflammation and cognitive performance in middle-aged adults with and without type 2 diabetes: results from the ENBIND Study. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:605878. doi: 10.3389/fnagi.2020.605878.
18. Donath M. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discovery*. 2014;13:465-76. doi: 10.1038/nrd4275.
19. Bu N, Khlif MS, Lemmens R, et al. Imaging Markers of Brain Frailty and Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1004-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029841.
20. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
21. Litvinenko I. V. Sleep and memory problems: acetylcholine in some neurodegenerative diseases, use of an extended-release formulation of galantamine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):100-5. DOI:10.14412/2074-2711-2012-394 (in Russian).
22. Feinkohl I, Price JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:46. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5>.
23. Cabral J, Veleza G, Mazzoleni M. Stress and cognitive reserve as independent factors of neuropsychological performance in healthy elderly. *SciELO Analytics*. 2016;21(11):3499-3508. doi: 10.1590/1413-812320152111.17452015.
24. Quek TT, Tam WW, Tran BX, et al. The Global prevalence of anxiety among medical students: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2735. doi: 10.3390/ijerph16152735.
25. Zhao Y, An Y, Tan X, Li X. Mental health and its influencing factors among self-isolating ordinary citizens during the beginning epidemic of COVID-19. *J Loss & Trauma*. 2020;25:6-7, 580-93. doi/full/10.1080/15325024.2020.1761592.
26. Faezeh K, Karim A, Masoud A. An investigation of the neuropsychological performance in patients with diabetes type 2. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2015;58(8):459-65. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=531883>.

27. Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction—towards effective management of both comorbidities. *The Lancet Diab Endocr.* 2020;8(6):535-45. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30118-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30118-2).
28. Nici J, Hom J. Neuropsychological function in type 2 diabetes mellitus. *Neuropsychology: Adult.* 2018;26(6):1-9. doi: 10.1080/23279095.2018.1455683.
29. Geijselaers S, Sep S, Schram M, et al. Insulin resistance and cognitive performance in type 2 diabetes. The Maastricht study. *J Diab Complic.* 2017;31(5):824-30. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.020.
30. Zhao Q, Zhang Y, Liao X, Wang W. Executive function and diabetes: a clinical neuropsychology perspective. *Front Psychol.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02112>.
31. Salehinejad MA, Ghanavati E, Rashid MHA, Nitsche MA. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain Neurosci Adv.* 2021 Apr 23;5:23982128211007769. doi: 10.1177/23982128211007769.
32. Sun L, Diao X, Gang X, et al. Risk Factors for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *J Diab Res.* 2020;Article ID 4591938. <https://doi.org/10.1155/2020/4591938>.
33. Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, et al. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Ann. Neurol.* 2014;75:138-46. doi: 10.1002/ana.24063.
34. Pelimanni E, Jehkonen M. Type 2 Diabetes and cognitive functions in middle age: a meta-analysis. *J Int Neuropsych Soc.* 2019;25(2):215-29. doi: 10.1017/S1355617718001042.
35. Palta P, Schneider A, Biessels G, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(3):278-91. doi: 10.1017/S1355617713001483.
36. Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care.* 2020;38(3):281-90. doi: 10.1080/02813432.2020.1802140.
37. Vasquez BP, Zakzanis KK. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol.* 2015;9(1):109-36. doi: 10.1111/jnp.12039. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24612847.
38. Madsen M, Holm J, Pallegà A. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2019;9:15582. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52103-x>.
39. Pankiv V. Possibilities of vildagliptin in optimal control of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (In Ukraine).* 2019;15(6):482-7. doi:10.22141/2224-0721.15.6.2019.185411.
40. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):262-4. doi: 10.1111/jdi.12762.
41. 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;9:233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.
42. Зінич О.В., Корпачев В.В., Ховака В. В. Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті. *Ендокринологія.* 2021;26(1):152-159. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152.

## РЕЗЮМЕ

Огляд присвячено проблемі дисфункції нервової системи у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, виявами якої можуть бути нервово-психологічне напруження, когнітивні порушення та деменція, що негативно впливають як на метаболічні процеси, так і на якість життя людей. Причинами нейропсихологічних і нейрофізіологічних порушень є поступовий розвиток нейросудинних порушень, а також хронічне системне запалення, пов'язане з атеросклерозом та імунними порушеннями. Холінергічні механізми і гіперактивація симпатико-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарної системи спричиняють секрецію стресових гормонів, підвищення нервово-психічного напруження на тлі хронічного метаболічного стресу. Тому оцінка ступеня нервово-психічного напруження може бути корисною для характеристики стану нейропсихологічних і нейрофізіологічних процесів та визначення стратегії лікування хворих на ЦД 2 типу. Дослідження нейропсихологічних показників у пацієнтів із ЦД 2 типу продемонстрували, що це захворювання негативно впливає на нейрокогнітивні характеристики. Це пов'язано з основними патогенетичними механізмами (показниками інсулінорезистентності, маркерами запалення, атерогенезу та судинної дисфункції, змінами секреції стресових гормонів і нейромедіаторів). Цукровий діабет 2 типу так само, як і старіння, може впливати на розвиток у пацієнтів відхилень нейропсихічних показників, що стосуються нервово-психічного напруження, пам'яті, здатності до концентрації та пізнання. Дослідження цього впливу і розробка методів моніторингу, профілактики та фармакотерапії зазначених порушень можуть бути корисними для поліпшення здоров'я осіб похилого віку, особливо хворих на ЦД 2 типу. Сучасні протидіабетичні засоби можуть чинити протекторну дію щодо периферичної та центральної нервової системи завдяки цукрознижувальним ефектам. До механізмів нейропротекторного ефекту належать антиоксидантна і протизапальна дія, антиапопто-тичний ефект, посилення диференціювання нейронів. Позитивний ефект також відзначають при використанні засобів корекції кишкової мікробіоти.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, нервово-психічне напруження, когнітивні порушення, деменція, стресові гормони, метаболічний стрес



## ABSTRACT

**Nervous-mental stress and cognitive disorders as components of stress state in type 2 diabetic patients. Review****A. A. Shuprovich, O. V. Zynych***SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv*

The review focuses on the problem of nervous system dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), which can be manifested by neuropsychological stress (NPN), cognitive impairment and dementia, which negatively affect both metabolic processes and feelings of well-being and quality of life. The gradual development of neurovascular disorders, as well as chronic systemic inflammation associated with atherosclerosis and immune disorders are the causes of neuropsychological and neurophysiological disarrays. Cholinergic mechanisms and hyperactivation of the sympathetic-adrenal and hypothalamic-pituitary systems contribute to the secretion of stress hormones, increase mental stress against the background of chronic metabolic stress. Therefore, the assessment of the degree of NPN can be useful for characterizing the state of neuropsychological, neurophysiological processes and determining

the treatment strategy for patients with type 2 DM. In general, current studies of neuropsychological parameters in patients with DM have shown that the disease adversely affects the neurocognitive characteristics of these patients. This is due to the main pathogenetic mechanisms (indicators of insulin resistance, markers of inflammation, atherogenesis and vascular dysfunction, changes in the secretion of stress hormones and neurotransmitters). Both type 2 DM and aging, can affect the development of neuropsychiatric abnormalities in patients with mental stress, memory, ability to concentrate, and cognition. Investigation of these effects and the development of methods for monitoring, prevention and pharmacotherapy of these disorders can be useful for improving the health of the elderly people, especially of patients with type 2 DM. Modern antidiabetic drugs can have a protective effect on the peripheral and central nervous system due to their hypoglycemic effects. Mechanisms of neuroprotective effect include antioxidant and anti-inflammatory action, antiapoptotic effect, enhanced neuronal differentiation. Agents for correction of intestinal microbiota also provide positive effects.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, neuropsychological stress, cognitive impairment, dementia, stress hormones, metabolic stress.

