

**iEJ**<sup>®</sup>

International journal of endocrinology

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

МІЖНАРОДНИЙ  
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ  
ЖУРНАЛ

Том 17, № 5, 2021

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**Том 17, № 5, 2021**

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

**5**

# Декрістол<sup>®</sup>

НІМЕЦЬКИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ  
20 000 МО

Відтепер лише  
1 капсула  
на тиждень!\*

## Зручні правила прийому:

### ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D\*

1 капсула  
на тиждень

(незалежно від початкового рівня,  
у період з листопада по квітень)



1 упаковка  
на 5 місяців

### ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D\*

2 капсули  
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів),

потім

1 капсула  
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки  
для подолання  
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

\* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01, наказ МОЗ України № 1605 від 30.07.2021 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпаратиреоз. Нефролітiaz. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від > 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску. За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D<sub>3</sub> – 1000 МО, 18 грудня 2017 р., 2000 МО, 14 серпня 2017 р., 4000 МО, 4 грудня 2017 р., 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина, [www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)  
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний  
ендокринологічний журнал**

**International  
journal of endocrinology**

**Mìžnarodnij endokrinologičnij žurnal**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у вересні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

**Том 17, № 5, 2021**

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



mif.ua.com



journals.urau.ua



## Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 17, № 5, 2021

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



### Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,  
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією  
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

### Із питань передплати:

info@mif-ua.com,  
тел. +38 (067) 325-10-26

### З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
pavel89karpinskiy@gmail.com  
v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,  
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.  
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет  
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня  
акредитації «Буковинський державний медичний університет»  
МОЗ України від 26.08.2021 р., протокол № 1

### Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,00  
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-iej-117.

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел.: +38 (067) 325-10-26  
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного  
ендокринологічного журналу»)  
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»  
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

### Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ)

### Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці)

### Заступники головного редактора

Тронько Микола Дмитрович (Київ)  
Маньковський Борис Микитович (Київ)  
Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)

### Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ)

### Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів)

### Редактор з наукової етики

Пащовська Наталія Вікторівна (Чернівці)

### Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

### Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Хижняк О.О. (Харків)
Большова О.В. (Київ)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Алімов А.В. (Ташкент, Республіка Узбекистан)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Дедов І.І. (Москва, Російська Федерація)
Власенко М.В. (Вінниця)	Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)
Гончарова О.А. (Харків)	Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)
Івашук О.І. (Чернівці)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Кирилук М.Л. (Київ)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Козаков О.В. (Харків)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Корпачов В.В. (Київ)	Prof. Papanas N. (Александруполіс, Греція)
Кравченко В.І. (Київ)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Кравчун Н.О. (Харків)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Лучицький Є.В. (Київ)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Мігченко О.І. (Київ)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Пасечко Н.В. (Тернопіль)	
Перцева Н.О. (Дніпро)	
Полторацький В.В. (Харків)	
Резніков О.Г. (Київ)	
Сергієнко О.О. (Львів)	
Сіренко Ю.М. (Київ)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)	
Соколова Л.К. (Київ)	
Товкай О.А. (Київ)	
Урбанович А.М. (Львів)	

### Відповідальні секретарі

Павлуник Іван Іванович (Чернівці),  
Паньків Іван Володимирович (Чернівці)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2021  
© Заславський О.Ю., 2021



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

**Volume 17, № 5, 2021**

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor

*Kuprinenko N. V.*

Correspondence addresses:

**Subscription department:**

info@mif-ua.com,  
Tel. +38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug Promotion Department**

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
pavel89karpinskiy@gmail.com  
v\_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (26.08.2021, Protocol № 1)*

*In Ukrainian and English*

*Registration certificate KB № 19313-9113П. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012*

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,00  
Circulation 3000. Order 2021-iej-117.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

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

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board*

*of the International Journal of Endocrinology)*  
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: PoligrafService PJSC,  
Chervoni Riady st., 14, Kharkiv, 61012

**Editor-in-Chief**

*Volodymyr Pankiv (Kyiv)*

**Science Editor**

*Taras Boychuk (Chernivtsi)*

**Deputy Editor-in-Chief**

*Mykola Tronko (Kyiv)*

*Boris Mankovsky (Kyiv)*

*Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)*

**Language Editor**

*Natalia Zelinska (Kyiv)*

**Statistical Editor**

*Victoria Serhiyenko (Lviv)*

**Research Integrity Officer**

*Natalia Pashkovska (Chernivtsi)*

**Managing Editor**

*Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)*

**Editorial Board**

**Bobyriova L.Ye.** (Poltava)

**Bolshova O.V.** (Kyiv)

**Bondarenko V.O.** (Kharkiv)

**Vernyhorodskiy V.S.**

(Vinnytsia)

**Vlasenko M.V.** (Vinnytsia)

**Gendeleka H.F.** (Odesa)

**Goncharova O.A.** (Kharkiv)

**Didushko O.M.**

(Ivano-Frankivsk)

**Ivashchuk O.I.** (Chernivtsi)

**Karachentsev Yu.I.** (Kharkiv)

**Kyryliuk M.L.** (Kyiv)

**Kozakov O.V.** (Kharkiv)

**Komisarenko Yu.I.** (Kyiv)

**Korpachev V.V.** (Kyiv)

**Kravchenko V.I.** (Kyiv)

**Kravchun N.O.** (Kharkiv)

**Luchytskyi Ye.V.** (Kyiv)

**Mitchenko O.I.** (Kyiv)

**Pasiechko N.V.** (Ternopil)

**Pertseva N.O.** (Dnipro)

**Poltorak V.V.** (Kharkiv)

**Reznikov O.H.** (Kyiv)

**Sergienko O.O.** (Lviv)

**Sirenko Yu.M.** (Kyiv)

**Skrypnyk N.V.**

(Ivano-Frankivsk)

**Sokolova L.K.** (Kyiv)

**Tovkai O.A.** (Kyiv)

**Urbanovych A.M.** (Lviv)

**Khyzhniak O.O.** (Kharkiv)

**Yuzvenko T.Yu.** (Kyiv)

**Alimov A.V.**

(Tashkent, Uzbekistan)

**Dedov I.I.**

(Moscow, Russia)

**Melnichenko G.A.**

(Moscow, Russia)

**Mokhort T.V.** (Minsk, Belarus)

**Sviridenko N.Yu.**

(Moscow, Russia)

**Shestakova M.V.**

(Moscow, Russia)

**Prof. Alekna V.**

(Vilnius, Lithuania)

**Prof. Czupryniak L.**

(Warsaw, Poland)

**Prof. Holick M.**

(Boston, USA)

**Prof. Mascarenhas R.**

(Lisbon, Portugal)

**Prof. Mota M.**

(Craiova, Romania)

**Prof. Papanas N.**

(Alexandroupolis, Greece)

**Prof. Radzevičienė L.**

(Kaunas, Lithuania)

**Prof. Standl E.**

(Munich, Germany)

**Prof. Tkáč I.**

(Košice, Slovakia)

**Prof. Yki-Järvinen H.**

(Helsinki, Finland)

**Executive secretaries**

*Ivan Pavlunyk (Chernivtsi),*

*Ivan Pankiv (Chernivtsi)*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2021  
© Zaslavsky O. Yu., 2021

# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1, 2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3, 4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4, 6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

**Р. п.** МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» 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, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):S15-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

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

MERCK  acino

## Зміст

## Contents

## Сторінка редактора

## Editor's Page

Звернення головного редактора ..... 9      Appeal of Editor-in-Chief ..... 9

## Оригінальні дослідження

## Original Researches

*Караченцев Ю.І., Сазонов М.Є., Хазієв В.В.,  
Дубовик В.М., Гончарова О.А., Гопкалова І.В.*

Діагностика та лікування первинного  
гіперпаратиреозу (власний 20-річний  
досвід та огляд літератури) ..... 11

*Yu.I. Karachentsev, M.E. Sazonov, V.V. Khaziev,  
V.N. Dubovik, O.A. Goncharova, I.V. Gopkalova*

Diagnosis and treatment of primary  
hyperparathyroidism (20 years of own  
experience and literature review) ..... 11

*Карлович Н.В., Мохорт Т.В.*

Фактор роста фибробластов 23 и белок  
Klotho: оценка роли в формировании  
вторичного гиперпаратиреоза у пациентов  
с различными стадиями снижения  
функции почек ..... 19

*N.V. Karlovich, T.V. Mokhort*

Fibroblast growth factor 23 and  
Klotho protein: assessment of the  
role in the development of secondary  
hyperparathyroidism in patients with various  
stages of chronic kidney disease ..... 19

*Marisol Barradas-Lagunes, Paola Bravo-De Avila,  
Raquel Colorado-Subizar, Maripi De Uriarte-Llorente,  
Rosario Gamboa-Huerta, Rey Jesus Romero*

Оцінка факторів, що впливають на стан  
пацієнта після бариатричної хірургії ..... 27

*Marisol Barradas-Lagunes, Paola Bravo-De Avila,  
Raquel Colorado-Subizar, Maripi De Uriarte-Llorente,  
Rosario Gamboa-Huerta, Rey Jesus Romero*

Assessment of factors influencing  
consultations after bariatric surgery ..... 27

*Булдигіна Ю.В., Соколова Л.К.,  
Пушкар'єв В.М., Шляхтич С.Л.,  
Тронько М.Д.*

Эффекты витамина D при аутоимунних  
захворюваннях щитоподібної залози:  
огляд літератури і власні дослідження ..... 34

*Yu.V. Buldygina, L.K. Sokolova,  
V.M. Pushkarev, S.L. Shlyakhtych,  
M.D. Tronko*

Effects of vitamin D  
in thyroid autoimmune pathologies:  
literature review and own data ..... 34

*Пушкар'єв В.В., Соколова Л.К.,  
Черв'якова С.А., Бельчина Ю.Б.,  
Бігун М.В., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М.,  
Тронько М.Д.*

Вплив COVID-19 та цукрового діабету  
на рівень аполіпопротеїну А1  
у плазмі крові пацієнтів ..... 45

*V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova,  
S.A. Chervyakova, Yu.B. Belchina,  
M.V. Bigun, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev,  
M.D. Tronko*

Effects of COVID-19 and diabetes mellitus  
on apolipoprotein A1 level in the blood plasma  
of patients ..... 45

*Пасечко Н.В., Кульчинська В.М.,  
Кадубець С.В.*

Застосування міо-інозитулу в жінок  
репродуктивного віку з субклінічним  
гіпотиреозом та ожирінням  
на тлі дефіциту вітаміну D ..... 77

*N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska,  
S.V. Kadubets*

Myo-inositol supplementation in women  
of reproductive age with subclinical  
hypothyroidism and obesity on the background  
of vitamin D deficiency ..... 77

*Сорокман Т.В., Макарова О.В.*

Вплив йодної недостатності на перебіг  
рекурентної респіраторної інфекції  
в дітей, які мешкають у йододефіцитному  
регіоні ..... 82

*T.V. Sorokman, O.V. Makarova*

The effect of iodine deficiency on the course  
of recurrent respiratory infection  
in children living in the iodine deficient  
region ..... 82

## Практикуючому ендокринологу

## To Practicing Endocrinologists

*Кравчун Н.О., Дунаєва І.П.*

Субклінічний гіпотиреоз:  
чи завжди потрібна замісна гормональна  
терапія? Сучасний погляд на проблему ..... 52

*N.O. Kravchun, I.P. Dunaeva*

Subclinical hypothyroidism: do you always  
need hormone replacement therapy?  
A modern view of the problem ..... 52

## Клінічний випадок

## Clinical Case

*Xhardo E., Kapisyzi P., Rada A.*

Діабетичний кетоацидоз, спричинений  
COVID-19, у пацієнта з уперше  
діагнованим цукровим діабетом ..... 56

*E. Xhardo, P. Kapisyzi, A. Rada*

Diabetic ketoacidosis precipitated by  
COVID-19 in patient with newly diagnosed  
diabetes mellitus ..... 56

## Огляд

## Review

*Луцицький Є.В., Луцицький В.Є.*

Еректильна дисфункція у чоловіків,  
хворих на цукровий діабет (огляд літератури)  
Частина 1 ..... 60

*E.V. Luchytskyy, V.Ye. Luchytskiy*

Erectile dysfunction in men  
with diabetes (literature review)  
Part 1 ..... 60

*Камінський О.В.*

Дозування вітаміну D ..... 69

*O.V. Kaminsky*

Vitamin D dosage ..... 69



*Від мрії до надії*

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики  
та лікування нейроімунологічних захворювань**

## ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

+38 067 689 88 33  
+38 066 689 88 33  
+38 063 689 88 33

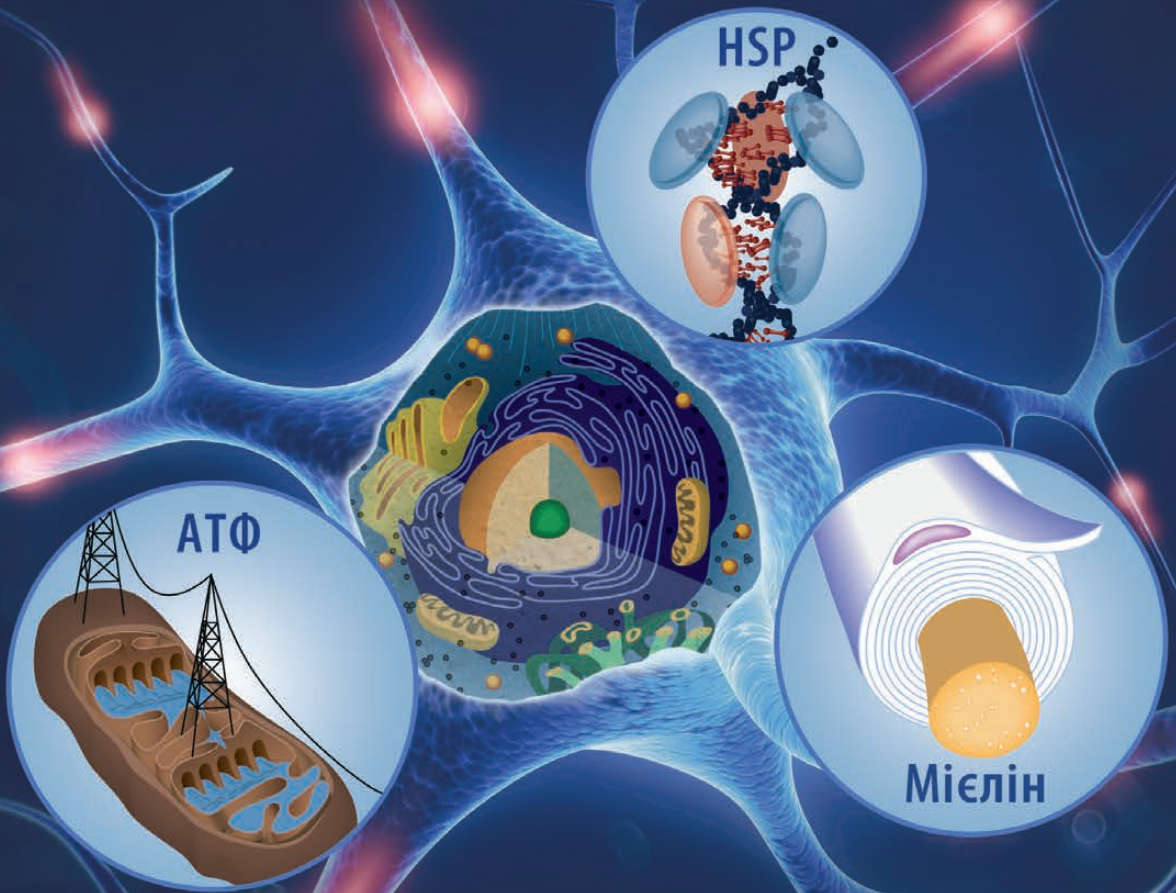
 [www.vivereclinic.com](http://www.vivereclinic.com)

 м. Київ,  
вул. Ломоносова, 71-Б



# Цереброкурин®

## Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах\*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок\*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку\*\*.
- Зменшує інвалідизацію та смертність\*\*\*.



\* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

\*\* Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

\*\*\* В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

**Склад:** 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкуруну: активних нейропептидів, отриманих з мозку зморожене великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелятопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деметії змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апарічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'язевих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синійна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Додільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

[www.cerebrocurin.com.ua](http://www.cerebrocurin.com.ua)

IGP  
pharm



Регістраційне посвідчення № UA7560101 від 17.01.2018

## Шановні читачі!



Пандемія COVID-19 повністю змінила нашу повсякденну клінічну практику, а також наші соціальні відносини. Органи й системи організму залучені в інфекцію SARS-CoV-2 або через пряме ураження, спричинене вірусом, або через непрямі ефекти, які можуть мати системні наслідки. Участь ендокринної системи в COVID-19 настільки актуальна, що «ендокринний фенотип» COVID-19 поступово набуває клінічної значущості (Puig-Domingo M., Marazuela M., Yildiz B.O. et al. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2021. 72. 301-316. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02734-w>).

Безумовно, цукровий діабет (ЦД) відіграє важливу роль у цьому фенотипі, оскільки він належить до одного з найчастіших супутніх захворювань, пов'язаних із тяжкістю і смертністю від COVID-19. Ожиріння також збільшує сприйнятливості до SARS-CoV-2 й підвищує ризик негативного завершення COVID-19. Недостатність вітаміну D, гіпокальціємія й переломи хребців також стали частими проявами серед госпіталізованих

пацієнтів із COVID-19, що негативно впливає на результати лікування таких пацієнтів. Пацієнти з наднирковою недостатністю можуть потребувати корекції доз глюкокортикоїдів. З огляду на масову вакцинацію слід враховувати можливі наслідки для людей з ендокринопатіями. COVID-19 спочатку визначався як потенційно тяжкий респіраторний синдром, викликаний вірусом SARS-CoV-2. Зараз коронавірусна хвороба розглядається як системне захворювання з відповідними позалегеновими проявами, які збільшують летальність і здебільшого включають судинну патологію з боку серця, нирок, шлунково-кишкового тракту й центральної нервової системи.

Експресія ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), рецептора, що відповідає за проникнення SARS-CoV-2 на клітинний рівень, ендотеліальні ураження і змінена імунна відповідь спричиняють залучення багатьох органів у патологічний процес COVID-19. Розвиток знань про COVID-19 дозволив установити, що стан ендокринних органів і тканин безпосередньо або опосе-



редковано впливає на перебіг хвороби. Чітко визначений ендокринний фенотип може допомогти у збереженні стану здоров'я і запобіганні несприятливим наслідкам COVID-19 як серед населення в цілому, так і серед людей, які страждають від різних ендокринних захворювань.

Зокрема, люди з ЦД зазнають високого ризику розвитку тяжкої форми COVID-19, оскільки вірус SARS-CoV-2 також може безпосередньо впливати на функцію бета-клітин. Більше того, інші ендокринні розлади, такі як ожиріння, гіповітаміноз D і дисфункція надниркових залоз, можуть впливати на сприйнятливості і тяжчий перебіг COVID-19.

Хворі на ЦД мають підвищений ризик розвитку інфекційних захворювань, що можна знизити, хоча й не повністю, за допомогою відповідного глікемічного контролю. У цьому контексті всім людям із ЦД (віком понад 2 роки) рекомендується робити щеплення від грипу. Найбільше дослідження, проведене в Каталонії, що містило дані 118 150 пацієнтів із COVID-19, показало, що поширеність ЦД серед населення, ураженого COVID-19, становить 9,3 %. У цій когорті 14,8 % хворих була потрібна госпіталізація в перший місяць після виявлення COVID-19. Дані про наявність ЦД у пацієнтів із COVID-19, які потребують госпіталізації, відрізняються в різних країнах; щодо цього Китай повідомив про 7,3 %, у той час як у Південній Кореї — 17,9 % і 43,3 % — серед ветеранів США. Хворі з тяжким перебігом COVID-19 зазвичай старшого віку з наявністю супутньої патології, в основному серцево-судинного й метаболічного характеру.

Найчастішим фенотипом пацієнтів із COVID-19, які потребують госпіталізації, є літній вік (60–70 років), наявність супутніх метаболічних захворювань — артеріальної гіпертензії (від 30 до 55 %), ЦД (від 15 до 33 %). Часто відзначаються ожиріння (20–40 %), а також ішемічна хвороба серця (5,8 %) і цереброваскулярні захворювання (2,3 %). Ці показники більше притаманні пацієнтам із західних країн, тоді як у китайських дослідженнях цей метаболічний фенотип трапляється рідше, а вік хворих нижчий порівняно з європейськими та американськими даними.

ЦД також пов'язаний із більш тривалим перебуванням у стаціонарі й необхідністю допоміжної вентиляції легень і госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Відомо, що смертність від ЦД 1-го або 2-го типів постійно збільшувалася протягом року пандемії, і ці хворі помирали не тільки

через наявність вищезазначених супутніх захворювань, але також через незадовільний контроль глікемії. Цікаво, що використання сучасних антигіпертензивних препаратів, включених в лікування ЦД, і особливо інгібіторів АПФ, не було пов'язане зі збільшенням смертності. Крім того, використання статинів забезпечує певний ступінь захисту від смертності, і тому рекомендується не відмінити ці препарати навіть за умов госпіталізації. Ретроспективне дослідження, проведене в Італії, показало, що використання ситагліптину також було пов'язане зі зниженням смертності під час госпіталізації. Усі ці висновки потребують підтвердження в найближчі місяці. Отже, люди з ЦД потребують активного спостереження й обстеження в амбулаторних ендокринологічних клініках, а також ранньої госпіталізації з приводу COVID-19.

## Вітання читачам з Греції!

Монастирі Метеори, створені православними ченцями в XIV столітті високо в скелях, — одна з найвідоміших визначних пам'яток Греції. З 1988 року вони входять в список об'єктів Всесвітньої спадщини ЮНЕСКО.

Наприкінці X століття аскети, які бажали помолитися Господу далеко від мирської суєти, влаштувалися в печерах і обителях серед скель, на околиці Візантійської імперії. 1336 року, під час вторгнення сербів до Візантії, сюди прибув монах з гори Афон Афанасій Койновітіс, щоб заснувати монастир — Великий Метеор, що стоїть і понині. Незабаром були побудовані й інші монастирі, і їх неприступність допомогла грецькій православній церкві вижити в Середньовіччя під час турецької окупації Греції.

Відлюдники в хмарах підіймалися на віддалені скелі без спеціального спорядження і зазнавали величезного ризику. Навіть якщо вірити легенді, що засновник монастиря Афанасій добрався до вершини скелі на крилах орла, його послідовникам довелося підійматися туди власними силами за допомогою місцевих жителів.

Життя в монастирях було нелегким. Велику частину їжі доводилося піднімати за допомогою мотузок. Дошову воду збирали і зберігали у величезних цистернах.

До початку XVI століття тут були побудовані 24 монастирі, але вже у XVIII столітті вони почали занепадати через конфлікт між абатствами. З оригінальних 24 монастирських комплексів залишилися тільки чотири чоловічих і два жіночих на окремих скелях.

Скелі Метеори навколо міста Каламбака — геологічний феномен, незвичайні колони з піщанику, залишеного морем, яке заповнило Тессалійську рівнину 30 млн років тому. Вони підносяться над рівнем моря до 620 м, а їх відносна висота — близько 300 м. У сіро-коричневих утворень практично плоскі вершини і круті, майже вертикальні схили, на яких практично немає рослинності. На під'їзді до міста перед вами немов виростає таємничий кам'яний ліс зі скель химерної форми, на вершинах яких примостилися монастирі.

**Із побажанням читачам впевненості в завтрашньому дні, досягнення бажаних висот, благополуччя та міцного здоров'я,**

*головний редактор професор*  
**Володимир Іванович Паньків** ■

УДК 616.379-008.64-053.2-036.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241515>Караченцев Ю.І.<sup>1,2</sup>, Сазонов М.Є.<sup>1</sup>, Хазієв В.В.<sup>1</sup>, Дубовик В.М.<sup>1</sup>, Гончарова О.А.<sup>1,2</sup>, Гопкалова І.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

## Діагностика та лікування первинного гіперпаратиреозу (власний 20-річний досвід та огляд літератури)

**Резюме. Актуальність.** На сьогодні первинний гіперпаратиреоз (пГПТ) є третьою за поширеністю серед ендокринних патологій після захворювань щитоподібної залози й цукрового діабету. Несвоєчасна діагностика призводить до тяжкого перебігу хвороби з розвитком інвалідизуючих ускладнень — остеопоротичних переломів, рецидивуючого каменеутворення в сечовивідних шляхах, шлунково-кишкових кровотеч та ін., а також підвищеного ризику передчасної смерті. **Мета дослідження:** оцінити динаміку виявлення захворювань прищитоподібної залози за період 2000–2019 рр. **Матеріали та методи.** Із 2000 року на базі хірургічного відділення клініки «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» з приводу пГПТ було проведено 205 операцій (у 188 жінок й 17 чоловіків: 91,7 і 8,3 %). **Результати.** Із 2008 р. фіксується впевнене зростання кількості випадків. Частота виникнення пГПТ у жінок зростає з віком і стає вірогідно вищою у віці 50–69 років. При цьому з віком посилюється розрив між жінками й чоловіками, причина якого потребує дослідження. Кількість пацієнтів із малосимптомною й вираженою клінічною картиною є пропорційною впродовж 20 років і становить приблизно 2 : 1. У країнах, де впроваджений скринінг кальцію крові, питома вага асимптомних форм досягає 80 %. Отримані нами дані підтверджують факт несвоєчасної діагностики пГПТ у сучасній Україні, що потребує впровадження широкомасштабного популяційного скринінгу у вигляді як анкетування, так і дослідження кальцію сироватки крові. **Висновки.** Позитивний внесок у своєчасне виявлення пГПТ може зробити активізація в даному напрямку роботи закладів післядипломної (безперервної) освіти, насамперед кафедр ендокринології, розташованих на базі ендокринологічних клінік із хірургічними відділеннями.

**Ключові слова:** первинний гіперпаратиреоз; скринінг; анкетування

### Вступ

Гіперпаратиреоз (ГПТ) — ендокринне захворювання, що характеризується надмірним синтезом і секрецією паратиреоїдного гормону (ПТГ) внаслідок патологічної трансформації в одній або декількох прищитоподібних залозах (ПЩЗ) [1, 2]. Первинний гіперпаратиреоз (пГПТ) передбачає поєднання підвищеного рівня ПТГ і кальцію крові (Са) у результаті первинної патології ПЩЗ [3, 4].

На даний момент патологія є третьою за поширеністю після захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) і

цукрового діабету й розглядається багатьма дослідниками як гостра медико-соціальна проблема у зв'язку з низьким рівнем діагностики та мультисимптомністю клінічних проявів, що істотно знижує якість життя й інвалідизує пацієнтів [5–7].

Надлишкова секреція ПТГ, зумовлена формуванням вогнища автономної гіперпродукції, викликає вкрай небезпечні порушення гомеостазу кальцію, які в подальшому внаслідок несвоєчасної діагностики призводять до симптомокомплексу тяжкого перебігу хвороби з розвитком тяжких інвалідизуючих усклад-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Караченцев Юрій Іванович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор, завідувач хірургічного відділення, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: nauka@ipep.com.ua

For correspondence: Yuri Karachentsev, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DSc, Professor, Director, Head of the Surgical Department, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevsky st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua

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

нень — остеопоротичних переломів, рецидивуючого каменеутворення в сечовивідних шляхах і нефрокальцинозу з нирковою недостатністю, шлунково-кишкових кровотеч та ін., а також підвищеного ризику передчасної смерті [8–10].

Кальцій є одним із найбільш важливих елементів у життєдіяльності людського організму. Поза- і внутрішньоклітинна концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  регулюється й підтримується в дуже вузькому діапазоні для забезпечення функціональної активності багатьох систем [11–13].

Як правило, пГПТ — спорадичне захворювання, переважна більшість випадків (близько 85 %) обумовлена розвитком солітарної доброякісної аденоми, у 3–5 % пацієнтів виявляються множинні аденоми, але є дані, що свідчать про наявність більше однієї аденоми майже у 20 % випадків [14]. Імовірність діагностики паратиреоїдної карциноми за наявності відповідних клінічних проявів не перевищує 1 % випадків [3, 15].

Причина виникнення спорадичного пГПТ сьогодні не до кінця відома. Серед найбільш вивчених етіологічних факторів розглядаються попереднє опромінення ший і верхньої частини грудної клітки, тривале застосування препаратів літію, які сприяють зниженню чутливості ПЩЗ до кальцію. Найбільш логічною й закономірною є версія про роль тривалого дефіциту вітаміну D у патогенезі розвитку пГПТ, що спричиняє розвиток гіперпластичних аденом і гіперплазії ПЩЗ. На сьогодні зв'язок між наявністю пГПТ і рівнем вітаміну D знаходиться на стадії вивчення, але вірогідно відомо, що ступінь тяжкості захворювання залежить від рівня дефіциту вітаміну D [16].

Більшість молекулярно-генетичних досліджень пухлин ПЩЗ показують їх моноклональний характер [4, 17]. Виникнення пухлини ПЩЗ відбувається за участю генів, що відповідають за контроль росту клітин ПЩЗ і синтез ПГТ, а також груп клітин, які відносять до протоонкогенів та генів супресорів пухлин. Серед найбільш вивчених мутацій, що зустрічаються при пГПТ, виділяються PRAD1, соматичні мутації в CDC73, більше 300 мутацій описано в CASR [17].

Майже 100-річну історію вивчення захворювання можна розділити на 2 етапи, за яких принципово змінився погляд на епідеміологію захворювання й особливо на клінічні прояви. Спочатку це була рідкісна хвороба з яскравою клінічною картиною поліорганного ураження. Потім, близько 50 років тому, спочатку в США, а потім у країнах Західної Європи методика визначення кальцію крові була включена в перелік стандартних біохімічних досліджень. Внаслідок цього відбулося істотне збільшення захворюваності — у десятки й сотні разів, а переважний профіль клінічних проявів змістився в бік малосимптомних і безсимптомних форм зі стертою неспецифічною симптоматикою [18].

Країни, в яких впроваджувався рутинний скринінг кальцію, пройшли схожий шлях від різкого сплеску захворюваності до її зниження й фіксації на стабільному загальноприйнятому рівні: 2–3 випадки на 1000 населення у жінок і 1 випадок на 1000 у чоловіків. Масштабне епідеміологічне дослідження, що було проведене у 1965–1974 рр. у клініці Мейо (США), показало

захворюваність у середньому  $7,8 \pm 1,2$  випадку на 100 000 мешканців [19]. Після впровадження рутинного визначення рівня кальцію даний показник становив 129 на 100 000 населення. У подальшому, за даними досліджень 1974–2001 рр., відбулося повільне зниження захворюваності до 15,7 на 100 000 населення. Практично такі ж самі результати були отримані в багатьох популяційних дослідженнях в Австрії, Данії, Швеції та ін. [20, 21]. Прогнозований рівень захворюваності в Росії, Китаї, країнах Азії та Африки до недавнього часу залишався нереалістично низьким [21, 22].

Захворюваність в Україні не підлягає підрахунку внаслідок відсутності національного реєстру випадків, але, за попередніми даними, з огляду на кількість операцій вона занижена не менше ніж у десятки разів. Частота виявлення нових випадків у країні не перевищує 200–300 за рік (у подібних за кількістю населення розвинутих країнах — 50–60 тисяч) [23].

Сукупність фактичних даних свідчить про те, що частота виникнення пГПТ збільшується з віком і середній вік на момент установлення діагнозу — 54–59 років [3, 14, 22].

На сьогодні у світі немає єдиного погляду на класифікацію захворювання. Більшість російськомовних і закордонних джерел сходяться на думці стосовно наявності нормокальціємічного варіанта хвороби, а також малосимптомної і маніфестної форми пГПТ [4, 22, 24, 25].