*Дата надходження до редакції 31.03.2022 р.*

*Дата рецензування 28.04.2022 р.*

*Дата підписання статті до друку 07.05.2022 р.*

УДК 616.379-008.65-085.272.4]-092-036  
DOI <http://doi.org/10.30978/CEE5-2022-2-69>

## Діабетогенна дія статинів — механізми та наслідки. Огляд літератури



**В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко**

*Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького*

Протягом останніх 20 років сукупність доказів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) (насамперед 2 типу), зазвичай за допомогою попередньо визначених підгрупових аналізів, постійно демонстрували зниження їх відносного і абсолютного ризику [1]. Результати метааналізу 14 рандомізованих досліджень ефективності статинів, проведених The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration серед 18 686 осіб з ЦД (1466 з ЦД 1 типу і 17 220 з ЦД 2 типу), які протягом близько 4,3 року отримували препарати інгібіторів 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази, виявили, що зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) на кожний 1 ммоль/л супроводжувалося зменшенням смертності з усіх причин на 9 % і коронарної смерті або гострого коронарного синдрому, коронарної ревазуляризації та інсульту на 21 % [2, 3]. З огляду на ці переконливі дані, рекомендації з клінічної практики визнають ЦД станом, при якому слід призначати статини [3, 4]. Однак ентузіазм щодо застосування статинів — інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у хворих на ЦД значно зменшився в результаті спостереження за пацієнтами, у яких на тлі використання статинів діагностували вперше виявлений ЦД [5].

The Food and Drug Administration (FDA, Управління з продовольства і лікарських препаратів США) пові-

домляє про можливий ризик погіршення глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу, а також небезпеку появи нових випадків ЦД 2 типу на тлі терапії статинами. Однак результати дослідження PROVE-IT TIMI 22 продемонстрували, що деякий дисбаланс глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази компенсується значним позитивним ефектом щодо запобігання фатальним серцево-судинним подіям. Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що терапія статинами асоціювалася з підвищенням ризику ЦД 2 типу на 9 %, зокрема з діагностуванням вперше виявленого випадку ЦД 2 типу серед 255 пацієнтів, що отримували лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази протягом 4 років. Однак абсолютний ризик становив лише один випадок на 1000 пацієнто-років лікування. Щодо нових випадків розвитку ЦД, то FDA спирається на дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), у якому використання розувастатину як засобу первинної профілактики порівняно з плацебо призвело до збільшення відносного ризику розвитку нових випадків ЦД 2 типу на 27 % [6].

Метааналіз результатів 5 РКД (близько 40 тис. пацієнтів) виявив, що ризик розвитку ЦД у хворих з хронічним коронарним синдромом, які нещодавно

**Сергієнко Вікторія Олександрівна**, д. мед. н., проф. кафедри ендокринології. E-mail: [serhiyenkov@gmail.com](mailto:serhiyenkov@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>; **Сергієнко Олександр Олексійович**, д. мед. н., проф. кафедри ендокринології. E-mail: [serhiyenkoa@gmail.com](mailto:serhiyenkoa@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

© Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022

перенесли гострий коронарний синдром і отримували терапію статинами, становив близько 12 % [7]. У дослідженні CARDS встановлено значне зниження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування лише 10 мг аторвастатину, але це супроводжувалося статистично значущим погіршенням глікемічного контролю, зокрема підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у середньому на 0,14 % [8]. Існуючі докази ґрунтуються переважно на *post hoc* аналізі (ПКД або результатах метааналізу).

Механізми, за допомогою яких статини можуть призвести до розвитку ЦД 2 типу, не повністю з'ясовані, але в ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацільові ефекти, зокрема вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням декількох шляхів клітинного біосинтезу [9—11]. Тривале лікування статинами активує процеси гліоксидогенезу, посилюючи експресію генів ключових ферментів, які збільшують продукцію глюкози в печінці. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть порушувати сигнальні шляхи інсуліну, а також функціонування транспортера глюкози 4 типу (GLUT-4), який відповідає за поглинання глюкози периферичними клітинами [12, 13]. Статини можуть спричинити зміни в циркулюючих вільних жирних кислотах (ВЖК), гормонах, зокрема в адипонектині та лептині, функціонально-структурному стані  $\beta$ -клітин, дозріванні/диференціюванні адипоцитів [14, 15]. Додаткові механізми, наприклад, епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодуючих молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також задіяні у процесах зменшення секреції інсуліну [15, 16].

Імовірно, існує декілька механізмів приєднання та утримання гіперглікемії на тлі терапії статинами. Вважається, що ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази можуть реалізовуватися на рівні  $\beta$ -клітин підшлункової залози (порушення синтезу та секреції інсуліну), а також за рахунок розвитку інсулінорезистентності (ІР). Інгібувальна дія статинів на білок-переносник глюкози GLUT-2 (основний переносник глюкози між печінкою та кров'ю) сповільнює надходження глюкози до  $\beta$ -клітин підшлункової залози і, як наслідок, спричиняє зниження секреції інсуліну. Надмірне надходження ЛПНГ у  $\beta$ -клітини гальмує активність глюкокінази, яка бере участь у фосфорилуванні глюкози [15, 16].

Імовірним важливим механізмом діабетогенного впливу статинів є пригнічення активності ГМГ-

КоА-редуктази, зокрема генетичні варіанти ГМГ-КоА-редуктази та лікування статинами пов'язані з надмірною масою тіла і вищим ризиком розвитку ЦД 2 типу. Ці ефекти, можливо, є результатом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази. Крім того, у деяких незалежних дослідженнях повідомлялось, що низький рівень ХС ЛПНГ пов'язаний з підвищеною небезпекою приєднання ЦД. Збільшення концентрації ХС ЛПНГ у крові асоціюється з нижчим ризиком ЦД, що продемонстровано за допомогою тесту, відомого як SNP-аналіз («секвенування генома бідняка») генів, пов'язаних з ліпідним обміном. Цікаво, що генетична схильність до дисліпопротеїнемії (ДЛП), показники препрандіальної глюкози, HbA1c та індексів ІР асоціюються з нижчим рівнем ризику ЦД 2 типу. Результати іншого дослідження засвідчили, що поширеність ЦД 2 типу серед пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією є низькою [15, 16].

Отже, одним з імовірних механізмів залучення статинів до процесів розвитку ЦД є негативний вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на функціональний стан  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Статини дозозалежно індують пошкодження  $\beta$ -клітин і збільшують ІР у непосмугованих м'язових клітинах, зменшують експресію GLUT-4 і пригнічують внутрішньоклітинні механізми передачі інсуліну [12, 13].

Відомо, що секреція інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози ініціюється глюкозо-індукованим надходженням іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , що контролюється потенціал-залежними  $\text{Ca}^{2+}$ -каналами. Внутрішньоклітинний гомеостаз іонів  $\text{Ca}^{2+}$  чітко регулюється, забезпечує належну секрецію інсуліну і підтримує фізіологічну цілісність  $\beta$ -клітин. Поглинання глюкози активує гліколіз у  $\beta$ -клітинах і підвищує рівень відношення АТФ/АДФ, що сприяє закриттю АТФ-залежних калієвих каналів (КАТФ-каналів) і деполяризації плазматичної мембрани з подальшою активацією потенціал-залежних  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, надходженням позаклітинних іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та екзоцитозом інсуліну [17]. Чутливість КАТФ-каналів модулюється декількома ефекторами, а саме фосфатидил-інозитол-дифосфатом (PIP2) — мембранним фосфоліпідом і групою коферментів, що метаболізують жирні кислоти (ЖК). І навпаки, зниження внутрішньоклітинного метаболічного сигналу спричиняє повторне відкриття КАТФ-каналів та пригнічує тригер для інкреції інсуліну, що забезпечує регуляцію секреції гормону за принципом зворотного зв'язку [17]. Крім того, АТФ і АДФ можуть діяти як аутокринні активатори пуринергічних рецепторів  $\beta$ -клітин, оскільки також містяться в інсулінових гра-



нулах екзоцитозу. Пригнічення P2X і P2Y (підродин P2-пуринергічних рецепторів) спричиняє зниження глюкозо-індукованої секреції інсуліну [18, 19].

Взаємозв'язок між статин-індукованим пригніченням синтезу холестерину та порушенням активності  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів L-типу не з'ясовано. *In vitro* симвастатин може безпосередньо інгібувати  $\text{Ca}^{2+}$ -канали L-типу в  $\beta$ -клітинах острівців підшлункової залози, зокрема він гальмує активність, тому, ймовірно, існує пряма взаємодія між статином і  $\text{Ca}^{2+}$ -каналом L-типу. Навпаки, правастатин не володіє здатністю пригнічувати  $\text{Ca}^{2+}$ -канали L-типу, можливо, внаслідок ліпофільності. Крім того, тривале статин-опосередковане зниження рівня холестерину може призвести до неправильного сортування мембранних білків, зв'язаних з ліпідним бішаром, або конформаційних змін субодиниць  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів. Імовірно, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні знижувати мембранний потенціал, пригнічувати активність мітохондріального комплексу II, що спричиняє оксидантний стрес [20]. Ці нецільові ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази підтверджені експериментально, зокрема показано, що симвастатин змінює функцію  $\beta$ -клітин принаймні через два механізми: 1) шляхом прямого інгібування КАТФ-каналів, 2) шляхом втручання в мітохондріальне дихання внаслідок зниження рівня цитозольного АТФ і пригнічення активності  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів L-типу [21].

Відомо, що інсулін секретується  $\beta$ -клітинами у відповідь на поглинання глюкози через рецептори GLUT (насамперед GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 і GLUT-4), при цьому GLUT-2 є ізоформою, що переважає в  $\beta$ -клітинах. *In vitro* продемонстровано, що  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса людини, інкубовані з 100 нмоль аторвастатину, правастатину, розувастатину і пітавастатину, мають знижену життєздатність. Аторвастатин та правастатин пригнічують експресію GLUT-2, аторвастатин, правастатин і розувастатин — GLUT-4. Однак при інкубації з розувастатином та пітавастатином спостерігається незначне збільшення експресії GLUT-2. Крім того, експозиція клітинної лінії інсуліноми миші MIN6 із симвастатином зменшує експресію мРНК та білка GLUT-2 шляхом дозалежного зниження продукції АТФ [22]. Іншим механізмом, за допомогою якого інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть перешкоджати метаболізму глюкози, є статин-індукована активація рецепторів ЛПНГ, що супроводжується збільшенням поглинання  $\beta$ -клітинами холестерину і пригніченням експресії мРНК та білка GLUT-2, а отже, обмеження поглинання глюкози [23, 24].

NLRP3, член підродини NLRP, що входить у сімейство Nod-подібних рецепторів (NLR), відіграє провідну роль у запальних процесах у тканинах з надмірним вмістом ліпідів. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні проінтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$  до ІЛ-1 $\beta$ . Потенційними ефекторами, які можуть активувати NLRP3 при метаболічних розладах, є ВЖК і гіперглікемія. Стимулювання цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну) активує каспазу-1 — фермент, за участі якого утворюється активна форма ІЛ-1 $\beta$ . При цьому залучаються різні типи клітин-ефекторів запалення, які запускають каскад клітинних імунних реакцій, зокрема міграцію нейтрофілів у вогнище запалення та виділення зрілих форм прозапальних білків. Крім того, порушення регуляції інфламасоми NLRP3 і регуляції ІЛ-1 $\beta$  призводить до зниження активності серин/треонінових кіназ (протеїнкіназ B, Akt), що беруть участь в окисному фосфорилуванні рецептора інсуліну (IR) та його субстрату (IRS). Наслідком цих патофізіологічних процесів є розвиток IP позапечінкових клітин, переважно адипоцитів [15, 16].

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні впливати на глікемічний контроль за рахунок зменшення синтезу проміжних метаболітів мевалонової кислоти, таких як ізопреноїди, фарнезилпірофосфат, геранілгераніл-пірофосфат і коензим Q10 (убіхінон). Пряме пригнічення мевалонатного шляху статинами знижує внутрішньоклітинну концентрацію ізопреноїдів, необхідних для посттрансляційної модифікації G-білків, що має важливе значення для екзоцитозу гранул інсуліну. Порушення синтезу ізопреноїдів призводить до зменшення експресії GLUT-4 та зниження надходження глюкози до адипоцитів, в яких глюкоза перетворюється на ЖК і зберігається у вигляді тріацилгліцеринів. Холестерин-незалежні ефекти статинів можна пояснити тим, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази не лише регулюють синтез холестерину в печінці, а й забезпечують клітини організму ізопреноїдами. Останні, зокрема фарнезилпірофосфат та геранілпірофосфат — це коротколанцюгові ЖК, пов'язані із сімейством клітинних сигнальних білків, «малих» G-білків, що належать до суперсімейства Ras-малих гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз), — Ras, Rho, Arf, G-білок Rab і Ran. Ізопреноїдна група необхідна для функціонування ГТФаз родини Ras, деякі з них є молекулярними «перемикачами», інші беруть участь у процесах внутрішньоклітинного мембранного транспорту. Відповідно, позитивні ефекти терапії інгібіторами ГМГ-КоА-

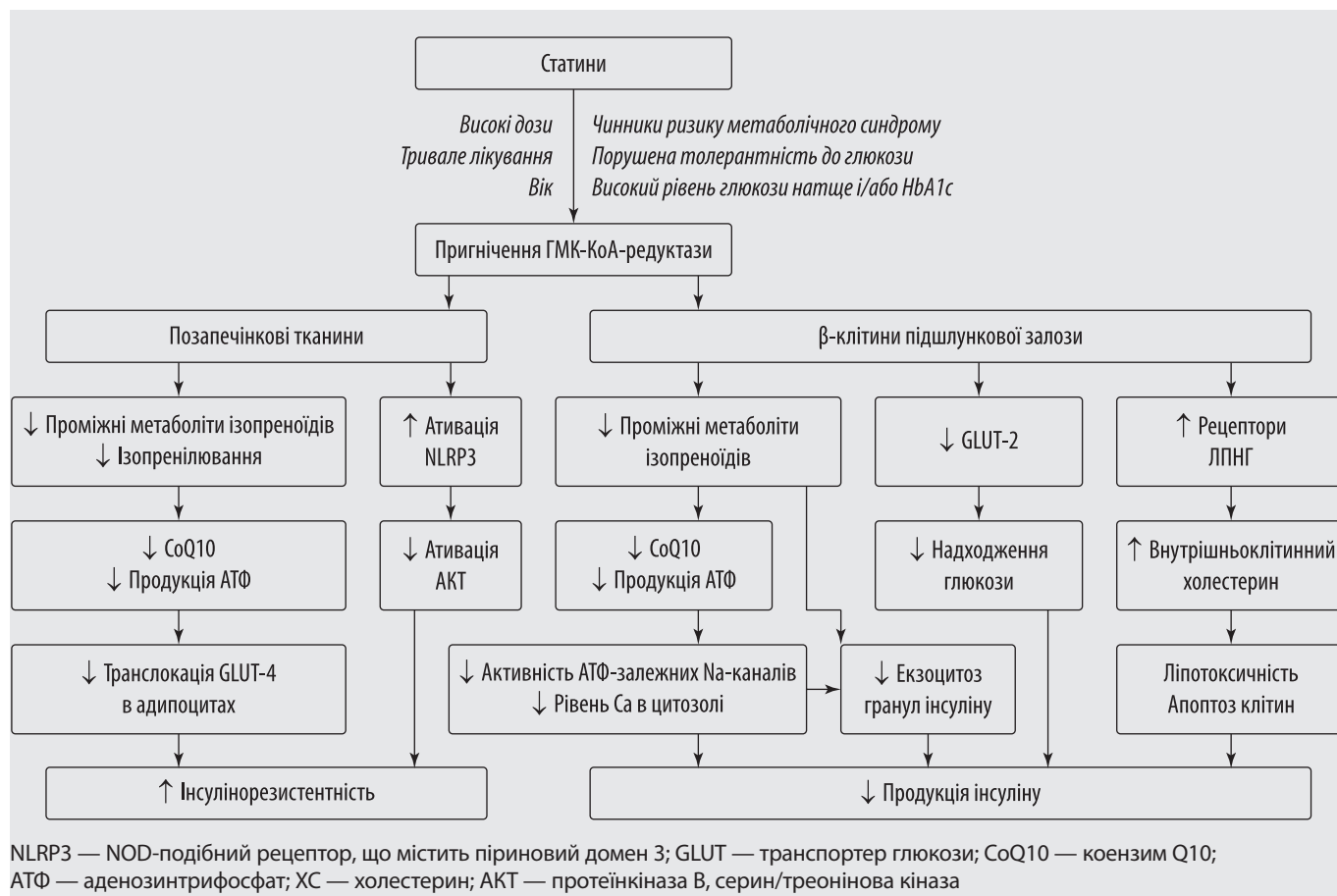
редуктази обґрунтовують стимулювальну роль цих сигнальних молекул щодо клітинної проліферації, окисдантного стресу, а також їх інгібувальний вплив на ендотеліальний синтез оксиду азоту [25—29].