Маніфестний пГПТ характеризується наявністю класичних проявів захворювання [1, 3, 26]. Насамперед це ураження опорно-рухового апарату, які спостерігаються майже у 90 % випадків. Розвиток кісткових порушень — результат прямої дії ПГТ. Зниження кісткової маси в одиниці об'єму кістки з розвитком остеопорозу, фіброзно-кістковий остеїт є тяжкими ускладненнями пГПТ. Ураження нирок також належить до основних маркерів захворювання й зустрічається у 60 % хворих. Підвищення фільтрації  $\text{Ca}$  внаслідок пГПТ і гіперкальціємії призводить до розвитку нефролітіазу, зниження швидкості клубочкової фільтрації [27, 28].

Досить часто при пГПТ відзначаються симптоми ураження шлунко-кишкового тракту. По-перше, це рецидивуюча виразкова хвороба, захворювання підшлункової залози. Механізмом такого патологічного стану є відкладення надлишку солей у паренхіматозних органах, а також пряма стимуляція секреції соляної кислоти кальційчутливими рецепторами.

Особливе місце в симптоматиці захворювання посідають нейрокогнітивні розлади. Системна гіперкальціємія призводить до різнобічного впливу на периферичну нервову систему. Виявляються підвищена втомлюваність, порушення сну, зниження пам'яті, психічні порушення різного ступеня [27, 28].

На сьогодні накопичено достатньо даних, що підтверджують роль пГПТ у розвитку метаболічного синдрому. Проте відзначено, що маніфестна форма пГПТ супроводжується зниженням маси тіла, що, імовірно, пов'язано з катаболічною дією надлишку пГПТ не тільки на кісткову тканину, але ще й на м'язову й жирову [14].

Вплив на серцево-судинну систему проявляється в підвищенні ризику інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності. Досить часто діагностуються артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, порушення ритму й провідності [14].

Щодо питань про безсимптомну/малосимптомну форми, а також про нормокальціємічну форму пГПТ, то на сьогодні вони не вирішені. До сьогодні точно не встановлено, чи є безсимптомний пГПТ початком захворювання або його самостійною формою. Низка досліджень свідчить про можливість тривалого доброякісного перебігу безсимптомного пГПТ у більшості пацієнтів. Однак у деяких пацієнтів із плином часу відзначається прогресування захворювання з розвитком специфічної симптоматики [22, 29]. Нормокальціємічний варіант пГПТ характеризується незмінно верхньонормальним рівнем загального та іонізованого кальцію в сироватці крові в поєднанні зі стійким підвищенням рівня ПТГ за відсутності очевидних причин вторинного гіперпаратиреозу (дефіцит вітаміну D, патологія печінки та нирок, синдром мальабсорбції, гіперкальціурія та ін.) [30, 31]. Питання полягає в тому, чи є нормокальціємія стійкою або транзиторною і чи можна її розглядати як ранню стадію маніфестного пГПТ.

Незважаючи на те, що первинна діагностика, на першій погляд, здається простою, для сучасної України вона й досі є невирішеною проблемою, що нерідко призводить до виявлення захворювання на стадії тяжких ускладнень [23].

Діагноз пГПТ встановлюється лабораторно при поєднанні підвищених рівнів кальцію крові з рівнем ПТГ. При цьому рекомендується неодноразове дослідження для виключення хибнопозитивних результатів. Перехід до топічної діагностики логічний і можливий тільки за біохімічною верифікацією діагнозу [22].

Сучасні рекомендації вважають референтним рівень кальцію крові у діапазоні 2,1–2,6 ммоль/л. За останні десятиріччя норми кальцію зазнавали змін від 2,5 до 2,75 ммоль/л [3, 22]. Також у світі змінюється підхід до особливостей скринінгу. На зміну широкомасштабним дослідженням приходять вибіркові, переважно серед груп ризику або за наявності в пацієнта одного чи декількох клінічних проявів. Коригування показників кальцію з урахуванням рівня альбуміну крові є необхідним з метою виключення помилково завищених або занижених показників кальціємії при зміні концентрації плазмових білків [3, 14]. Корекція загального кальцію рекомендується при рівні альбуміну менше 40 г/л і більше 45 г/л [3, 22].

Визначення іонізованого кальцію, з одного боку, дозволяє отримати більш точні дані внаслідок меншої варіабельності, а з іншого — вимагає наявності спеціального обладнання — аналізатора з використанням іонселективних електродів. На жаль, коректність визначення іонізованого кальцію дуже залежить від технічного стану й калібрування апаратури. Через це не включено в останні рекомендації NICE (2019 р.) [25] визначення його рівня для скринінгу гіперкальціємії.

Цінність дослідження рівня кальцію сечі на сьогодні є невирішеним питанням. Підвищення екскреції

кальцію (вище 10 ммоль/л) за багатьма спостереженнями асоційовано з більшим ризиком ускладнень, насамперед із нефрокальцинозом, але виявляється воно тільки в 30–40 % випадків пГПТ [14].

Метою топічної діагностики є визначення локалізації аденоматозно змінених ПЩЗ. Умовно її методи можна розподілити на структурні та функціональні.

Золотим стандартом і першим етапом топічної діагностики є УЗД. Чутливість і специфічність методу залежно від кваліфікації спеціаліста можуть досягати 95 % [32, 33]. Комп'ютерна томографія з контрастуванням залишається іншим важливим і точним методом структурної діагностики. Висока чутливість (до 90 %), доступність дослідження порівняно з функціональними методами дають право віднести даний метод до оптимального з позиції ціна/якість [34].

Серед функціональних методів обстеження провідне місце посідає сцинтиграфія. Методика заснована на отриманні зображення за допомогою ізотопу  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi органів із високою мітохондріальною активністю. Чутливість сцинтиграфії становить понад 90 %. За ураження декількох ПЩЗ чутливість методу знижується: помилково негативні результати спостерігаються в 27 % за наявності двох аденом ПЩЗ і до 55 % — при гіперплазії ПЩЗ, що може бути пов'язано з переважним захватом радіофармпрепарату найактивнішою залозою [3, 14, 22, 35].

Крім перерахованих вище методів, застосовується ще однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, що заснована на реконструкції отриманих сцинтиграфічних зображень за допомогою комп'ютерної томографії, що дозволяє отримати тривимірну реконструкцію та значно покращує візуалізацію вогнища, що поглинає радіофармпрепарат. Позитронна емісійна томографія рекомендується в окремих випадках у пацієнтів із персистенцією захворювання або з рецидивом пГПТ за відсутності візуалізації ПЩЗ за допомогою інших методів [16].

Виконання тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) загалом не рекомендується й виправдане лише у випадках підозри на інтрагиреодне розташування аденоми. В інших випадках проведення ТАПБ загрожує розвитком паратиреоматозу внаслідок порушення цілісності капсули аденоми або, значно рідше, карциноми ПЩЗ [36].

Слід зазначити, що основною метою топічної діагностики є не тільки й не стільки візуалізація аденом ПЩЗ у зонах їх типового розташування, а намагання повністю виключити її розташування у грудній клітці (інтраторакальне), що робить неможливим виконання операції з класичного шийного доступу.

Важливо відзначити ще один недооцінений зараз метод діагностики. Анкетування є важливим, зручним, неінвазивним, недорогим і, отже, доступним для застосування в амбулаторно-поліклінічній практиці методом скринінгу факторів ризику пГПТ. Можна вважати, що включення даного методу в систему профілактичного огляду на амбулаторно-поліклінічному етапі не тільки дозволить більш повно виявити фактори, що призводять до розвитку порушень кальцієвого

обміну, а й прискорити роботу лікаря первинної ланки. Тому необхідність розробки анкети-опитувальника для опортуністичного скринінгу первинного ГПТ вбачається актуальним і важливим завданням.

Принципи лікування пГПТ ґрунтуються на безальтернативному хірургічному втручанні, що спрямоване на видалення гормонально активного вогнища — патологічно зміненої або аденоматозно трансформованої аденоми. Хірургічне лікування показано всім пацієнтам із класичними проявами захворювання [22, 25, 37, 38]. Переваги радикального лікування полягають у нормалізації рівня кальцію й усуненні асоційованих із гіперкальціємією симптомів, значущому поліпшенні стану кісткової тканини та нирок. До додаткових переваг можна віднести поліпшення з боку серцево-судинної та нейропсихічних систем, шлунково-кишкового тракту [39].

Суперечливим на сьогодні є питання показань до хірургічного лікування при мало- або безсимптомних формах пГПТ, а також при нормокальціємічному варіанті. Попри авторитетні думки, які виправдовують агресивний хірургічний підхід, є багато досліджень, що аргументують вичікувальну тактику [40]. Крім того, потрібно враховувати ймовірність ризику інтраопераційних ускладнень, а також індивідуальні особливості перенесення наркозу й операції. Враховуючи вищевказане, доцільно рекомендувати оперативне лікування лише в осіб з явною гіперкальціємією та маніфестними формами захворювання.

Основні види операцій, що виконуються при пГПТ, це фокусована селективна паратиреоїдектомія або білатеральна (двобічна) ревiзiя шii [22, 25].

Перша передбачає видалення аденоми з огляду на дані доопераційного дослідження. При проведенні ревiзiйної операції після видалення аденоми або утворення, що за даними передопераційної діагностики розглядається як аденома, проводяться пошук й оцінка всіх інших ПЩЗ.

Передбачається, що перевагами виконання селективної паратиреоїдектомії є менша тривалість операції, менша травматизація тканин, косметичний ефект, однак існує ймовірність рецидиву захворювання за наявності додаткової аденоми. Для двобічної ревiзiї шii потрібен досвід хірурга. Відповідно, спостерігаються більша тривалість операції і травматизація тканин. Ризик рецидиву захворювання значно нижчий, але збільшується ризик специфічних ускладнень, насамперед парезу зворотних нервів. Сьогодні більшість сучасних рекомендацій не регламентують і не наполягають на виборі того чи іншого виду операції, а більше того, пропонується обговорити його з пацієнтом [25].

Звичайно, якщо говорити про проведення операції в профільних закладах ендокринної хірургії, то суттєвої різниці в складності різних видів втручання не буде. Ще одним дискусійним питанням є інтраопераційний аналіз ПТГ сироватки. До недавнього часу передбачалось, що селективна паратиреоїдектомія потребує такого дослідження. У зарубіжних рекомендаціях останнього часу спостерігаються протилежні точки зору, але даних

щодо недоцільності цього дослідження стає все більше [25, 41, 42].

**Досвід клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім В.Я. Данилевського НАМН України»**

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» є одним із найбільших й найсучасніших центрів хірургічної ендокринології в Україні. Свого часу (1927 р.) це була перша в СРСР, друга у Європі (Швейцарія) та третя у світі (США) ендокринологічна клініка.

**Наукова робота в установі виконується в межах планової наукової тематики «Розробка методологічних підходів до скринінгу, діагностики і менеджменту первинного гіперпаратиреозу для різних ланок системи охорони здоров'я».**

**Мета роботи:** оцінити динаміку виявлення захворювань ПЩЗ за період 2000–2019 рр.

## Матеріали та методи

Із 2000 року на базі хірургічного відділення клініки Інституту було проведено 17 599 втручання на органах шii. Із них із приводу пГПТ виконано 205 операцій. Частка даного виду операцій становила 1,16 %. У різні роки даний показник становив від 0,43 % у 2000 році до 3,4 % у 2019 року, що вказує на позитивну динаміку. Серед хворих було 188 жінок і 17 чоловіків (91,7 і 8,3 %), співвідношення 11 : 1. Середній вік жінок становив 53,54 року, медіана — 55 років (від 11 до 82 років), серед чоловіків — 47,7 року, медіана — 49 років (від 20 до 71 року).

## Результати

При аналізі частоти виникнення пГПТ залежно від віку та статі (табл. 1) було показано, що його поширеність серед молодих чоловіків і жінок (18–39 років) невисока, при цьому в жінок схильність до даного захворювання в середньому втричі вища порівняно з чоловіками. При збільшенні віку підвищувався розрив у даному співвідношенні, що може вказувати на недоліки у виявленні пГПТ, насамперед серед чоловіків.

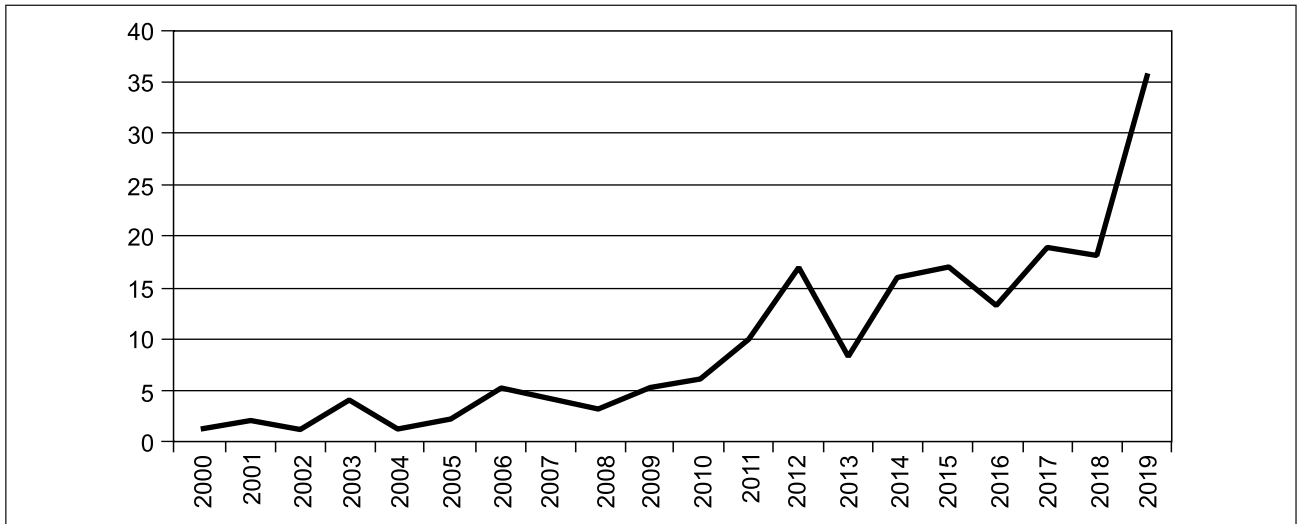
Існують відомості, що захворювання в осіб молодше 35 років часто є генетично детермінованим [39].

Із віком у чоловіків не відзначається вірогідне зростання частоти виникнення пГПТ. А в жінок спостерігається тенденція до зростання частоти в групі 40–49 років, яка стає вірогідною у віці 50–69 років і в подальшому знижується після 70 років. Таким чином, аналіз отриманих статистичних даних показав, що найчастіше пГПТ діагностується в жінок віком 50–69 років, що узгоджується зі світовими даними [3, 23, 36].

Було проаналізовано історії хвороби даних хворих. Відібраних пацієнтів було умовно розподілено на дві групи:

— хворі з малосимптомною клінічною картиною або хворі, в яких захворювання було виявлено вперше під час перебування в клініці або у профільній поліклініці, у тому числі під час обстеження з приводу тиреоїдної патології (134 пацієнти);





**Рисунок 1. Кількість випадків первинного гіпарпаратиреозу за період 2000–2019 рр.**

— хворі з вираженою клінічною симптоматикою (відповідно до триади — stones, bones, and abdominal groans (71 пацієнт).

Привертає увагу зростання кількості випадків захворювання, починаючи з 2008 року (рис. 1). Пов’язане це, імовірно, з декількома факторами. По-перше, це зростання інформованості ендокринологів і лікарів сусідніх спеціальностей про захворювання ПЩЗ. По-друге, впровадження передопераційного дослідження рівня кальцію у хворих, які були госпіталізовані в клініку з приводу захворювань ЩЗ, а також ретельна оцінка клінічної симптоматики дозволили виявляти випадки пГПТ. Дані за 2020 р. не враховувались внаслідок суттєвого зниження кількості операцій, що пов’язано з карантинними обмеженнями внаслідок пандемії COVID-19.