Зв'язування інсуліну з рецептором (INSR) спричиняє структурні перебудови INSR, що призводить до автофосфорилування за внутрішньоклітинними залишками тирозину. Активація INSR зумовлює залучення декількох адаптерних білків, що сприяє створенню функціональних центрів зв'язування IRS, які після фосфорилування запускають декілька низхідних механізмів. Так, фосфорилування IRS-1 спричиняє мобілізацію різних кіназ (Akt, протеїнкінази C, SIK2, S6K1, кінази mTOR, позаклітинних сигнал-регульованих протеїнкіназ 1/2 (ERK1/2) і ROCK1). IRS-1 активує фосфоінізитид-3-кіназу (PI3K), яка каталізує перетворення PIP2 на фосфатидилінізитол-3,4,5-трифосфат (PIP3) і активує Akt. Стимуляція Akt спричиняє поглинання глюкози та полегшує транслокацію GLUT-4, який є інсулінозалежним транспортером глюкози, до плазматичної мембрани. Крім того, інсулін запускає декілька IRS-незалежних сигналь-

них шляхів, зокрема шляхи, що опосередковуються гетеротримерним G-білком і SOS-білком (фактором обміну гуанінових нуклеотидів), та опосередковано, за допомогою одного з Ras-білків, каталізує фосфорилування гуанозиндифосфату [25, 26, 29].

Основні чинники, що можуть призвести до діабетогенного впливу статинів, наведено на рисунку [25].

Нещодавно продемонстровано, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази погіршує процес передачі сигналу інсуліну в адипоцитах, зокрема IR-білок, який кодується геном INSR. Результати численних досліджень показали, що аторвастатин і ловастатин знижують експресію GLUT-4 на плазматичній мембрані адипоцитів лінії 3T3L1 [30]. Подібні зміни при застосуванні аторвастатину описані в білій жировій тканині у діабетичних мишей лінії NSY, зокрема порушення толерантності до глюкози. Ефекти статин-індукованого гальмування інсулін-стимульованої транслокації GLUT-4 до плазматичної мембрани пояснюють пригніченням синтезу ізопреноїдів [12]. Відомо, що ізопренілювання має важливе значення для фізіологічного функціонування декіль-



**Рисунок.** Основні чинники, що можуть спричинити діабетогенний вплив статинів [25]

кох білків, які беруть участь у процесі транслокації GLUT-4. Статин-індуковане пригнічення мевалонатного шляху супроводжується порушеннями процесів ізопренілювання. Rab-4 і RhoA — ізопреноїд-залежні білки, які беруть участь в інсулін-індукованій транслокації GLUT-4, а отже, їх статин-зумовлена дисфункція може порушити процес передачі інсулінового сигналу. Повідомляється, що аторвастатин в адипоцитах клітинної лінії 3T3-L1 зменшує активну мембранну фракцію RhoA і Rab4, а RhoA модулює активність IRS-1 [17].

Статини також порушують процеси утворення кавеол, мікродомених плазматичної мембрани, на яких закріплюється GLUT-4 після інсулін-стимульованої транслокації. Припускають, що кавеолін-1 (Cav-1), діючи як молекулярний шаперон, стабілізує INSR, що необхідно для адекватної передачі сигналу інсуліну в адипоцитах. Відомо, що набуття кавеолами характерної форми залежить від вмісту холестерину [31]. Динаміка кавеол жорстко регулюється кавеоліном і кавіновими білками, тому зменшення концентрації холестерину може змінити цю регуляцію. Несприятливі ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у кавеолах, імовірно, частково опосередковані стехіометричним зв'язуванням Cav-1 із холестерином та кавінами, що демонструє значну залежність структури кавеол від холестерину. Статин-індуковане зниження холестерину призводить до протеасомної деградації Cav-2 і переміщення Cav-1 у цитозоль, що супроводжується змінами структури кавеол. Статин-опосередковане порушення формування характерної форми кавеол, імовірно, зменшує секрецію високомолекулярних олігомерних форм адипонектину, що знижує чутливість до інсуліну [32]. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази також впливають на процеси диференціації преадипоцитів до адипоцитів. Механізм, що лежить в основі цього ефекту, можливо, полягає у пригніченні секреції гормонів, які поліпшують чутливість до інсуліну, та опосередковується зниженням експресії рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом  $\gamma$  і транскрипційними факторами C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein) [9].

Скелетні м'язи є основною тканиною, яка споживає більшу частину глюкози, що надходить у кровообіг, і будь-яке порушення засвоєння глюкози м'язами може призвести до розвитку ЦД 2 типу [33]. GLUT-4 опосередковує транспорт глюкози в клітини скелетних м'язів, що є ключовим чинником контролю рівня цукру в крові [34]. Зв'язування інсуліну з INSR

спричиняє активацію Akt і транслокацію везикул, які містять GLUT-4, на плазматичну мембрану, полегшуючи таким чином транспорт глюкози [35]. Результати досліджень *in vivo* і *in vitro* свідчать про патофізіологічні зміни в скелетних м'язах, які можуть призвести до розвитку статин-індукованого ЦД 2 типу. До таких механізмів належать статин-опосередковане інгібування інсулін-стимульованого поглинання глюкози, порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів INSR, а отже, внутрішньоклітинного сигнального шляху, основними компонентами якого є PI3K, Akt та mTOR (PI3K/AKT/mTOR) або надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах і, як наслідок, пригнічення активності HMG-CoA-редуктази [16].

Зниження експресії GLUT-4 у культивованих міотрубках L6 після інкубації із симвастатином свідчить на користь статин-індукованої IP у скелетних м'язах [36]. Крім того, аторвастатин у культивованих міотрубках C2C12 (клітинній лінії мишей) зменшує транслокацію GLUT-4 до плазматичної мембрани і не впливає на загальну експресію білка GLUT-4 [37]. Отже, симвастатин- або аторвастатин-асоційовані порушення транспорту глюкози в міотрубки можуть указувати на те, що зміни внутрішньоклітинної сигналізації INSR-шляху також відіграють важливу роль у розвитку IP. Дійсно, симвастатин пригнічує функцію INSR і mTORC2 у міотрубках C2C12, що супроводжується порушеннями активації Akt та гальмуванням транслокації GLUT-4 і, як наслідок, зниженням поглинання глюкози скелетними м'язами. Ймовірно, що пригнічення транслокації GLUT-4 спричиняє порушення Akt-опосередкованого фосфорилування кінази глікогенсинтази 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ). Крім того, пероральне використання симвастатину (5 мг/кг маси тіла на добу) у мишей зумовило, незважаючи на підвищення концентрації інсуліну в плазмі крові, зростання рівня глюкози, що відповідає стану IP. Послідовність подій, які призводять до симвастатин-індукованого зниження поглинання глюкози, починається з порушення фосфорилування INSR, зокрема  $\beta$ -ланцюга [38]. Це супроводжується недостатнім фосфорилуванням Akt, якій, щоб стати активною, необхідне фосфорилування за залишками Тре308 (через сигнальний шлях інсуліну) і Сер473 (за допомогою ORC2) [33]. Симвастатин унаслідок дизрегуляції фосфорилування mTOR, одного з компонентів mTORC2, значно погіршує фосфорилування Akt за залишками Сер473 [39, 40]. Оскільки Akt потребує, щоб обидва процеси фосфорилування були повністю активними, останній не в змозі активувати GSK3 $\beta$ ,



яка бере участь у транслокації GLUT-4 до плазматичної мембрани. Зниження фосфорилування GSK3 $\beta$  при застосуванні симвастатину принаймні частково пояснює порушення транслокації GLUT-4 до плазматичної мембрани. Іншим несприятливим ефектом, пов'язаним із статин-індукованим ЦД 2 типу, є недостатнє пренілювання малими G-білками Rab, що, як припускають, призводить до порушення транслокації GLUT-4 [40]. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації ХС також вважають одним із провідних механізмів порушення транслокації GLUT-4. Симвастатин-індуковане блокування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може призвести до акумулювання ацетил-КоА, попередника синтезу ЖК та їх внутрішньоклітинного накопичення. Надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах супроводжується зменшенням транслокації GLUT, пригніченням поглинання глюкози та, ймовірно, розвитком ІР [41].

Печінка відіграє центральну роль у гомеостазі глюкози і надзвичайно чутлива до інсуліну. Останній регулює багато метаболічних шляхів у печінці, починаючи з продукції глюкози і закінчуючи синтезом ліпідів. Таким чином, порушення чутливості печінки до інсуліну швидко відображується на гомеостазі глюкози та рівні тріацилгліцеринів. Продемонстровано, що лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази пов'язане з погіршенням глікемічного контролю в печінці. Механізми, які, ймовірно, пов'язані з впливом статинів на метаболізм глюкози в печінці [42—45]:

- терапія статинами асоціюється з незначним підвищенням рівня глюкози в крові натще;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні стимулювати ендогенне вироблення глюкози шляхом активації фосфоенолпіруваткарбоксикинази (PEPCK) і глюкозо-6-фосфатази, основних ферментів, що обмежують швидкість глюконеогенезу в гепатоцитах людини;
- активація процесів глюконеогенезу в печінці спричиняє характерну для ІР та ЦД 2 типу гіперглікемію;
- накопичення ВЖК у гепатоцитах може супроводжуватися розвитком ЦД 2 типу.

Плейотропний ефект інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази шляхом модуляції метаболізму ліпідів, посилення функції ендотелію, інгібування запалення, поліпшення стабільності атеросклеротичних бляшок та імунної регуляції, ймовірно, опосередковують мікроРНК — невеликі (22 нуклеотиди) некодуєчі регуляторні РНК, які функціонують як посттранскрипційні регулятори експресії генів. МікроРНК залучені у багато біологічних процесів (експресія

інсуліну, адаптація скелетних м'язів до підвищення рівня глюкози, чутливість до інсуліну та глюкозостимульована секреція інсуліну) [46]. Установлено, що лікування статинами впливає на експресію декількох мікроРНК, що відіграють центральну роль у регуляції метаболізму ліпідів і глюкози, а також пов'язані з розвитком ЦД 2 типу [47].

МікроРНК-33 також знижує експресію IRS2, а отже, впливає на передачу сигналу інсуліну. МікроРНК-33a та мікроРНК-33b — це інтронічні мікроРНК, розташовані в межах генів білка, що зв'язує регуляторний елемент стеролу-2 (SREBP2) і SREBP1 відповідно. МікроРНК-33a і мікроРНК-33b беруть участь у регуляції метаболізму ЖК, ліпідів та глюкози, а також залучені до регуляції метаболічних шляхів, які впливають на основні чинники ризику ІР. МікроРНК-33a і мікроРНК-33b разом з SREBP2 та SREBP1 модулюють внутрішньоклітинний гомеостаз холестерину і ЖК [48—50]. МікроРНК-33a/b регулюють гомеостаз холестерину/ліпідів шляхом зв'язування в 3'UTR генів (3'-кінцевих ділянок, що не транскрибуються, тобто ділянок мікроРНК, які не є матрицею для синтезу білків), що беруть участь у транспорті холестерину, таких як транспортери АТФ-зв'язувальної касети-1 (ABCA1) та ABCG1, і посилюють або пригнічують їх експресію. Крім того, показано, що *in vivo* мікроРНК-33a пригнічує експресію ABCA1 та ABCG1. Отже, мікроРНК-33a є важливим регулятором ABCA1 і ABCG1, а рівні їх експресії в  $\beta$ -клітинах обернено пропорційні. ABCA1 відіграє важливу роль у запобіганні накопиченню холестерину в макрофагах, зокрема опосередковує транспорт холестерину з периферичних тканин до аполіпропротеїну-1 (апо-1), а також у зворотному транспортному шляху холестерину. Експресія miR-33 призводить до зниження рівня ABCA1, що зменшує надходження холестерину до апоА-1. Пригнічення функції miR-33 спричиняє збільшення вмісту ABCA1 і транспортування холестерину до апоА-1. МікроРНК-33a-опосередковане зниження регуляції ABCA1 також може змінити гомеостаз холестерину та порушити секрецію інсуліну, що призводить до дисфункції  $\beta$ -клітин. Установлено, що симвастатин і аторвастатин індукують експресію мікроРНК-33a в печінці, що свідчить про зв'язок між зниженою секрецією інсуліну та розвитком статин-індукованого ЦД 2 типу [48, 51—54].

Родина мікроРНК-27 (мікроРНК-27a і мікроРНК-27b) — ключові регулятори обміну холестерину та гомеостазу ліпідів [53, 54]. МікроРНК-27a безпо-

середньо пригнічує високоафінний рецептор ЛПНГ (ЛПНГ-рецептор) РНК і рівні білка, зв'язуючись з 3'UTR ЛПНГ-рецептора мікроРНК [55]. Крім того, мікроРНК-27а опосередковано завдяки посиленню регуляції інгібіторів PCSK9 знижує експресію ЛПНГ-рецептора. Потенційний сайт зв'язування мікроРНК-27а в положенні-1671 bp щодо сайту початку транскрипції PCSK9 може бути відповідальним за активацію PCSK9. Окрім безпосереднього та непрямого зниження рівня ЛПНГ-рецептора, мікроРНК-27а також опосередковано впливає на ефективність ЛПНГ-рецептора через механізм, в якому мікроРНК-27а, зв'язуючись із 3'UTR-ділянками двох генів ЛПНГ-рецептора, знижує їх експресію [55]. Обидва білки необхідні для правильного зв'язування з клатрином, а отже, необхідні для ефективного ендоцитозу комплексу ЛПНГ-рецептор—холестерин ЛПНГ. Таким чином, крім зниження рівня ЛПНГ-рецептора на плазматичній мембрані, мікроРНК-27а може негативно впливати на ефективність ЛПНГ-рецептора [56]. Повідомляється, що у клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини активність мікроРНК-27а і мікроРНК-27b дозозалежно регулюється симвастатином. Крім того, на тлі ЦД 2 типу за умов хронічної гіперглікемії спостерігається дисрегуляція мікроРНК-27а в жировій тканині та адипоцитах лінії 3T3-L1 [15].

Продемонстровано, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на процеси утворення глюкози печінкою опосередковується через модуляцію експресії ферментів глюконеогенезу активацією кластера мікроРНК-183/96/182. Зокрема інкубація гепатоцитів з аторвастатином, симвастатином або правастатином посилює експресію PEPCK і глюкозо-6-фосфатази [57]. До ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази належить мікроРНК-183/96/182-опосередковане зниження регуляції фактора транскрипції 7, подібного фактора 2 (TCF7L2), який модулює печінковий і периферичний метаболізм глюкози та контроль глікемії. TCF7L2 зменшує активність процесів глюконеогенезу в печінці, ймовірно, шляхом інгібування транскрипційної активності регуляторів PEPCK і глюкозо-6-фосфатази. Результати низки досліджень свідчать, що у пацієнтів, які отримують тривале лікування статинами, спостерігається підвищена експресія кластера мікроРНК, що призводить до стійкої активації глюконеогенезу і зрештою — до розвитку ЦД 2 типу [57—59].

Активация інсуліном INSR супроводжується структурними перебудовами рецептора, що призводить до автофосфорилування за залишками тирозину.

Внутрішньоклітинно рівні фосфорилування жорстко регулюються протеїн-тирозин-фосфатазами (PTPs). Останні інгібують передачу інсулінового сигналу, видаляючи фосфатні групи із залишків тирозину цитоплазматичного домену INSR. Зокрема аналіз наслідків моделювання ЦД 2 типу виявив, що РТР нерепторного типу 1 (RTP1B — білок, який кодується геном RPTN1) у скелетних м'язах і в печінці є мішенню для мікроРНК-146а, а експресія RPTN1 обернено пропорційно корелює з рівнем мікроРНК-146а [60]. У хворих на ЦД 2 типу спостерігається зниження вмісту мікроРНК-146а в цільній крові, плазмі та деяких периферичних тканинах, а лікування симвастатином протягом 6 міс супроводжується пригніченням експресії мікроРНК-146а [61, 62]. Рівні експресії IRS1 у гепатоцитах модулюються мікроРНК-145, а підвищення концентрації мікроРНК-145 у печінці мишей призводить до ІР. Лікування аторвастатином диференційовано стимулює мікроРНК-145 та модулює сигнальний шлях PI3K/Akt. Повідомляється, що мікроРНК-33а і мікроРНК-33b шляхом активації IRS2 модулюють метаболізм ЖК та холестерину, а також передачу сигналів інсуліну в гепатоцитах [63, 64]. Крім того, надекспресія мікроРНК-33b у клітинах гепатокарциноми людини лінії Huh7 унаслідок пригнічення регуляції IRS2 супроводжується зниженням фосфорилування Akt і мітоген-активованої протеїнкінази.