Одночасно зі зростанням загальної кількості хворих спостерігається зберігання співвідношення клінічних

варіантів виявлених випадків. Кількість пацієнтів із малосимптомною та вираженою клінічною картиною є пропорційною впродовж 20 років і становить приблизно 2 : 1 (рис. 2).

Світовий досвід на сьогодні демонструє більш виражений розрив, звичайно, у бік переважання асимптоматичного перебігу хвороби [3, 26].

Зазвичай це пояснюється широкими можливостями раннього виявлення, які дає скринінг кальцію крові. Наш досвід свідчить про вкрай низький рівень скринінгового профілактичного напрямку медичної галузі, особливо первинної ланки.

### Обговорення

Сучасні показники захворюваності пГПТ і хірургічної активності в Україні не витримують жодної критики й перебувають на одному рівні з найбільш розвинутими країнами Азії та Африки. Несвоєчасна діагностика й

**Таблиця 1. Розподіл хворих у вікових групах та за статтю, n (%)**

Вік, роки	Жінки, n = 188 (100 %)	Статистичні показники			Чоловіки, n = 17 (100 %)	Статистичні показники		
		Ф	F	P		Ф	F	P
11–14	4 (2,1)	0,29			–			
18–29	7 (3,7)	0,39	0,03	$P_{1-2} > 0,05$	2 (11,8)	0,70		
30–39	13 (6,9)	0,53	0,17 0,09	$P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	4 (23,5)	1,01	0,13	–
40–49	35 (18,6)	0,89	1,29 1,45 1,23	$P_{4-1} > 0,05$ $P_{4-2} > 0,05$ $P_{4-3} > 0,05$	3 (17,7)	0,87	0,03 0,03	–
50–59	60 (31,7)	1,2	3,08 4,04 10,68 1,98	$P_{5-1} < 0,05$ $P_{5-2} < 0,05$ $P_{5-3} < 0,02$ $P_{5-4} > 0,05$	3 (17,7)	0,87		
60–69	60 (31,7)	1,2		$P_{6-1} < 0,05$ $P_{6-2} < 0,05$ $P_{6-3} < 0,02$ $P_{6-4} > 0,05$	4 (23,5)	1,01	0,13 0,03	–
70–82	10 (5,3)	0,47	4,54	$P_{7-6} < 0,05$	1 (5,8)	0,49	0,21	–

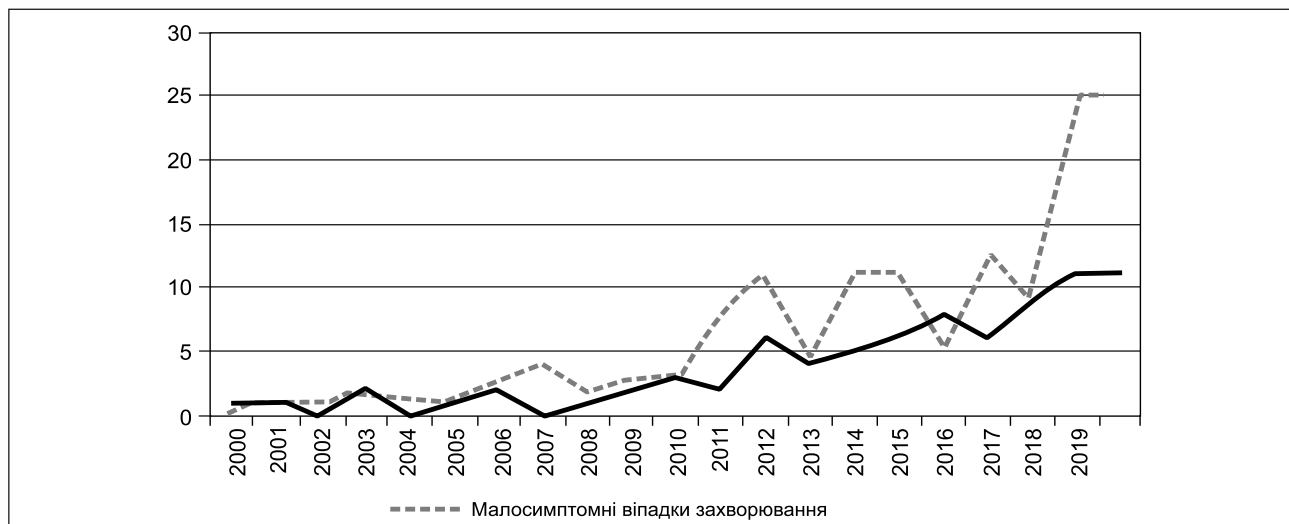


Рисунок 2. Клінічний профіль пацієнтів

лікування закономірно призводять до результату, коли хворі потрапляють до хірурга-ендокринолога з вже ускладненим перебігом хвороби. Найбільш доцільним у даних умовах може бути широкомасштабне виявлення даних хворих. Однією із сучасних тенденцій, що простежується останніми роками в більшості рекомендацій, є вибірковий підхід до дослідження з урахуванням у тому числі скарг пацієнта. У даних умовах обґрунтованим є впровадження широкого популяційного скринінгу, що включає як анкетування відвідувачів медичних закладів, так і дослідження рівня кальцію крові з метою виявлення пГПТ на ранніх, асимптомних стадіях.

Наведені дані щодо кількості випадків пГПТ (рис. 1) свідчать, що даний показник значно підвищився з 2008 р., а потім ще більше з 2018 р. Проте, за даними літератури, захворюваність в Україні занижена не менше ніж у десятки разів, незважаючи на розвиток діагностичних можливостей. Однією з причин такого становища є недостатня обізнаність лікарів системи практичної охорони здоров'я. У такому разі важливим фактором оптимізації може стати існуюча система післядипломної (безперервної) підготовки кадрів. Бажаємо, щоб кафедри ендокринології таких закладів були розташовані на базі ендокринологічних клінік із хірургічними відділеннями, які мають досвід у моніторингу хворих із патологією ПЩЗ. Крім того, існує необхідність у створенні керівництва для лікарів-практиків щодо сучасних підходів до виявлення, спостереження, обстеження таких хворих, післяопераційного їх моніторингу.

## Висновки

1. За власними даними, пГПТ найчастіше визначається в жінок; спостерігається тенденція до зростання частоти даного захворювання в групі хворих 40–49 років, що стає вірогідною у віці 50–69 років.

2. Хворі з маніфестним перебігом захворювання становлять 34,63 %, що підтверджує факт несвоєчасної діагностики пГПТ у сучасній Україні.

3. Анкетування є важливим, зручним, неінвазив-

ним, недорогим і, отже, доступним для застосування в амбулаторно-поліклінічній практиці методом скринінгу пГПТ.

4. Існує необхідність активізувати роботу кафедр ендокринології закладів післядипломної освіти, спрямовану на підвищення обізнаності лікарів системи практичної охорони здоров'я щодо патології ПЩЗ.

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

**Інформація про фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України. Протокол комісії з біоетики № 9 від 26.05.2020.

**Відомості щодо внеску в підготовку роботи кожного з авторів:** *Караченцев Ю.І.* — керівництво, контроль і рецензування статті; *Сазонов М.Є.* — концепція і дизайн дослідження, збір, аналіз й інтерпретація даних, написання статті; *Хазієв В.В.* — вивчення літератури за темою, аналіз й обробка матеріалу; *Дубовик В.М.* — збір, аналіз й інтерпретація даних, написання, редагування й остаточне затвердження статті; *Гончарова О.А.* — аналіз й інтерпретація даних, написання і редагування статті; *Гонкалова І.В.* — аналіз та інтерпретація даних.

## Список літератури

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Kusnezov N.S., Pigarova E.A., Eremkina A.K. et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016. 62(6). 40-77. (In Russian) <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>.
2. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirmaya S.S., Kovalova E.V. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2017. 14(3). 48-53. (In Russian) <https://doi.org/10.14341/omet2017348-53>.
3. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R., Bollerslev J., Young J.E., Rejnmark L., Thakker R. et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. *A*

- Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017. 28(1). 1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
4. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016. 2. 16034. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.34>.
5. Zhu C.Y., Sturgeon C., Yeh M.W. *Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism.* *JAMA.* 2020. 323(12). 1186-1187. doi: 10.1001/jama.2020.0538.
6. Walker M.D., Silverberg S.J. *Primary hyperparathyroidism.* *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14(2). 115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
7. Kaminsky O.V. *Parathyroid ultrasonography: methodology, clinical evaluation.* *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(5). doi: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212743 (in Ukrainian).
8. Madkhali T., Alhefthi A., Chen H., Elfenbein D. *Primary hyperparathyroidism.* *Ulus. Cerrahi Derg.* 2016. 32(1). 58-66. doi: 10.5152/UCD.2015.3032.
9. Bouziane T., Belmahi N., El Ouahabi H. *Primary hyperparathyroidism and Gougerot disease.* *Eur. J. Rheumatol.* 2018. 5(1). 72-74. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16127.
10. Farkhutdinova L.M. *Primary Hyperparathyroidism: Modern Conception and Clinical Observation.* *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020. 10(2). 94-101. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101> (in Russian).
11. Tee M.C., Holmes D.T., Wiseman S.M. *Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: which is superior?* *Am. J. Surg.* 2013. 205(5). 591-596; doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.017.
12. Norman J., Goodman A., Politz D. *Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases.* *Endocr. Pract.* 2011. 17(3). 384-394. doi: 10.4158/EP09346.OR.
13. Tay Y.D., Liu M., Bandeira L., Bucovsky M., Lee J.A., Silverberg S.J., Walker M.D. *Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism.* *Endocr. Res.* 2018. 43(2). 106-115. doi: 10.1080/07435800.2018.1431275.
14. Black C.E., Berg R.L., Urquhart A.C. *24-hour urinary calcium in primary hyperparathyroidism.* *Clin. Med. Res.* 2013 Dec. 11(4). 219-225. doi: 10.3121/cmr.2013.1164. PMID: 24510320; PMID: PMC3917997.
15. Walker M., Silverberg S. *Primary hyperparathyroidism.* *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14. 115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
16. Walker M.D., Cong E., Lee J.A., Kepley A., Zhang C., McMahon D.J., Silverberg S.J. *Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(9). 3443-3451. doi: 10.1210/jc.2015-2022.
17. Simonds W.F. *Genetics of Hyperparathyroidism, Including Parathyroid Cancer.* *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2017. 46(2). 405-418. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.006.
18. Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr, Fuleihan Gel-H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M., Rastad J. et al. *Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21<sup>st</sup> century.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(12). 5353-5361. doi: 10.1210/jc.2002-021370.
19. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J., Hodgson S.F., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>. *The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992.* *Ann. Intern. Med.* 1997. 126(6). 433-440. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003.
20. Christensson T., Hellström K., Wengle B., Alveryd A., Wikland B. *Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm.* *Acta Medica Scandinavica.* 1976. 200(16). 131-137. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1976.tb08208.x>.
21. Baranova I.A., Klemushina T.V., Zykova T.A. *Epidemiology of primary hyperparathyroidism – invisible part of the iceberg (literature review).* *Medical Herald of the South of Russia.* 2016. 2. 4-8. (In Russian) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-2-4-8>.
22. Bilezikian J.P. *Primary Hyperparathyroidism.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018. 103(11). 3993-4004. doi: 10.1210/jc.2018-01225.
23. Cherenko S.M. *Primary hyperparathyroidism: modern laboratory diagnostics and differential diagnostics.* *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2014. 6(62). 174-181. (in Russian)
24. Weber T., Dotzenrath C., Dralle H., Niederle B., Riss P., Holzer K., Kußmann J. et al. *Management of primary and renal hyperparathyroidism: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK).* *Langenbecks Arch. Surg.* 2021. 406(3). 571-585. doi: 10.1007/s00423-021-02173-1.
25. *National Guideline Centre (UK). Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019 May. PMID: 31194309.
26. Palermo A., Naciu A.M., Tabacco G., Falcone S., Santonati A., Maggi D., D'Onofrio L. et al. *Clinical, Biochemical, and Radiological Profile of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(7). dga174. doi: 10.1210/clinem/dgaa174.
27. Reid L., Muthukrishnan B., Patel D., Crane M., Akyol M., Thomson A., Seckl J.R., Gibb F.W. *Presentation, diagnostic assessment and surgical outcomes in primary hyperparathyroidism: a single centre's experience.* *Endocr. Connect.* 2018. 7(10). 1105-1115. doi: 10.1530/EC-18-0195.
28. Yadav S.K., Johri G., Bichoo R.A., Jha C.K., Kintu-Luwaga R., Mishra S.K. *Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease.* *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020. 64(2). 105-110. doi: 10.20945/2359-3997000000211.
29. Wu J.X., Yeh M.W. *Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention.* *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2016. 25(1). 77-90. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.004.
30. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang C., Creemers S.C., Haney E.M., Bauer D.C. et al. *Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(7). 2734-2741. doi: 10.1210/jc.2013-1300.
31. Vignali E., Cetani F., Chiavistelli S., Meola A., Saponaro F., Centoni R., Cianferotti L., Marcocci C. *Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy.* *Endocr. Connect.* 2015. 4(3). 172-178. doi: 10.1530/EC-15-0030.
32. Soon P.S., Delbridge L.W., Sywak M.S., Barraclough B.M., Edhouse P., Sidhu S.B. *Surgeon performed ultrasound facilitates minimally invasive parathyroidectomy by the focused lateral mini-incision approach.* *World J. Surg.* 2008. 32(5). 766-771. doi: 10.1007/s00268-007-9436-1.
33. Nilsson I.-L. *Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? Current evidence and residual uncertainties.* *Journal of Internal Medicine.* 2018. 285(2). 149-164. doi: 10.1111/joim.12840.

34. Cheung K., Wang T.S., Farrokhhyar F., Roman S.A., Sosa J.A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg. Oncol.* 2012. 19(2). 577-583. doi: 10.1245/s10434-011-1870-5.
35. Nafisi Moghadam R., Amlshahbaz A.P., Namiranian N., Sobhan-Ardekani M., Emami-Meybodi M., Dehghan A., Rahmani M., Razavi-Ratki S.K. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017. 18(12). 3195-3200. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3195.
36. Giusti M., Dolcino M., Vera L., Ghiara C., Massaro F., Fazzuoli L., Ferone D. et al. Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2009. 10(5). 323-330. doi: 10.1631/jzus.B0820372.
37. Vestergaard P., Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003. 327(7414). 530-534.
38. Kouvaraki M.A., Greer M., Sharma S., Beery D., Armand R., Lee J.E., Evans D.B., Perrier N.D. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery.* 2006. 139(4). 527-534. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.006.
39. Khosla S., Melton L.J. 3rd, Wermers R.A., Crowson C.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J. Bone Miner. Res.* 1999. 14(10). 1700-1707. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1700.
40. Šiprová H., Fryšák Z., Souček M. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: to treat or not to treat? *Endocr. Pract.* 2016. 22(3). 294-301. doi: 10.4158/EP15704.OR.
41. Irvin G.L. 3rd, Dembrow V.D., Prudhomme D.L. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am. J. Surg.* 1991. 162(4). 299-302. doi: 10.1016/0002-9610(91)90135-z.
42. Irvin G.L. 3rd, Carneiro D.M., Solorzano C.C. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann. Surg.* 2004. 239(5). 704-708; discussion 708-711. doi: 10.1097/01.sla.0000124448.49794.74.

Отримано/Received 11.06.2021

Рецензовано/Revised 02.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2021

**Information about authors**

Yuri Karachentsev, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DSc, Professor, Director, Head of the Surgical Department, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>.

M. Sazonov, MD, PhD, Surgical Department, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9000-7115>.

Vadim Khaziev, MD, PhD, DSc, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1721-0381>.

V. Dubovyk, MD, PhD, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>.

O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>.

I. Gopkalova, MD, PhD, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8389-2232>.

**Information about funding.** The article is prepared within budget financing of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The protocol of the Bioethics Committee No. 9 dated 26.05.2020.

**Authors' contribution.** Karachentsev Yu.I. — management, control and previewing of the article; Sazonov M.Ye. — conception and design of the article, collecting and interpretation of the material, writing the article; Khaziev V.V. — studying the literature resources, analysis, and processing of the material; Dubovyk V.M. — collecting, analysis, and interpretation of the material, writing, previewing and final approving of the article; Honcharova O.A. — analysis and interpretation of the material, writing and previewing of the article; Gopkalova I.V. — analysis and interpretation of the material.