Таким чином, результати експериментальних робіт *in vivo* та *in vitro*, а також клінічних досліджень підтверджують діабетогенну дію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Хоча багато питань ще не з'ясовано, фактичні дані свідчать, що статини підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу, причому вплив деяких інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є вищим, ніж інших (симвастатин, розувастатин та аторвастатин порівняно з правастатином) [48, 65, 66].

При оцінці ризиків розвитку ЦД слід урахувати такі положення: 1) у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ, які отримували статини, ризик приєднання ЦД на порядок нижчий, ніж небезпека розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, 2) переддіабет діагностовано у багатьох хворих, у яких спостерігалась маніфестація ЦД (надмірна маса тіла, ІР, генетична схильність тощо), 3) застосування статинів може прискорити появу ЦД на декілька місяців, але зазвичай не спричиняє розвитку ЦД у нетолерантних до нього осіб, 4) ризик ЦД пов'язаний із застосуванням високоінтенсивної терапії статинами або високих доз препаратів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, 5) застосування статинів

при маніфестації ЦД дає кількісно більші переваги, оскільки ризик розвитку атеросклеротичних ССЗ у таких хворих також збільшується.

Більшість клінічних рекомендацій стверджують, що сукупні переваги статинів переважають ризик, пов'язаний з можливістю розвитку ЦД [67—69].

Ключові положення, пов'язані з діабетогенною дією статинів [15]:

- метааналіз даних клінічних випробувань виявив підвищення ризику вперше діагностованого ЦД, пов'язаного з терапією статинами на 10—12 %, цей ризик зростає при використанні інтенсивних схем лікування;

- результати менделівських рандомізаційних досліджень свідчать, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на метаболізм глюкози знижує ефективність основної мети терапії статинами — пригнічення активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;

- дані *in vitro* та *in vivo* свідчать, що статини зменшують синтез продуктів мевалонатного шляху та збільшують навантаження клітин ХС, що призводить до порушення функції β-клітин і зниження чутливості до інсуліну;

- переваги статинів щодо зниження ризику ССЗ значно перевищують ризик приєднання ЦД, тому застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази має залежати від індивідуального ризику ЦД;

- використання статинів до встановлення діагнозу ЦД не збільшує поширеності мікросудинних захворювань. Крім того, вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на глікемічний контроль незначний у пацієнтів із ЦД;

- пацієнтам, які приймають статини, особливо хворим з чинниками ризику розвитку ЦД, необхідно контролювати можливість розвитку дисглікемії та надавати відповідні поради щодо дієти і способу життя.

Основні положення, пов'язані з використанням статинів у пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД:

- статини — обов'язковий компонент багатофакторної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД;

- користь від застосування статинів як засобів первинної та вторинної профілактики у пацієнтів дуже високого, високого і помірного ризику значно перевищує ризик виявлення нових випадків ЦД;

- механізми розвитку порушень вуглеводного обміну на тлі ліпідознижувальної терапії статинами — складні та недостатньо вивчені. Ймовірно, є відмінність за частотою розвитку ЦД між пацієнта-

ми, які отримують різні лікарські препарати із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;

- ризик розвитку ЦД закономірно пов'язаний із чинниками ризику захворювання у конкретного пацієнта і в більшості випадків спостерігається в осіб з порушеною толерантністю до глюкози.

Провідні експерти Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) рекомендують при вирішенні питання про можливість використання статинів у пацієнтів із групи ризику ЦД оцінити співвідношення ризику та вигоди. Очевидно, що користь від застосування статинів у хворих з підвищеним ризиком ССЗ набагато перевищує наявний незначний абсолютний ризик розвитку ЦД 2 типу. Навіть якщо у пацієнта розвивається ЦД, то ризики, пов'язані із ССЗ, набагато більші, ніж небезпека приєднання ЦД. Перш ніж розпочати терапію статинами, необхідно оцінити ступінь ризику ЦД. В осіб з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, які отримують статини, слід регулярно контролювати рівень HbA1c і глюкози в крові. Ризик переходу від порушеної толерантності до глюкози до ЦД може бути знижений за рахунок зміни способу життя, а також використання цукрознижувальної терапії. Якщо у пацієнта розвивається ЦД під час лікування статинами, то терапію статинами слід продовжувати і здійснювати лікування ЦД відповідно до положень національних рекомендацій. Ця думка знайшла відображення у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC)/EAS щодо лікування ДЛП [5, 4].

ESC пропонує, подібно до профілактики ССЗ у здорових осіб, поетапний підхід до контролю рівня ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань і переваг гіполіпемічної терапії у конкретного пацієнта. Відповідно до нових рекомендацій з профілактики ССЗ, опублікованих ESC у 2021 р., для осіб із встановленим атеросклеротичним ССЗ і хворих на ЦД з дуже високим ризиком (з діагностованим атеросклеротичним ССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНГ має становити < 1,4 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥ 50 %), для пацієнтів із ЦД віком понад 40 років і високим ризиком — 1,8 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥ 50 %). У зазначеному документі наведено навіть рекомендації для відносно здорових осіб віком понад 70 років із дуже високим та високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНГ < 1,4 і < 1,8 ммоль/л відповідно (або знижувати вихідний показник на ≥ 50 %). У хворих на



ЦД, які не досягають цільових показників ХС ЛПНГ за допомогою статинів та/або езетимібу, можна використовувати інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексинового типу 9 [4, 5].

Тривають дослідження статин-індукованих механізмів розвитку ЦД 2 типу. За даними численних обсерваційних досліджень встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази хоча і впливає на приєднання ЦД 2 типу, але сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Таким чином, прийом статинів слід продовжувати пацієнтам з високим або дуже високим ризиком ССЗ. Мета — досягнення цільових рівнів ХС ЛПНГ. Слід пам'ятати, що до призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу — В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко; написання тексту — О. О. Сергієнко; редагування тексту — В. О. Сергієнко.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):53-60. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.07.003>.
2. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392(10155):1311-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0).
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
6. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al. JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2007;100(11):1659-64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.072>.
7. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>.
8. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016;59(2):299-306. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3802-6>.
9. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735-45. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.02.014>.
10. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Ajmi S, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: effects of statins and omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid profile and insulin resistance parameters. *Clin Res Trials*. 2019;5:1-6. <https://doi.org/10.15761/CRT.1000274>.
11. Serhiyenko VA, Ajmi S, Serhiyenko AA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: insulin resistance, lipids and simvastatin. *J Integr Cardiol*. 2020;3(5):1-5. <https://doi.org/10.31487/j.JICOA.2020.05.06>.
12. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006;49(8):1881-92. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0269-5>.
13. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6211-23. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S87979>.
14. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32(7 Suppl):S35-65. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.003>.
15. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):99-110. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.194>.
16. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic Insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4725. <https://doi.org/10.3390/ijms21134725>.
17. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(11):660-69. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.166>.
18. Geisler JC, Corbin KL, Li Q, Feranchak AP, Nunemaker CS, Li C. Vesicular nucleotide transporter-mediated ATP release regulates insulin secretion. *Endocrinology*. 2013;154(2):675-84. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1818>.
19. Pankiv IV. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(7):36-40. DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148774.
20. Sadighara M, Amirshardost Z, Minaian M, et al. Toxicity of atorvastatin on pancreas mitochondria: A justification for increased risk of diabetes mellitus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):131-7. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12656>.

21. Curry L, Almukhtar H, Alahmed J, Roberts R, Smith PA. Simvastatin inhibits L-type  $\text{Ca}^{2+}$ -channel activity through impairment of mitochondrial function. *Toxicol Sci.* 2019;169(2):543-52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz068>.
22. Zhou J, Li W, Xie Q, et al. Effects of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells. *J Diabetes Res.* 2014;2014:376570. <https://doi.org/10.1155/2014/376570>.
23. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12(Suppl. 1):S3. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-S1-S3>.
24. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1118-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x>.
25. Urazgildeeva SA. Statins and diabetes: focus on pitavastatin. *Cardiosomatics.* 2020;11(2):40-9. <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.2.200226>.
26. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia.* 2012;55(10):2565-82. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8>.
27. Ho CK, Sriram G, Dipple KM. Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):288-92. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.09.007>.
28. Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 Expression in adipocytes regulates *de novo* lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects. *Diabetes.* 2016;65(7):1808-15. <https://doi.org/10.2337/db16-0221>.
29. Koepfen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Physiology*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2017.
30. Li R, Chen LZ, Zhao SP, Huang XS. Inflammation activation contributes to adipokine imbalance in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151916>.
31. Breen MR, Camps M, Carvalho-Simoes F, Zorzano A, Pilch PF. Cholesterol depletion in adipocytes causes caveolae collapse concomitant with proteosomal degradation of cavin-2 in a switch-like fashion. *PLoS One.* 2012;7(4):e34516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034516>.
32. Krautbauer S, Neumeier M, Eisinger K, et al. LDL but not HDL increases adiponectin release of primary human adipocytes. *Exp Mol Pathol.* 2013;95(3):325-59. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2013.10.002>.
33. Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CR. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle — A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.004>.
34. Bradley H, Shaw CS, Worthington PL, Shepherd SO, Cocks M, Wagenmakers AJ. Quantitative immunofluorescence microscopy of subcellular GLUT4 distribution in human skeletal muscle: effects of endurance and sprint interval training. *Physiol Rep.* 2014;2(7):e12085. <https://doi.org/10.14814/phy2.12085>.
35. Sadler JB, Bryant NJ, Gould GW, Welburn CR. Posttranslational modifications of GLUT4 affect its subcellular localization and translocation. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9963-78. <https://doi.org/10.3390/ijms14059963>.
36. Yaluri N, Modi S, Kokkola T. Simvastatin induces insulin resistance in L6 skeletal muscle myotubes by suppressing insulin signaling, GLUT4 expression and GSK-3 $\beta$  phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;480(2):194-200. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.026>.
37. Sun B, Zhong Z, Wang F, et al. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. *Biochem Pharmacol.* 2018;150:108-19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.021>.
38. Sanvee GM, Panajatovic MV, Bouitbir J, Krähenbühl S. Mechanisms of insulin resistance by simvastatin in C2C12 myotubes and in mouse skeletal muscle. *Biochem Pharmacol.* 2019;164:23-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.025>.
39. Bonifaci A, Sanvee GM, Brecht K, et al. IGF-1 prevents simvastatin-induced myotoxicity in C2C12 myotubes. *Arch Toxicol.* 2017;91(5):2223-34. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1871-z>.
40. Li W, Liang X, Zeng Z, et al. Simvastatin inhibits glucose uptake activity and GLUT4 translocation through suppression of the IR/IRS-1/Akt signaling in C2C12 myotubes. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:194-200. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.029>.
41. Kain V, Kapadia B, Misra P, Saxena U. Simvastatin may induce insulin resistance through a novel fatty acid mediated cholesterol independent mechanism. *Sci Rep.* 2015;5:13823. <https://doi.org/10.1038/srep13823>.
42. Ling Z, Shu N, Xu P, et al. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2016;100:98-111. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.11.023>.
43. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
44. Gotoh S, Negishi M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis. *Sci Rep.* 2015;5:14076. <https://doi.org/10.1038/srep14076>.
45. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, et al. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):21-35. <https://doi.org/10.1111/nyas.13435>.
46. Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:484696. <https://doi.org/10.1155/2012/484696>.
47. Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):178-85.
48. Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. MiR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9232-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102281108>.
49. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, et al. MiR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med.* 2012;4(9):882-95. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201228>.

50. Wijesekara N, Zhang LH, Kang MH, et al. MiR-33a modulates ABCA1 expression, cholesterol accumulation, and insulin secretion in pancreatic islets. *Diabetes*. 2012;61(3):653-8. <https://doi.org/10.2337/db11-0944>.
51. Takwi AA, Li Y, Becker Buscaglia LE, et al. A statin-regulated microRNA represses human c-Myc expression and function. *EMBO Mol Med*. 2012;4(9):896-909. <https://doi.org/10.1002/emmm.201101045>.
52. Zhang H, Lamon BD, Moran G, Sun T, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Pitavastatin differentially modulates microRNA-associated cholesterol transport proteins in macrophages. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159130>.
53. Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology*. 2013;57(2):533-42. <https://doi.org/10.1002/hep.25846>.
54. Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):54-64. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.008>.
55. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, Done SC. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595-604. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023>.
56. Ye ZJ, Go GW, Singh R, Liu W, Keramati AR, Mani A. LRP6 protein regulates low density lipoprotein (LDL) receptor-mediated LDL uptake. *J Biol Chem*. 2012;287(2):1335-44. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.295287>.
57. Hakkola J, Rysä J, Hukkanen J. Regulation of hepatic energy metabolism by the nuclear receptor PXR. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(9):1072-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbtagrm.2016.03.012>.
58. Oh KJ, Park J, Kim SS, Oh H, Choi CS, Koo SH. TCF7L2 modulates glucose homeostasis by regulating CREB- and FoxO1-dependent transcriptional pathway in the liver. *PLoS Genet*. 2012;8(9):e1002986. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002986>.
59. Neve B, Le Bacquer O, Caron S, et al. Alternative human liver transcripts of TCF7L2 bind to the gluconeogenesis regulator HNF4 $\alpha$  at the protein level. *Diabetologia*. 2014;57(4):785-96. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3154-z>.
60. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2016;37(3):254-77. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1146>.
61. Alipoor B, Ghaedi H, Meshkani R, et al. Association of miR-146a expression and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(3):156-63. <https://doi.org/10.22088/acadpub.BUMS.6.3.156>.
62. Yang YM, Seo SY, Kim TH, Kim SG. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid. *Hepatology*. 2012;56(6):2209-20. <https://doi.org/10.1002/hep.25912>.
63. Wang Y, Hu C, Cheng J, et al. MicroRNA-145 suppresses hepatocellular carcinoma by targeting IRS1 and its downstream Akt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(4):1255-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.107>.
64. Wen F, Yang Y, Jin D, Sun J, Yu X, Yang Z. MiRNA-145 is involved in the development of resistin-induced insulin resistance in HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;445(2):517-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.034>.
65. Docrat TF, Nagiah S, Krishnan A, Naidoo DB, Chuturgoon AA. Atorvastatin induces MicroRNA-145 expression in HEPG2 cells via regulation of the PI3K/AKT signalling pathway. *Chem Biol Interact*. 2018;287:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.04.005>.
66. Tang CY, Man XF, Guo Y, et al. IRS-2 partially compensates for the insulin signal defects in IRS-1 $^{-/-}$  mice mediated by miR-33. *Mol Cells*. 2017;40(2):123-32. <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.2228>.
67. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6).
68. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf108>.
69. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: what clinicians should know. *Postgrad Med*. 2018;130(2):166-72. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1402658>.

## РЕЗЮМЕ

Протягом останніх 20 років результати первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, зазвичай за допомогою попередньо визначених підгрупових аналізів, постійно демонстрували незаперечні докази зниження відносного і абсолютного ризику ССЗ. Однак ентузіазм щодо застосування інгібіторів 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази значно зменшився в результаті спостереження за пацієнтами, у яких на тлі використання статинів приєднався ЦД.

Механізми, за допомогою яких статини можуть призвести до розвитку ЦД 2 типу, не повністю з'ясовані. В ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацильові ефекти, зокрема вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням декількох шляхів клітинного біосинтезу, активація процесів глюконеогенезу за рахунок посилення експресії генів ключових ферментів, порушення сигнальних шляхів інсуліну, зміни в циркулюючих вільних жирних кислотах, гормонах, функціонально-структурному стані  $\beta$ -клітин, дозріванні/диференціюванні адипоцитів. Додаткові механізми, наприклад, епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодуючих молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також задіяна у процесах зменшення секреції інсуліну.