Yu.I. Karachentsev<sup>1,2</sup>, M.E. Sazonov<sup>1</sup>, V.V. Khaziev<sup>1</sup>, V.N. Dubovik<sup>1</sup>, O.A. Goncharova<sup>1,2</sup>, I.V. Gopkalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

## Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism (20 years of own experience and literature review)

**Abstract. Background.** Currently, primary hyperparathyroidism (pHPT) is the third most common endocrine disease after thyroid gland pathology and diabetes mellitus. Untimely diagnosis leads to a severe course of the disease with the development of disabling deformations — osteoporotic fractures, recurrent stone formation in the urinary tract, gastrointestinal bleeding, etc., as well as to an increased risk of premature death. The purpose of the study is to assess the dynamics of detection of thyroid disease (thyroid) for the period 2000–2019. **Materials and methods.** Since 2000, based on the surgical department of the clinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 205 surgeries have been carried out for pHPT (in 188 women and 17 men: 91.7 and 8.3 %). **Results.** Since 2008, there has been a steady increase in the number of cases. The incidence of pHPT in women increases with age and becomes significantly higher at the age of 50–69 years.

At the same time, the gap between women and men is widening, the reason for which needs to be studied. The proportional ratio of the number of patients with asymptomatic and clinically pronounced course persists for 20 years and is approximately 2 : 1. In countries where blood calcium screening has been introduced, the proportion of asymptomatic forms reaches 80 %. The obtained data confirm the fact of untimely diagnosis of pHPT in Ukraine, which requires the introduction of large-scale population screening in the form of a questionnaire survey and study of serum calcium. **Conclusions.** A positive contribution to the timely detection of pHPT can be made by activating the work of postgraduate (continuous) education institutions in this direction, primarily the departments of endocrinology based on endocrinological clinics with surgical departments.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism; screening; questionnaires

УДК 616.447:577.161.2:616.015.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241516>

Карлович Н.В., Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

## Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho: оценка роли в формировании вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с различными стадиями снижения функции почек

**Резюме. Актуальность.** Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — универсальное осложнение хронической болезни почек (ХБП), вероятность развития которого нарастает по мере снижения почечной функции. В настоящее время ВГПТ рассматривается в контексте минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП). МКН-ХБП включают, помимо ВГПТ, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, костную патологию и метастатическую кальцификацию, которые определяют неблагоприятные исходы заболевания. **Цель исследования** — оценить сывороточные концентрации фактора роста фибробластов (FGF-23) и Klotho у пациентов с различными стадиями ХБП и их взаимосвязь с ВГПТ, уровнем витамина D и показателями фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различной степенью снижения функции почек. **Материалы и методы.** У 229 пациентов с различными стадиями хронической болезни почек и 40 человек без признаков ХБП оценены сывороточные концентрации: FGF-23, белка Klotho, паратгормона (ПТГ), 25(OH)D, кальция и фосфора. **Результаты.** Для пациентов с ХБП характерны гиперпродукция гуморального фосфатонина FGF-23 и дефицит белка Klotho, которые нарастают по мере усугубления почечной недостаточности. Установлена значимая взаимосвязь FGF-23 с уровнями ПТГ и фосфора крови; белка Klotho — с возрастом пациента и сывороточным уровнем витамина D. Ранним маркером нарушений в системе FGF-23 — Klotho является снижение концентрации белка Klotho, которое возникает на ранних стадиях ХБП и усугубляется при прогрессировании почечной недостаточности. Статистически значимая и ассоциированная со вторичным гиперпаратиреозом гиперпродукция FGF-23 зарегистрирована у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/мин. **Выводы.** Ранним маркером нарушений в системе FGF-23 — Klotho является снижение концентрации белка Klotho, которое возникает на ранних стадиях ХБП и усугубляется при прогрессировании почечной недостаточности. Не установлено взаимосвязи дефицита Klotho и формирования ВГПТ. По мере снижения функции почек появляется и нарастает избыточная продукция ПТГ и FGF-23, прогрессирует гиперфосфатемия. Это доказывает патогенетическую взаимосвязь формирования ВГПТ с гиперпродукцией гуморального фосфатонина FGF-23, поскольку именно данный уровень СКФ определяет рост ПТГ выше верхней границы общепопуляционного референтного интервала.

**Ключевые слова:** фактор роста фибробластов 23; Klotho; хроническая болезнь почек; вторичный гиперпаратиреоз

### Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — универсальное осложнение хронической болезни почек (ХБП), вероятность развития которого нарастает по мере снижения почечной функции. В настоящее время ВГПТ рассматривается в контексте минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП).

МКН-ХБП включают, помимо ВГПТ, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, костную патологию и метастатическую кальцификацию, которые определяют неблагоприятные исходы заболевания [1, 2]. Понимание патогенеза развития ВГПТ и МКН-ХБП позволит определить оптимальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения данного состояния [3].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) — гуморальный фосфатонин, открытый относительно недавно, в 2000 г. В настоящее время считается, что FGF-23 является наиболее важным регулятором уровней сывороточных фосфора (P) и кальцитриола [4, 5]. Он секретируется остеоцитами и остеобластами в ответ на нагрузку фосфатами или увеличение содержания кальцитриола. Повышенный уровень FGF-23 увеличивает экскрецию фосфата почками за счет снижения его реабсорбции, путем воздействия на Na-P-транспортер канальцев [6]. Также FGF-23 уменьшает активность  $1\alpha$ -гидроксилазы и, соответственно, секрецию кальцитриола, что приводит к снижению кишечной абсорбции фосфатов [7, 8].

Для воздействия FGF-23 на его рецепторы в почках и паращитовидных железах необходим белок Klotho, который является кофактором FGF-23. Klotho изначально был открыт как предполагаемый ген-супрессор старения. Позже было установлено участие этого белка в фосфорно-кальциевом гомеостазе, метаболизме паратгормона (ПТГ) и кальцитриола. Klotho экспрессируется в почках и паращитовидных железах. Этот процесс индуцируется кальцитриолом. Комплекс Klotho — FGFR медирует эффекты FGF-23 на кости, паращитовидные железы и почки [3]. Дефицит Klotho вызывает гиперфосфатемию и ускоряет старение. Эти два процесса оказались патогенетически взаимосвязаны, задержка фосфата при дефиците Klotho индуцирует комплекс изменений, подобных происходящим при старении [9, 10].

Таким образом, ключевыми игроками в регуляции обмена кальция (Ca) и P являются FGF-23, Klotho, ПТГ, кальцитриол. При этом ПТГ регулирует уровень Ca и, опосредованно, P, а FGF-23 — уровень P и, опосредованно, Ca. Система P — FGF-23 реагирует более медленно, чем система Ca — ПТГ. Действие ПТГ и FGF-23 на почечный Na-P-транспортер одинаково и направлено на снижение реабсорбции P. В то же время на образование кальцитриола они оказывают противоположное действие: ПТГ стимулирует, а FGF-23 подавляет. Так осуществляется взаимодействие между гомеостазом Ca и P [3–5].

Проведен ряд клинических исследований по оценке сывороточных уровней FGF-23 и Klotho у пациентов с ХБП. Показано, что медиана уровня FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 20 мл/мин составила 210 пг/мл [11]. Установлено, что у пациентов с СКФ < 20 мл/мин с повышенным риском сердечно-сосудистого события связан уровень FGF-23 > 528,5 пг/мл, с повышенным риском необходимости заместительной почечной терапии — уровень > 311,1 пг/мл. У лиц с СКФ  $\geq$  30 мл/мин повышенный риск сердечно-сосудистого события ассоциирован с FGF-23 > 177,7 пг/мл, заместительной почечной терапии — > 141,2 пг/мл [11]. Считается, что гуморальный фосфатонин FGF-23 и его кофактор Klotho имеют важное значение в регуляции фосфатемии и развитии ВГПТ. Вместе с тем полученные данные недостаточны для определения их роли в патогенезе ВГПТ и формирования рекоменда-

ций по определению данных показателей в клинической практике. В настоящее время данные показатели не входят в клинические рекомендации по диагностике и лечению ВГПТ, результаты оценки носят сугубо научный характер.

**Целью исследования** была оценка сывороточных концентраций FGF-23 и Klotho у пациентов с различными стадиями ХБП и их взаимосвязи с ВГПТ, уровнем витамина D и показателями фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различной степенью снижения функции почек.

## Материалы и методы

В исследование включены 269 человек в возрасте от 20 до 80 лет; средний возраст составил  $45,7 \pm 14,3$  года (95% ДИ 42,0–7,3), в том числе 125 мужчин и 144 женщины. Из них 229 пациентов с ХБП и 40 лиц без признаков ХБП.

Для первичного анализа пациентов с ХБП разделили на 6 подгрупп в зависимости от стадии заболевания: первая — 48 пациентов с ХБП 1–2-й ст., вторая — 36 пациентов с ХБП-3, третья — 52 пациента с ХБП-4, четвертая — 30 человек с ХБП-5, не получающих заместительную почечную терапию, пятая — 44 диализных пациента, шестая — 19 пациентов с почечным трансплантатом. Стадию ХБП определяли на основании расчета СКФ по формуле MDRD.

Основной причиной ХБП была диабетическая нефропатия: у 101 (44,1 %) пациента. Среди других причин развития были хронический гломерулонефрит — 57 человек (24,9 %), артериальная гипертензия — 23 человека (10,0 %), врожденные аномалии развития мочевых путей (поликистоз почек, гипоплазия почек) — 22 человека (9,6 %); оставшиеся 11,4 % составили хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит.

В сыворотке крови участников исследования определяли концентрации: FGF-23, белка Klotho — на полуавтоматическом иммуноферментном плащечном анализаторе BRIO с использованием коммерческих наборов Wuhan Fine Biotech Co., Ltd; ПТГ, 25(OH)D — на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 e601 с использованием коммерческих наборов Roche Diagnostics; Ca, P — на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS 6000 c501 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH.

**Исследование одобрено этическим комитетом УО «Белорусский государственный медицинский университет», протокол № 2 от 15.09.2020 г.**

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики (данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала, Me (LQ-UQ)), методов сравнения средних величин (U-тест Mann — Whitney, H-тест Kruskal — Wallis, ANOVA), долей признаков (Fisher exact test), корреляционного анализа (Spearman rank correlation), регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты оценки показателей крови в общей когорте пациентов с ХБП и у лиц без ХБП представлены в табл. 1.

Как свидетельствуют полученные данные, у пациентов с ХБП уровни FGF-23, ПТГ, фосфора достоверно выше, а белка Klotho, витамина D и Ca — достоверно ниже, чем в контрольной группе.

В соответствии с инструкциями производителей наборов для лабораторного определения данных показателей референтные диапазоны данных показателей в общей популяции составляют для FGF-23 3,1–200,0 пг/мл, для Klotho — 897–1585 пг/мл.

У лиц без ХБП концентрации FGF-23 находились в пределах референтного интервала в 97,4 % случаев, а у пациентов с ХБП — менее чем в 50 %. В целом в когорте пациентов с ХБП частота встречаемости FGF-23 выше 200 пг/мл составила 46,4 %, а у лиц без ХБП — 2,6 % ( $\chi^2 = 31,788$ ;  $p < 0,0001$ ).

Представленный производителем референтный интервал белка Klotho не подтвердился в нашем исследовании, поскольку у 95 % лиц контрольной группы уровень Klotho составил  $< 897$  пг/мл (заявленный нижний предел референтного интервала). Это требует внутрिलाбораторного установления референтного интервала, который обычно составляет от 3% до 97% процентиля значений, полученных в контрольной группе. В нашем исследовании это 10,0–983,0 пг/мл.

Результаты анализа исследованных параметров в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП представлены в табл. 2.

Согласно полученным нами данным, у всех пациентов с ХБП, вне зависимости от наличия и степени выраженности снижения функции почек, наблюдается дефицит 25(OH)D и белка Klotho. Это наиболее ранние гуморальные маркеры нарушений в системе ПТГ — 25(OH)D — FGF-23 — Ca — P. У пациентов с клинически значимым снижением функции почек наблюдается гиперпродукция ПТГ, FGF-23, снижение уровня Ca и прирост P.

У диализных пациентов зарегистрирован значимый рост сывороточных уровней как FGF-23, так и Klotho. В отношении FGF-23 это может быть как следствием продолжающейся гиперпродукции, так и

замедленной деградации данного пептида. Поскольку ХБП ассоциирована с дефицитом Klotho, повышение его концентрации в крови у диализных пациентов, вероятно, связано с нарушением деградации и элиминации.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, Эндокринологического общества США предлагается считать дефицитом витамина D уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл, тяжелым дефицитом — ниже 10 нг/мл, нормальным считать уровень витамина D 30 нг/мл и выше [12]. В отношении показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ХБП в настоящее время предлагается применять общепопуляционные референтные интервалы: Ca — 2,1–2,6 ммоль/л, P — 0,8–1,45 ммоль/л.

Результаты анализа распространенности ВГПТ, избытка FGF-23, дефицита витамина D, гиперфосфатемии, гипокальциемии и гиперкальциемии представлены в табл. 3.

В целом по группе ВГПТ был установлен у 30,1 % пациентов с ХБП, при этом повышение уровня ПТГ выше верхней границы общепопуляционного референтного интервала (65 пг/мл) зарегистрировано у 64,6 % пациентов с ХБП. Для выраженного снижения функции почек при ХБП характерны гиперфосфатемия, тяжелый дефицит витамина D, гиперпродукция FGF-23.

Для анализа взаимосвязи с ПТГ и развитием ВГПТ было проведено сравнение уровней гуморальных фосфатонинов в группах пациентов, в которых установлены различные критерии диагностики ВГПТ, при разделении на подгруппы с наличием или отсутствием ВГПТ и расчетом коэффициента корреляции. Результаты представлены в табл. 4.

Сравнение подгрупп с наличием и отсутствием ВГПТ показало, что в группах 2, 3 медианы уровней FGF-23 достоверно выше у пациентов с ВГПТ. В группах 1 (пациенты с СКФ более 35 мл/мин) и 4 (диализные пациенты) такая тенденция также прослеживается, однако различия статистически незначимы.

Анализ сывороточных концентраций Klotho в подгруппах с наличием и отсутствием ВГПТ выявил разнонаправленные изменения и не позволил установить значимой взаимосвязи данного показателя с развитием ВГПТ.

**Таблица 1. Показатели у пациентов с ХБП и в контрольной группе**

Показатель	Me (LQ-UQ)		U-тест Манна — Уитни
	Пациенты с ХБП, n = 229	Лица без ХБП (группа сравнения), n = 50	
FGF-23, пг/мл	160,6 (11,3–812,9)	83,4 (39,9–101,4)	U = 3352,5; p = 0,020
Klotho, пг/мл	15,7 (2,6–59,0)	29,9 (21,4–112,7)	U = 1785,5; p = 0,001
ПТГ, пг/мл	158,9 (62,6–382,1)	43,6 (33,2–54,7)	U = 6088,5; p = 0,000
25(OH)D, нг/мл	13,9 (7,6–22,9)	22,1 (19,2–27,6)	U = 6924,5; p = 0,000
Ca, ммоль/л	2,4 (2,2–2,6)	2,4 (2,4–2,5)	U = 14867,0; p = 0,026
P, ммоль/л	1,6 (1,2–2,2)	1,1 (1,0–1,2)	U = 7221,5; p = 0,000

**Таблиця 2. Аналіз показателів в групах пацієнтів з різними стадіями ХБП, Me (LQ-UQ)**

Група	FGF-23, пг/мл	Klotho, пг/мл	ПТГ, пг/мл	25(OH)D, нг/мл	Ca, ммоль/л	P, ммоль/л	
0 (К)	83,4 (39,9–101,4)	29,9 (21,4–112,7)	43,6 (33,2–54,7)	22,1 (19,2–27,6)	2,4 (2,4–2,5)	1,1 (1,0–1,2)	
1 (ХБП-1–2)	74,9 (8,3–384,8)	21,9 (2,5–107,4)	37,6 (25,5–56,1)	19,9 (17,5–25,6)	2,4 (2,3–2,5)	1,1 (1,0–1,3)	
2 (ХБП-3)	45,5 (7,3–216,7)	19,0 (2,6–52,2)	53,7 (31,5–81,8)	17,3 (10,3–23,0)	2,4 (2,3–2,5)	1,1 (1,0–1,3)	
3 (ХБП-4)	193,9 (11,1–615,8)	6,6 (3,9–22,9)	151,7 (100,2–215,4)	10,2 (5,9–18,1)	2,3 (2,2–2,4)	1,3 (1,1–1,4)	
4 (ХБП-5)	160,6 (19,3–862,2)	20,9 (4,1–38,9)	281,6 (182,1–396,0)	9,8 (5,0–15,1)	2,2 (2,1–2,3)	1,6 (1,4–1,8)	
5 (ХБП-5Д)	966,9 (233,0–1000,0)	1,9 (1,72–659,8)	279,3 (106,8–691,5)	14,6 (9,4–34,4)	2,4 (2,4–2,6)	2,2 (1,8–2,7)	
6 (Т)	103,4 (9,1–1000,0)	17,5 (1,1–149,6)	97,9 (47,1–158,9)	12,6 (5,2–17,1)	2,4 (2,3–2,5)	1,2 (0,9–1,55)	
Н-критерій Краскела — Уолліса (групи 1–6)	H = 30,28; p = 0,000	H = 1,53; p = 0,908	H = 207,18; p = 0,000	H = 55,11; p = 0,000	H = 36,93; p = 0,000	H = 338,77; p = 0,000	
Результати попарного порівняння з контролем, U-критерій Манна — Уїтні	Гр. 1	U = 883,0; p = 0,655	<b>U = 723,5; p = 0,065</b>	U = 1558,0; p = 0,262	<b>U = 1328,5; p = 0,052</b>	U = 1543,0; p = 0,229	U = 1703,5; p = 0,844
	Гр. 2	U = 661,5; p = 0,669	<b>U = 406,5; p = 0,034</b>	<b>U = 1386,0; p = 0,015</b>	<b>U = 1078,5; p = 0,000</b>	U = 1661,5; p = 0,310	U = 1740,0; p = 0,541
	Гр. 3	<b>U = 763,0; p = 0,047</b>	<b>U = 273,5; p = 0,000</b>	<b>U = 266,5; p = 0,000</b>	<b>U = 1042; p = 0,000</b>	<b>U = 1861,0; p = 0,000</b>	<b>U = 1767,5; p = 0,000</b>
	Гр. 4	<b>U = 383,0; p = 0,038</b>	<b>U = 230,0; p = 0,029</b>	<b>U = 30,0; p = 0,000</b>	<b>U = 308,0; p = 0,000</b>	<b>U = 629,5; p = 0,000</b>	<b>U = 258,5; p = 0,000</b>
	Гр. 5	<b>U = 258,0; p = 0,000</b>	U = 113,0; p = 0,436	<b>U = 2079,5; p = 0,000</b>	<b>U = 2809,5; p = 0,003</b>	U = 8425,0; p = 0,670	<b>U = 693,5; p = 0,000</b>
	Гр. 6	U = 323,0; p = 0,439	U = 39,0; p = 0,344	<b>U = 344,5; p = 0,000</b>	<b>U = 358,0; p = 0,000</b>	U = 747,0; p = 0,126	U = 745,5; p = 0,187

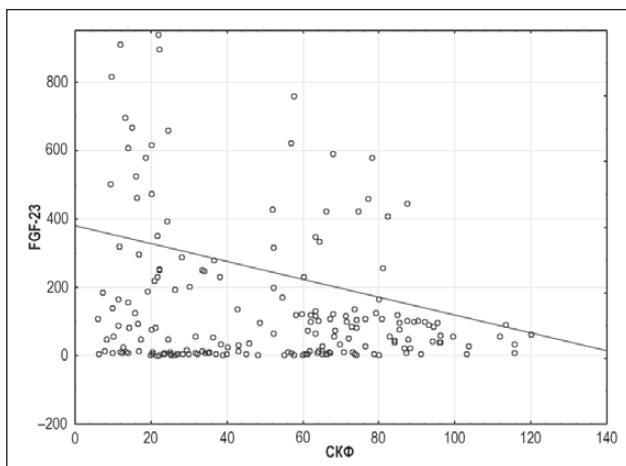
**Таблиця 3. Частота зустрічальності (%) ВГПТ, избытка FGF-23, дефіцита вітаміна D, гіперфосфатемії, гіпокальціємії та гіперкальціємії**

Подгрупа	ВГПТ	FGF-23 > 200 пг/мл	25(OH)D < 20 нг/мл	25(OH)D < 10 нг/мл	P > 1,45 ммоль/л	Ca < 2,1 ммоль/л	Ca > 2,6 ммоль/л
0 (К)	8,3	2,6	30,0	3,3	0,0	0,0	3,3
Все пацієнти з ХБП	30,1	46,4	68,1	33,3	56,0	9,3	19,3
1 (ХБП-1–2)	15,3	33,3	51,8	12,5	5,2	0,0	16,9
2 (ХБП-3)	27,4	30,6	59,0	23,0	11,3	1,6	11,3
3 (ХБП-4)	37,6	49,0	78,4	49,5	19,8	7,9	11,9
4 (ХБП-5)	14,0	42,9	88,5	51,9	67,3	17,9	7,1
5 (ХБП-5Д)	32,9	75,0	61,4	26,8	88,7	12,0	27,1
6 (Т)	38,7	42,1	76,7	36,7	30,0	6,5	12,9
Розличия между группами 1–6	$\chi^2 = 18,4$ p < 0,01	$\chi^2 = 21,8$ p < 0,01	$\chi^2 = 27,4$ p < 0,01	$\chi^2 = 36,0$ p < 0,01	$\chi^2 = 302,6$ p < 0,01	$\chi^2 = 18,3$ p < 0,01	$\chi^2 = 23,9$ p < 0,01

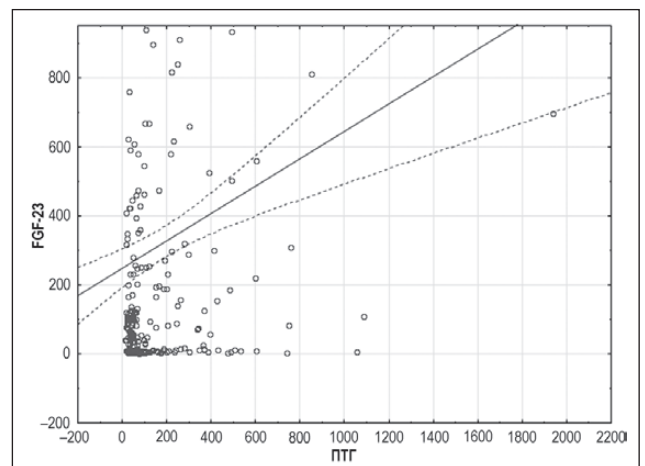


**Таблица 4. Анализ содержания гуморальных фосфатонин в крови пациентов в группах в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ**

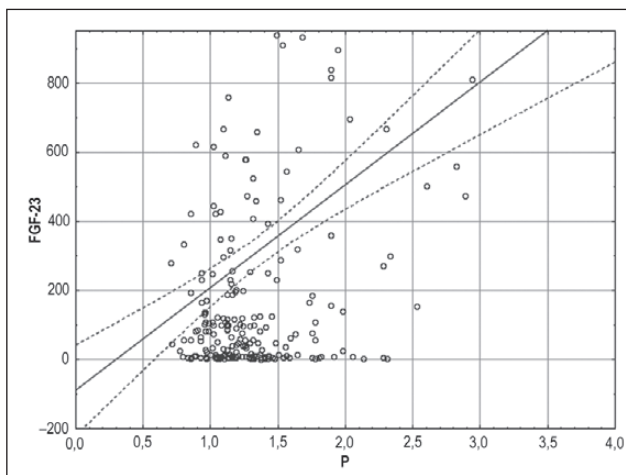
Группы	Подгруппы	Me (Q25–Q75)		Коэффициент корреляции с уровнем ПТГ	
		FGF-23, пг/мл	Klotho, пг/мл	FGF-23	Klotho
Группа 1 (СКФ > 35 мл/мин)	ВГПТ+	91,4 (6,5–427,4)	51,7 (15,3–79,6)	0,157	0,073
	ВГПТ–	72,6 (12,9–332,6)	12,7 (2,0–56,5)	–0,148	0,003
	Различия	U = 563,5; p = 0,118	U = 357,0; p = 0,140		
Группа 2 (СКФ 35–15 мл/мин)	ВГПТ+	188,6 (11,1–580,1)	6,3 (3,0–24,7)	–0,236	–0,296
	ВГПТ–	95,1 (6,9–474,1)	9,3 (4,1–63,5)	–0,031	–0,203
	Различия	U = 417,0; p = 0,045	U = 138,0; p = 0,547		
Группа 3 (СКФ < 15 мл/мин)	ВГПТ+	402,8 (58,5–848,6)	214,0 (20,0–1157,0)	0,400	0,500
	ВГПТ–	160,6 (25,8–909,1)	20,3 (1,8–35,0)	0,009	0,071
	Различия	U = 250,0; p = 0,049	U = 8,0; p = 0,101		
Группа 4 (диализные пациенты)	ВГПТ+	1000,0 (307,7–1000,0)	1,9 (1,9–1,9)	0,352	–
	ВГПТ–	933,8 (196,0–1000,0)	330,7 (1,7–659,8)	–0,142	0,485
	Различия	U = 193,5; p = 0,839	U = 0,00; p = 0,00		



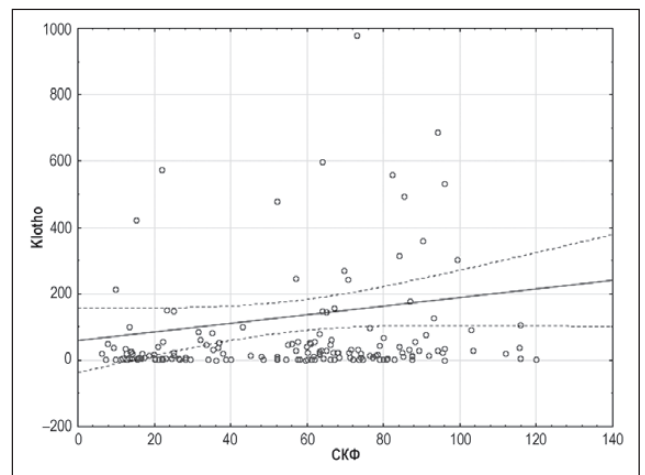
**Рисунок 1. Зависимость FGF-23 и СКФ**



**Рисунок 2. Зависимость FGF-23 и ПТГ**



**Рисунок 3. Зависимость FGF-23 и rho**



**Рисунок 4. Зависимость Klotho и СКФ**

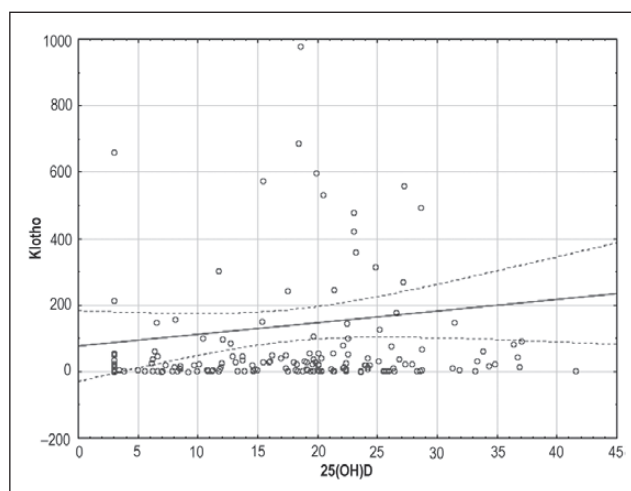


Рисунок 5. Зависимость Klotho и 25(OH)D

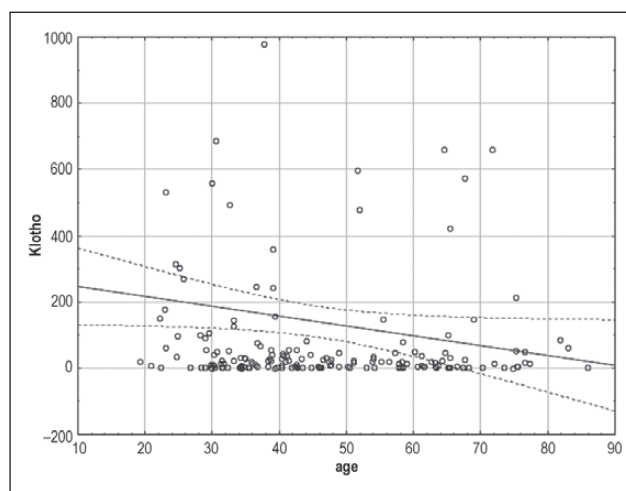


Рисунок 6. Зависимость Klotho и возраста

Далее для уточнения взаимосвязей FGF-23 и белка Klotho с другими исследованными параметрами проведен корреляционный анализ по методу Спирмена. Установлена статистически значимая взаимосвязь FGF-23 с сывороточными уровнями следующих показателей: креатинин ( $r = 0,33$ ), СКФ ( $r = -0,16$ ), ПТГ ( $r = 0,17$ ), P ( $r = 0,23$ ); белка Klotho: возраст ( $r = -0,17$ ), креатинин ( $r = -0,16$ ), СКФ ( $r = 0,21$ ), дефицит витамина D ( $r = -0,17$ ). Анализ подтвердил взаимосвязь FGF-23 со степенью снижения почечной функции, уровнями ПТГ и фосфора крови. Содержание белка Klotho связано с возрастом, уровнем СКФ и выраженностью дефицита витамина D. Для отображения наиболее значимых взаимосвязей построены графики линейной регрессии, которые представлены на рис. 1–6.

## Обсуждение

Как известно, ВГПТ у пациентов с ХБП устанавливается при превышении сывороточным уровнем ПТГ верхней границы референтного интервала, определенного с учетом стадии ХБП. В настоящее время неясно, какой интервал уровня ПТГ следует считать нормальным при стадиях ХБП 3, 4, 5. Очевидно, что при 1-й и 2-й стадиях ХБП границы нормы не будут отличаться от общей популяции.

В рекомендациях National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) [13, 14] предлагается считать нормальным интервалом уровня ПТГ для пациентов с ХБП-3 35–70 пг/мл, при ХБП-4 — 70–110 пг/мл; при ХБП-5 — 150–300 пг/мл. В более поздних рекомендациях Kidney Disease: Improving Global Outcomes [15] предложено считать нормальным интервал уровня ПТГ от 2- до 9-кратного превышения верхней границы общепопуляционного референтного диапазона, т.е. 130–585 пг/мл. Интервал для ХБП 3–4-й стадии данными рекомендациями определен не был.

В настоящее время единое мнение о таких границах отсутствует. Ранее для определения референтного интервала ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП нами впервые был применен нейросетевой алгоритм, метод кластеризации без учителя. Получены данные, что содержание ПТГ

поднимается выше верхней границы референтного интервала нормы при СКФ ниже 35,8 мл/мин (диагностическая чувствительность 90,4 %, специфичность — 71,4 %) [16, 17].

Установлено, что нижний предел референтного интервала ПТГ не имеет значимых различий как в кластерах, так и в группах пациентов с различными стадиями ХБП. Важное значение имеет верхний предел референтного интервала ПТГ, который у пациентов с СКФ < 35 отличается от общепопуляционного [18, 19]. Были сделаны выводы, что верхний предел референтного интервала уровня ПТГ у пациентов с ХБП, СКФ > 35 мл/мин совпадает с общепопуляционным; для пациентов с ХБП, СКФ 15–35 мл/мин — составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный); для пациентов с ХБП, СКФ < 15 мл/мин — 500 пг/мл (в 7,5 раза превышает общепопуляционный). Данные критерии были применены для диагностики ВГПТ в настоящем исследовании.