Тривають дослідження, спрямовані на з'ясування статин-індукованих механізмів розвитку ЦД 2 типу. Встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, хоча і впливає на приєднання ЦД 2 типу, однак сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Тому прийом статинів слід продовжувати пацієнтам з високим або дуже високим ризиком ССЗ з метою досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької густини. Перш ніж розпочати лікування слід оцінити ступінь ризику. В осіб з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, які отримують статини, необхідно регулярно контролювати рівень HbA1c і глюкози в крові.

**Ключові слова:** статини, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, адипоцити, скелетні м'язи, печінка, мікроРНК.

## ABSTRACT

### **Diabetogenic action of statins — mechanisms and consequences. Review**

**V. O. Serhiyenko, O. O. Serhiyenko**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

Over the past 20 years, the data according to the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (CVD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2), usually using predefined subgroup analyses, has consistently shown conclusive evidence of reduced relative and absolute risk of CVD. However, enthusiasm for using 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors has been significantly reduced by the results of follow up of patients in

whom DM developed against the background of statins' administration.

The mechanisms by which statins may contribute to the DM 2 development have not been fully understood, but both targeted and non-targeted effects may be involved. These effects include: the effects on the mevalonate pathway, accompanied by inhibition of several pathways of cellular biosynthesis; activation of gluconeogenesis processes by increasing the expression of key enzyme genes; disruption of insulin signalling pathways; changes in circulating free fatty acids; hormones; functional and structural state of  $\beta$ -cells; maturation/differentiation of adipocytes. Additional mechanisms, particularly epigenetic regulation mediated by specific miRNAs (a class of short non-coding RNA molecules involved in the regulation of RNA translation and degradation), are also involved in the reduction of insulin secretion.

Currently investigations are being conducted to elucidate the statin-induced mechanisms of DM 2 development. It has been established that therapy with HMG-CoA reductase inhibitors, although it affects the accession of DM 2, but helps to reduce the accession and/or progression of CVD. Therefore, statins should be continued in patients at high or very high risk of CVD to achieve the target levels of low-density lipoprotein cholesterol. Therefore, before starting treatment, it is necessary to assess the degree of risk. HbA1c and blood glucose levels should be monitored regularly in people at high risk for developing DM 2 who receive statins.

**Keywords:** statins, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, adipocytes, skeletal muscle, liver, miRNA

Дата надходження до редакції 03.01.2022 р.

Дата рецензування 28.01.2022 р.

Дата підписання статті до друку 07.02.2022 р.

## УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ»

Журнал є науковим рецензованим українським (за міжнародною участю) виданням, спрямованим на просування передових медичних знань в галузі ендокринології, ендокринної хірургії та вдосконалення допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями або їх профілактики. Журнал публікує матеріали у семи рубриках: «Огляди» «Оригінальні дослідження», «Клінічний випадок», «Дайджест наукової періодики», «Новини та актуальна інформація» «Коментар та дискусія», «Лист до редакції». Матеріали публікуються українською та англійською мовами, залежно від подання авторами.

Рукопис для публікації повинен містити індекс УДК та три структурованих резюме (українською та англійською мовами), правила оформлення яких зазначено нижче для кожного виду матеріалів. У резюме кожною з мов включаються повний заголовок статті, прізвища та ініціали авторів, 3—7 ключових слів чи словосполучень. Резюме не повинно включати посилання на список літератури.

Окрім тексту публікації, подається інформація про авторів: прізвище, ім'я, по батькові повністю, місце роботи та посада або назва навчального закладу (для студентів), робоча адреса, робочий телефон, e-mail усіх авторів. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно зносками 1, 2, 3 персоніфікувати їх. Інформація про авторів подається двома мовами (українською, англійською). Два резюме повинні бути аналогічними. Обсяг резюме не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Для транслітерації власних імен слід користуватися Постановою Кабінету Міністрів № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Також необхідно надіслати фото першого за списком автора, якщо в статті двоє авторів, надсилаються дві фотокартки. Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів (електронні підписи).

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Автори надсилають в редакцію заповнений бланк ліцензійних умов використання статті, який розміщений на сайті журналу.

Авторський оригінал статті подається за допомогою електронної системи доставки рукописів через сайт журналу, або разом із екземпляром, роздрукованим на папері (у такому разі електронна та друкована версії мають бути аналогічними).

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 x 297 мм (формат A4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, друкують великими літерами, жирним шрифтом. Аббревіатури слід розшифровувати у дужках за місцем їхнього першого застосування у статті. Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі. Фотографії додатково дублюються в окремих оригінальних файлах з відповідною нумерацією. Таблиці слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діа-

грами, графіки тощо) позначаються як «Рис.», обов'язково підписуються та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті. Діаграми та графіки виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph. Для зручності верстки до них в електронному варіанті додають вихідні дані, що використовувалися для їх побудови. Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому підписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії, ехограми подаються в електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Знімки, отримані при МРТ, КТ, УЗ та інших візуалізаційних дослідженнях, потребують розширеного підпису з інтерпретацією зображення (локалізація, поширеність, особливості накопичення контрасту і т. п.). Фотографії авторів мають бути максимальних розмірів і не менш ніж 3 x 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди та (за можливості) у такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, Табл. 1, Рис. 2. Математичні формули повинні бути ретельно вивірені та пронумеровані. Номер ставиться справа від формули в круглих дужках. Якщо формула займає кілька рядків, то її номер наводиться в останньому рядку.

**Увага!** У зв'язку з переходом до міжнародного стандарту цитування вводяться нові вимоги до оформлення списку літературних джерел. В своїй роботі редакція послуговується рекомендаціями Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE). Бібліографічний опис першоджерел подається у форматі Medline. Якщо першоджерело опубліковане не латиницею, то воно подається у двох формах: мовою оригіналу (для паперової версії журналу) та в транслітерованій (для сайту). Правила оформлення посилань за стандартом Medline, в тому числі на джерела, опубліковані російською/українською мовами, можна знайти у спеціальному посібнику за посиланням: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. При створенні посилань у стандарті Medline для транслітерації власних імен авторів та інших частин посилання (назв журналів, видавництва) з **української** мови на латиницю слід користуватися Постановою Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Для транслітерації власних імен авторів та інших частин посилання (назв журналів, видавництва) з російської мови на латиницю редакція рекомендує користуватися стандартом Департаменту США <https://russian.moscow.usembassy.gov/translit.html>. Нумерувати джерела за алфавітом чи у послідовності їх згадування в тексті. Обмеження кількості джерел у списку: для огляду до 50 посилань, для оригінального дослідження — до 40 посилань. Кількість посилань, датованих понад 10 років, має становити не більше 10 % від загальної кількості посилань.

Наприкінці статті вказуємо:

**1. Подяки (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

**2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо Ви отримували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

**3. Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою незазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

**4. Внесок кожного автора.** Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

**5. Етичні аспекти.** Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики та вказати номер схвалення.

Чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми згоди повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

У разі експериментальних досліджень на тваринах обов'язково надаються відомості про етичні умови утримання тварин, проведення на них експериментів та їх 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 повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета», «Матеріали та методи», «Результати», «Висновки». Обсяг резюме не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Інші статті («Огляди», «Клінічний випадок», «Дайджест наукової періодики», «Новини і актуальна інформація» «Коментар та дискусія», «Лист до редакції») можуть оформлятися інакше. Вимоги до оформлення дивитись в інформації для авторів на сайті журналу за посиланням: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/about/submissions#authorGuidelines>.

Рукописи статей та оглядів, які надійшли в редакцію, проходять обов'язкову процедуру незалежного рецензування двома експертами. Редакція забезпечує режим подвійного сліпого рецензування, на власний розсуд узгоджує позиції рецензентів щодо прийняття або відхилення рукописів. Рукописи, відправлені авторам на доопрацювання, після повторного подання у редакцію, проходять процедуру повторного рецензування. Остаточне рішення про публікацію статей приймає Вчена рада УНПЦХ, 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 та англійською 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](mailto: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 «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія».

Статті, які не відповідають цим вимогам, не публікуються, рукописи матеріалів авторам не повертаються. Відповідальність за правильність, достовірність і точність поданої інформації несе автор.

**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](mailto: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](http://WWW.ENDOCENTER.COM.UA)