## Выводы

1. Для пациентов с ХБП характерны гиперпродукция гуморального фосфатонина FGF-23 и дефицит белка Klotho, которые нарастают по мере усугубления почечной недостаточности.
2. У пациентов с ХБП, вне зависимости от наличия и степени снижения функции почек, содержание в крови витамина D и белка Klotho достоверно ниже, чем у лиц без ХБП.
3. Установлена значимая положительная взаимосвязь FGF-23 с уровнями ПТГ и фосфора крови и отрицательная — белка Klotho с возрастом пациента и сывороточным уровнем витамина D.
4. Ранним маркером нарушений в системе FGF-23 — Klotho является снижение концентрации белка Klotho, которое возникает на ранних стадиях ХБП и усугубляется при прогрессировании почечной недостаточности. Не установлено взаимосвязи дефицита Klotho и формирования ВГПТ.
5. По мере снижения функции почек появляется и нарастает избыточная продукция ПТГ и FGF-23, прогрессирует гиперфосфатемия.

6. Статистически значимая гиперпродукция FGF-23 не зарегистрирована у пациентов с ХБП-1, -2, -3, а у пациентов с СКФ менее 35 мл/мин значимо ассоциирована с ВГПТ. Это доказывает патогенетическую взаимосвязь формирования ВГПТ с гиперпродукцией гуморального фосфатонина FGF-23, поскольку именно данный уровень СКФ определяет рост ПТГ выше верхней границы общепопуляционного референтного интервала.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

**Информация о финансировании.** Работа выполнена в рамках проекта «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения гормональных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек» государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи, 2016–2020 годы», подпрограмма «Внутренние болезни».

**Информация о вкладе каждого автора.** Карлович Н.В. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Мохорт Т.В. — концепция и дизайн исследования.

## Список литературы

- Mizobuchi M., Ogata H., Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Ther. Apher. Dial.* 2019 Aug. 23(4). 309-318. doi: 10.1111/1744-9987.12772.
- Saliba W., El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J. Am. Board Fam. Med.* 2009. 22(5). 574-81. doi: 10.3122/jabfm.2009.05.090026. PMID: 19734404.
- Karlovych N.V., Mokhort T.V. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Minsk, 2021. 177 p. (in Russian).
- Ornitz D.M., Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev. Dev. Biol.* 2015. 4(3). 215-66. doi: 10.1002/wdev.176.
- Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012. 13. 57-69. DOI: 10.1007/s11154-011-9199-8.
- Isakova T., Wahl P., Vargas G.S. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011. 79(12). 1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47.
- Kovesdy C.P., Quarles L.D. FGF23 from bench to bedside. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016. 310(11). F1168-74. doi: 10.1152/ajprenal.00606.2015.
- Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. 21(9). 1427-35. doi: 10.1681/ASN.2009121293.
- Alvarez-Cienfuegos A., Cantero-Nieto L., Garcia-Gomez J.A., Robledo G., González-Gay M.A., Ortego-Centeno N. FGF23-Klotho axis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020. 38(1). 50-57. PMID: 31025926.
- Ribeiro A.L., Mendes F., Carias E., Rato F., Santos N., Neves P.L., Silva A.P. FGF23-klotho axis as predictive factors of fractures in type 2 diabetics with early chronic kidney disease. *J. Diabetes Complications.* 2020. 34(1). 107476. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107476.
- Canney M., Djurdjev O., Tang M. GFR-Specific versus GFR-Agnostic Cutoffs for Parathyroid Hormone and Fibroblast Growth Factor-23 in Advanced Chronic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol.* 2019. 50(2). 105-114. https://doi.org/10.1159/000501189.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). 1911-30. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385.
- Obi Y., Hamano T., Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis. Markers.* 2015. 2015. 868961. doi: 10.1155/2015/868961.
- Kopple J.D. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2001. 37(1 Suppl. 2). S66-70. doi: 10.1053/ajkd.2001.20748.
- Chadban S.J., Ahn C., Axelrod D.A. et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020. 104(4). 708-714. doi: 10.1097/TP.0000000000003137.
- Karlovich N.V., Spiridonova O.S., Sazonova E.G., Mokhort T.V. Determination of the parathyroid hormone reference interval in patients with different stages of the chronic kidney disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2021. 18(2). 186-195. (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-186-195.
- Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. 2. 46-51. Doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
- Cherenko S.M., Dinets A., Bandura G.V., Sheptuha S.A., Larin O.S. Multiglandular parathyroid gland disease: an incidental discovery in normocalcemic patients during thyroid surgery. *Acta Endocrinol. (Buchar).* 2017. 13(3). 349-355. doi: 10.4183/aeb.2017.349.
- Pankiv I.V. Vitamin D: new aspects of application, effective doses. *The current state of the problem. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(1). 50-54. DOI: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430

Получено/Received 02.06.2021

Рецензировано/Revised 05.07.2021

Принято в печать/Accepted 02.08.2021 ■

### Information about authors.

Natalia Karlovich, PhD, Endocrinologist, Medical Center "Health Lighthouse", Minsk, Republic of Belarus; e-mail: natkarlovich@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5059-3287

Tatiana Mokhort, MD, PhD, Professor, Head of Endocrinology Department, Belarusian State Medical University, Minsk, 220116, Republic of Belarus; e-mail: tatsianamokhort@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5040-3460

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

**Information about funding.** This work was conducted as a part of the project "Developing and introducing the methods for the diagnosis and treatment of hormonal disorders in patients with chronic kidney disease" of the state scientific and technical program "New methods of providing medical care, 2016–2020", subprogram "Internal diseases".

**Authors' contribution:** N.V. Karlovich — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text; T.V. Mokhort — the concept and design of the study.

N.V. Karlovich, T.V. Mokhort  
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

### Fibroblast growth factor 23 and Klotho protein: assessment of the role in the development of secondary hyperparathyroidism in patients with various stages of chronic kidney disease

**Abstract. Background.** Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is universal complication of chronic kidney disease (CKD), the likelihood of which increases as renal function decreases. Currently, SHPT is considered in the context of mineral and bone disorders associated with CKD. Mineral and bone disorders associated with CKD include, in addition to SHPT, disorders of calcium-phosphorus metabolism, bone pathology and metastatic calcification, which determine poor outcomes of the disease. The purpose of the study was to evaluate the serum concentrations of fibroblast growth factor (FGF) 23 and Klotho protein in patients with various stages of CKD and their relationship with SHPT, vitamin D levels, and calcium-phosphorus metabolism in patients with varying degrees of decreased renal function. **Materials and methods.** Serum concentrations of FGF 23, Klotho protein, parathyroid hormone (PTH), 25(OH)D, calcium and phosphorus were evaluated in 229 patients with various stages of chronic kidney disease and in 40 people without signs of CKD. **Results.** It has been shown that individuals with CKD are characterized by overproduction of humoral phosphatonin FGF 23 and Klotho deficiency, which increase as renal failure worsens. A significant relationship was established between FGF 23 and

the levels of PTH and blood phosphorus; Klotho protein — with the patient's age and serum vitamin D. An early marker of disorders in the FGF 23-Klotho system is a decrease in the Klotho protein concentration, which occurs in the early stages of CKD and is aggravated with the progression of renal failure. A statistically significant overproduction of FGF 23 associated with secondary hyperparathyroidism was registered in patients with glomerular filtration rate less than 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. **Conclusions.** An early marker of disorders in the FGF 23-Klotho system is a decrease in the concentration of the Klotho protein, which occurs in the early stages of CKD and is aggravated with the progression of renal failure. The relationship between Klotho deficiency and the formation of SHPT has not been found. As kidney function decreases, excess production of PTH and FGF 23 appears and increases, hyperphosphatemia progresses. This proves the pathogenetic relationship between the formation of SHPT and the overproduction of humoral phosphatonin FGF 23, since it is this glomerular filtration rate that determines the growth of PTH above the upper limit of the general population reference interval.

**Keywords:** fibroblast growth factor 23; Klotho; chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism

Карлович Н.В., Мохорт Т.В.  
Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ, Республіка Білорусь

### Фактор росту фібробластів 23 і білок Klotho: оцінка ролі в формуванні вторинного гіперпаратиреозу в пацієнтів із різними стадіями зниження функції нирок

**Резюме. Актуальність.** Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) — універсальне ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), імовірність розвитку якого зростає в міру зниження ниркової функції. В даний час ВГПТ розглядається в контексті мінеральних і кісткових порушень, асоційованих із ХХН (МКП-ХХН). МКП-ХХН містять, крім ВГПТ, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, кісткову патологію і метастатичну кальцифікацію, які визначають несприятливі наслідки захворювання. **Мета дослідження** — оцінити сироваткові концентрації FGF-23 і Klotho в пацієнтів із різними стадіями ХХН і їх взаємозв'язок із ВГПТ, рівнем вітаміну D і показниками фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнтів із різним ступенем зниження функції нирок. **Матеріали та методи.** У 229 пацієнтів із різними стадіями хронічної хвороби нирок і 40 осіб без ознак ХХН оцінені сироваткові концентрації: FGF-23, білка Klotho, ПТГ, 25(OH)D, кальцію і фосфору. **Результати.** Для пацієнтів із ХХН характерні гіперпродукція гуморального фосфатоніну FGF-23 і дефіцит білка Klotho, які зростають у міру збільшення ниркової недостатності. Встановлено значущий взаємозв'язок FGF-23 з рівнями ПТГ і фосфору крові; білка

Klotho — з віком пацієнта і сироватковим рівнем вітаміну D. Раннім маркером порушень у системі FGF-23 — Klotho є зниження концентрації білка Klotho, що виникає на ранніх стадіях ХХН і посилюється при прогресуванні ниркової недостатності. Статистично значуща й асоційована зі вторинним гіперпаратиреозом гіперпродукція FGF-23 зареєстрована у пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 35 мл/хв. **Висновки.** Раннім маркером порушень у системі FGF-23 — Klotho є зниження концентрації білка Klotho, що виникає на ранніх стадіях ХХН і посилюється при прогресуванні ниркової недостатності. Не встановлено взаємозв'язку дефіциту Klotho і формування ВГПТ. У міру зниження функції нирок виникає і зростає надлишкова продукція ПТГ і FGF-23, прогресує гіперфосфатемія. Це підтверджує патогенетичний взаємозв'язок формування ВГПТ з гіперпродукцією гуморального фосфатоніну FGF-23, оскільки саме цей рівень ШКФ визначає зростання ПТГ вище верхньої межі загальнопопуляційного референтного інтервалу.

**Ключові слова:** фактор росту фібробластів 23; Klotho; хронічна хвороба нирок; вторинний гіперпаратиреоз

Marisol Barradas-Lagunes, Paola Bravo-De Avila, Raquel Colorado-Subizar, Maripi De Uriarte-Llorente, Rosario Gamboa-Huerta, Rey Jesus Romero  
 Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health, Boca del Río, Veracruz, México

## Assessment of factors influencing consultations after bariatric surgery

**Abstract. Background.** Bariatric surgery programs are recognized as the best alternative for patients with severe obesity. Many studies conclude that bariatric surgery programs that include these pre- and postoperative consultations (PPC) by the multidisciplinary team have better overall outcome. The purpose of the present study was to evaluate factors that affect PPC during a bariatric surgery program in Mexico and assess the possible impact on the patients' post-operative course. **Materials and methods.** In accordance with the the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders guidelines, all patients included were between 18 and 65 age when bariatric surgery was performed. Preoperative assessment of patient eligibility for bariatric surgery included consultation with the main surgeon, a dietician, an internist, and a psychologist. If non-eligible cases were detected, these issues were addressed and fully treated before surgery was considered. **Results.** A total of 110 patients were included in this study. Eighty-one (74 %) patients were women and 29 (26 %) were men. We observed that women had significantly more consultation attendance than men (54.3 % versus 24.1 %,  $p = 0.005$ ). Patients with higher initial BMI had significantly more consultation attendance than those with lower BMI (42.9 kg/m<sup>2</sup> versus 38.6 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.007$ ). When consultation attendance was evaluated according to occupation, teaching workers had significantly ( $p = 0.003$ ) more consultation attendance (71.4 %) while the students group had less consultation attendance (0). Patients who had higher percentage of excess of weight loss (EWL) had significantly more general, medical, nutritional and psychological consultation attendance than those with lower percentage of EWL ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.032$ ,  $p = 0.039$  and  $p < 0.001$ ). **Conclusions.** Consultation attendance with the multidisciplinary team is associated with better outcomes after bariatric surgery. "Nonattending" patients are at least partly responsible for any suboptimal results observed. Although this is certainly a factor for some patients, many other non-dependent reasons, such as cultural, social, economic or motivational reasons can also affect the loss of consultations in other patients.

**Keywords:** bariatric surgery; consultation attendance; multidisciplinary team; assessment of factors

### Introduction

Overweight is recognized as one of the most important challenges in public health sector worldwide, as the number of people affected with obesity is increasing day by day. This has a negative effect on society as it burdens the health care system. Obesity is a chronic, metabolic disease with multifactorial causes, such as hyperphagia, bad eating habits, sedentary lifestyle, genetics and socio-cultural factors [1].

Bariatric surgery programs are recognized as the best alternative for patients with severe obesity. Patients who choose to have bariatric surgery are not only more positive

in their attitude towards life after the surgery but also more inclined to achieve the results of surgery [2]. In addition to bariatric surgery, a number of nonsurgical and psychological interventions are shown to play an important role in achieving its long-term results. Many studies conclude that bariatric surgery programs that include these pre- and post-operative consultations (PPC) by the multidisciplinary team have better overall outcome [3–5].

**The purpose of the present study** was to evaluate factors that affect PPC during a bariatric surgery program in Mexico and assess the possible impact on the patients' post-operative course.

## Material and methods

### Study Design

A retrospective cohort study was performed in patients who underwent bariatric surgery at Bariatric and Metabolic Surgical Center at Boca del Río, Veracruz, México, between January 2018 and April 2019. The study was approved by ethics committee. Data analysis was performed between March 2020 and April 2020. The procedures included in this analysis were sleeve gastrectomy, one anastomosis gastric bypass and single anastomosis sleeve ileal bypass. The patients were divided in two groups, those who attended PPC those who did not. Both groups were compared with different pre- and postoperative variables, with the primary outcome the percentage of excess of weight loss (percentage of EWL) and quality of life.

### Patients

In accordance with the guidelines of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, all patients included were between 18 and 65 age when bariatric surgery was performed. The criteria to perform the bariatric surgery were BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, BMI between 30 and 35 kg/m<sup>2</sup> with comorbidities or BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> with uncontrolled diabetes mellitus. All patients who did not complete at least 1 year of follow-up and those who underwent a revisional bariatric surgery were excluded from the analysis. Follow-up data were obtained from measurements recorded in the electronic health records during the follow-up from January 2018. Preoperative assessment of patient eligibility for bariatric surgery included consultation with the main surgeon, a dietician, an internist, and a psychologist. If non-eligible cases were detected, these issues were addressed and fully treated before surgery was considered.

Based on main surgeon's experience and general guidelines, advice was given to the patients concerning the choice for which bariatric operation was selected. In our center, PPC were free of charge before the surgery and one year after the surgery. PPC were performed both physical and virtually. Recommendations were given to attend physical consultations, however, when patients were not able to attend them, we offered online interventions, using instruments such as phone calls or webinars. During the preoperative education and consent processes, patients were informed that PPC were important and a requirement for our approach to patient care and factors related to success in the process. All patients were encouraged to read the information posted on our webpage that included illustrated and video explanations of the surgery, preoperative and postoperative process, expectations, complications, diets and section of "frequently asked questions". After the initial information, all the patients had to meet the main surgeon, dietician, psychologist and internal medicine specialists, in some cases, patients were referred to cardiologist, endocrinologist, endoscopist, psychiatrist or nephrologist. The initial consultation was carried out by the main surgeon and was oriented to detect comorbidities, risk factors for surgery and the appropriate procedure required for each case. It also

included a session to respond to specific questions to understand the expectations of the program. The initial consultation by dietician provided the preoperative diet and assessed the alimentary habits, food allergies and anthropometric measurements of the patients. During the initial psychological consultation, mental and emotional status of the patients were evaluated, psychological questionnaires were applied based on Beck's depression inventory and Hamilton's anxiety scale, and the quality of life was assessed through Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). Consultation by internal medicine specialist was carried out several weeks before surgery or the day prior to surgery for patients without major comorbidities. It had the intention to detect comorbidities that contraindicate the surgery or give perioperative recommendations. Postoperative medical consultations were scheduled at 24 and 48 h, 1 week, 1, 2, 6, 9 and 12 months. Nutritional consultations were scheduled at 1 and 2 weeks, and 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12 months with psychological consultations given at 24–48 h and 1, 3, 6, 9 and 12 months. In some cases, it was necessary to schedule extra consultations depending of the patient's demand. Patients were highly encouraged to attend initial postoperative consultations to estimate the presence of comorbidities, complaints, medications adjustment and strict diet adherence. During the following postoperative consultations chronic comorbidities were evaluated, the diet of the patient was individualized according to his motivations and any self-sabotage conducts, adaptation and emotional concerns were approached.

### Definition of attendance

In order to detect consultation attendance, in bariatric surgery, some publications have considered, mostly arbitrarily, the number of appointments that the patient attended [6, 7]. According to previous publications, we defined consultation attendance when the patient accomplished, during the first year after the surgery, more than 7 medical consultations, nutritional attendance when completed more than 5 nutritional consultations, and psychological attendance when more than 5 psychological consultations were achieved. The patients analyzed in this document attended all the preoperative consultations, since it is a requirement to qualify for bariatric surgery in our center, accordingly the number of preoperative consultations were not included in our definition of consultation attendance. General consultation attendance was considered when the patients accomplished all the three criteria. Consultations with internal medicine or sport medicine specialist were not included in the analysis, since for these areas, the number of consultations depended of the patient's demand.

### Statistical analysis

Categorical variables were expressed as number of cases and percentages. Non-parametric variables were expressed in medians, standard deviation and ranges. Variables were compared and analyzed with Chi squared and t test. A p value  $\leq 0.05$  was defined as statistical significance. Analyses were performed with the use of SPSS software, version 22.

## Results

A total of 110 patients were included in this study. Eighty-one (74 %) patients were women and 29 (26 %) were men. We observed that women had significantly more consultation attendance than men (54.3 % versus 24.1 %,  $p = 0.005$ ) (table 1).

Patients with higher initial BMI had significantly more consultation attendance than those with lower BMI (42.9 kg/m<sup>2</sup> versus 38.6 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.007$ ) (table 2).

When consultation attendance was evaluated according to occupation, teaching workers had significantly ( $p = 0.003$ ) more consultation attendance (71.4 %) while the students group had less consultation attendance (0) (table 3).

Patients had significantly more consultation attendance to dietitian (80 %) and psychologist (75.4 %) consultations than medical consultations (60 %) ( $p = 0.002$ ) (table 4).

Patients who had higher percentage of excess of weight loss (EWL) had significantly more general, medical, nutritional and psychological consultation attendance than those with lower percentage of EWL ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.032$ ,  $p = 0.039$  and  $p < 0.001$ ) (table 5).

Patients with more consultation attendance had significantly higher improvement in quality of life than those

with less consultation attendance (5.0 versus 4.0,  $p < 0.001$ ) (table 6).

We also recorded significantly higher consultation attendance in those patients who underwent face-to-face consultations ( $p = 0.001$ ) (table 7).

Finally, evaluation of age, place of residence, marital status or type of consultations did not have statistical differences on consultation attendance.

## Discussion

Most bariatric surgery centers have standardized their PPC; however, loss of follow up is a persistent problem. A consultation for postoperative meal initiation and progression should be arranged with a dietician who is knowledgeable of the postoperative bariatric diet and should receive education in a protocol-derived staged meal progression based on their surgical procedure. In addition, pre- and postoperative support by a psychology/psychiatric must be provided to the patients [8].

International surveys indicate progressively low rates of consultation attendance in the postoperative period: 50 % in the first year, 30 % in two years, and < 10 % in ten years [9]. In our study, the general consultation attendance was

**Table 1. Comparison of consultation attendance according to gender**

Gender	Total	Attendance	No attendance	p
Women, n (%)	81 (73.6)	44 (54.3)	37 (45.7)	0.005
Men, n (%)	29 (26.4)	7 (24.1)	22 (75.9)	

**Table 2. Comparison of attendance according to BMI**

Parameter	Total	Attendance	No attendance	p
Average BMI, kg/m <sup>2</sup>	40.6 ± 8.4 (30.2–68.2)	42.9 ± 9.1 (30.4–58.4)	38.6 ± 7.2 (30.2–68.2)	0.007

**Note:** BMI — Body mass index.

**Table 3. Attendance according to occupation or profession, n (%)**

Parameters	Total	Attendance	No attendance	p
Trade and sale	20 (18.1)	11 (55.0)	9 (45.0)	0.003
Construction	10 (9.1)	1 (10.0)	9 (90.0)	
Teaching	14 (12.7)	10 (71.4)	4 (28.6)	
Home	19 (17.3)	9 (47.3)	10 (52.7)	
Office employees	19 (17.3)	12 (63.1)	7 (36.9)	
Health	6 (5.5)	1 (16.6)	5 (83.4)	
Students	8 (7.3)	0	8 (100.0)	
Others	14 (12.7)	6 (42.8)	8 (57.2)	

**Table 4. Attendance according to area of specialty, n (%)**

Area	Attendance	No attendance	p
Medical	66 (60)	44 (40)	0.002
Nutritional	88 (80)	22 (20)	
Psychological	83 (75.4)	27 (24.6)	

46.3 % in the 1<sup>st</sup> year. In the present study, pre- and post-operative variables were evaluated in order to determine if they affected consultation attendance.

Gender evaluation showed higher consultation attendance in females. This outcome was discordant with some studies that did not find a relation between gender and compliance [10, 11]. We believe this finding has social and cultural components, since unlike women; men stay longer at work, leading to decrease in attendance of men. Beside this, the spread of the aesthetic model of thinness [12] could contribute to increased

desire to lose weight, in women, consequently increasing the attendance. In this study, BMI was associated with higher consultation attendance. Factors that influence this conduct might be related to the remarkable and faster benefits obtained with bariatric surgery (such as decrease in knee pain, glucose, triglycerides and/or weight) that are observed in higher BMI patients when compared with lower BMI patients. We believe that the reward that occurs in those patients, affects consultation attendance positively. However, other researchers did not find the same association [13].

**Table 5. Attendance according to %EWL**

Area	Attendance	Total patients, n (%)	Average %EWL	p
General	Attendance	51 (46.3)	42.9 ± 9.1 (12.5–153.0)	0.04
	No attendance	59 (53.7)	38.6 ± 7.2 (9.4–154.2)	
Medical	Attendance	66 (60.0)	67.9 ± 28.3 (12.5–154.2)	0.032
	No attendance	44 (40.0)	56.4 ± 26.2 (9.6–129.1)	
Nutritional	Attendance	88 (80.0)	66.2 ± 27.0 (9.6–153.0)	0.039
	No attendance	22 (20.0)	51.6 ± 28.7 (25.0–154.2)	
Psychological	Attendance	83 (75.4)	69.3 ± 26.9 (12.5–154.2)	< 0.001
	No attendance	27 (24.6)	45.0 ± 22.5 (9.6–86.0)	

**Note:** %EWL — Percentage of excess of weight loss.

**Table 6. Attendance according to Bariatric Analysis Reporting and Outcome System (BAROS) initial and final**

Parameter	BAROS inicial	p
Total	-2.2 ± 0.9 (-4.5–(-0.5))	0.720
Attendance	-2.2 ± 1.0 (-4.5–(-0.5))	
No attendance	-2.3 ± 0.8 (-4.5–(-0.7))	
<b>BAROS final</b>		
Total	4.5 ± 1.2 (2.0–7.7)	< 0.001
Attendance	5.0 ± 1.0 (2.5–7.7)	
No attendance	4.0 ± 1.1 (2.0–6.2)	

**Note:** BAROS — Bariatric Analysis Reporting and Outcome System.

**Table 7. Compliance according to face-to-face consultation**

Parameter	Face-to-face consultations	p
Total	11.1 ± 6.6 (1–30)	0.001
Compliance	14.1 ± 8.5 (1–30)	
No compliance	6.8 ± 5.2 (2–28)	
<b>Non face-to-face consultations</b>		
Total	9.7 ± 5.5 (2–28)	0.069
Compliance	10.8 ± 5.7 (2–24)	
No compliance	8.8 ± 5.2 (2–28)	



Work-related compliance was evaluated showing that teaching workers and office employees showed increased attendance compared with construction, health workers and students. Our literature review did not find publications evaluating work-related attendance in bariatric surgery. It is believed that attendance-related to work has multifactorial influences such as culture, economy and social status. In our series, age, place of residency and marital status did not affect the consultation attendance.

In this study face-to-face consultations had higher consultation attendance than those performed virtually. Although, remote consultations offer advantages to monitor patients after bariatric surgery [14], fears have been expressed that they may be clinically risky and/or are less acceptable to patients or staff [15] and they bring leading to significant decrease in consultation attendance. Our data showed that nutritional and psychological consultations were carried out more frequently than medical consultation after 1–2 months of surgery. This could be due to the empathy showed by the dietician or due to the patient's needs.

Weight loss was evaluated showing, clearly, that consultation attendance is associated significantly to higher percentage EWL. Several publications have shown similar results. El Chaar et al. [16] showed that more than 25 % follow up visits are associated with greater weight loss. This was also corroborated by Shen et al. [17] who found that follow-up frequency impacted weight loss success in two different bariatric procedure. Dixon et al. [18] who found that a follow-up frequency less than 13 times in 2 years especially in males was associated with less weight loss. In another retrospective review Weichman et al. [19] found that less than 7 % follow-up visits per year was associated with less loss of excess of body weight. In addition, our findings showed that higher percentage of EWL was associated to attendance to each specific area (medical, nutritional and psychological).

Although it is well known that, after bariatric surgery, weight loss occurs even without nutritional or psychological consultations [20] the outcomes presented here indicates that all the evaluated areas are relevant to obtain higher weight loss, as reported by previous publications [21, 22]. In our opinion, quality of life should be the main intention of a bariatric procedure and it is expected that quality of life improves when weight loss increases [23]. Bariatric surgery produces an overall improvement of quality of life, as shown in the present study. However, CA was associated with higher improvement in quality of life.

The present results should be interpreted taking into account some considerations. Firstly, patients have no economic limitations for follow-up as some other authors have described [24], since the initial payment included one-year free follow-up. Secondly, patients that were not able to attend physical consultation were contacted by phone or video call, which could decrease the quality of the consultation. Third, our definition of consultation attendance was based on other publications, however, in our knowledge, there is not global accepted definition for attendance after bariatric surgery. Finally, as this is a retrospective study the information can be not completely precise.

## Conclusions

Hence, we conclude that consultation attendance with the multidisciplinary team is associated with better outcomes after bariatric surgery. “Nonattending” patients are at least partly responsible for any suboptimal results observed. Although this is certainly a factor for some patients, many other non-dependent reasons, such as cultural, social, economic or motivational reasons can also affect the loss of consultations in other patients.

## References

1. Magno F.C., Silva M., Cohen L., Sarmiento L., Rosado E. Nutritional profile of patients in a multidisciplinary treatment program for severe obesity and preoperative bariatric surgery. *Abcd. Arg. Bras. Cir. Dig.* 2014. 27. 31-34. <https://doi.org/10.1590/s0102-6720201400s100008>.
2. Lundin K.I., Bergh I., Von Soest T., Rosenvinge J.H. A comparison of behavioral and psychological characteristics of patients opting for surgical and conservative treatment for morbid obesity. *BMC Obesity.* 2016. 3. 6. <https://doi.org/10.1186/s40608-016-0084-6>.
3. Golubic R., Laur C., Kelsey M., Livesy A., Hoensch J., Park A. The Cambridge Intensive Weight Management Program Appears to Promote Weight Loss and Reduce the Need for Bariatric Surgery in Obese Adults. *Frontiers in Nutrition.* 2018. 5. 54. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00054>.
4. Unick J.L., Beavers D., Bond D.S., Clark J.M., Jakicic J.M., Kitabchi A.E., Knowler W.C. et al. Look AHEAD Research Group. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *Am. J. Med.* 2013. 126. 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.10.010>.
5. Hsu L.K., Benotti P.N., Dwyer J., Roberts S.B., Saltzman E., Shikora S., Rolls B.J., Rand W. Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: a review. *Psychosom. Med.* 1998. 60. 338-346. <https://doi.org/10.1097/00006842-199805000-00021>.
6. O'Kane M., Parretti H.M., Hughes C.A., Sharma M., Woodcock S., Ptoplampu T., Blakemore A.I. et al. Guidelines for the follow-up of patients undergoing bariatric surgery. *Clin. Obes.* 2016. 6. 210-224. <https://doi.org/10.1111/cob.12145>.
7. Khorgami Z., Zhang C., Messiah S.E., de la Cruz-Muñoz N. Predictors of Postoperative Aftercare Attrition among Gastric Bypass Patients. *Bariatric Surg. Pract. Patient Care.* 2015. 10. 79-83. <https://doi.org/10.1089/bari.2014.0053>.
8. Mechanick J.I., Youdim A., Jones D.B., Garvey W.T., Hurley D.L., McMahon M.M., Heinberg L.J. et al. American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient — 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr. Pract.* 2013. 19. 337-372. <https://doi.org/10.4158/EPI12437.GL>.
9. Belo G.Q.M.B., Siqueira L.T., Melo Filho D.A.A., Kreimer F., Ramos V.P., Ferraz Á.A.B. Predictors of poor follow-up after bariatric surgery. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2018. 45. e1779. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181779>.
10. Vidal P., Ramón J.M., Goday A., Parri A., Crous X., Trillo L., Pera M., Grande L. Lack of adherence to follow-up visits after bariatric surgery: reasons and outcome. *Obes. Surg.* 2014. 24. 179-183. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1094-9>.

11. Jennings N., Boyle M., Mahawar K., Balupuri S., Small P. The relationship of distance from the surgical centre on attendance and weight loss after laparoscopic gastric bypass surgery in the United Kingdom. *Clin. Obes.* 2013. 3. 180-184. <https://doi.org/10.1111/cob.12031>.
12. Perez-Lugo A.L., Gabino-Campos M., Baile J.I. Analysis of the aesthetic stereotypes of women in nine fashion and beauty mexican magazines. *Rev. Mex. Trastor. Alimen.* 2016. 7. 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.rmta.2016.02.001>.
13. Compher C.W., Hanlon A., Kang Y., Elkin L., Williams N.N. Attendance at clinical visits predicts weight loss after gastric bypass surgery. *Obes. Surg.* 2012. 22. 927-934. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0577-9>.
14. Vilallonga R., Lecube A., Fort J.M., Boleko M.A., Hidalgo M., Armengol M. Internet of things and bariatric surgery follow-up: Comparative study of standard and IoT follow-up. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2013. 22. 304-311. <https://doi.org/10.3109/13645706.2013.779282>.
15. Greenhalgh T., Vijayaraghavan S., Wherton J., Shaw S., Byrne E., Campbell-Richards D., Bhattacharya S. et al. Virtual online consultations: advantages and limitations (VOCAL) study. *BMJ Open.* 2016. 6. e009388. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009388>.
16. El Chaar M., McDeavitt K., Richardson S., Gersin K.S., Kuwada T.S., Stefanidis D. Does patient compliance with preoperative bariatric office visits affect postoperative excess weight loss? *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2011. 7. 743-748. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.10.020>.
17. Shen R., Dugay G., Rajaram K., Cabrera I., Siegel N., Ren C.J. Impact of patient follow-up on weight loss after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2004. 14. 514-519. <https://doi.org/10.1381/096089204323013523>.
18. Dixon J.B., Laurie C.P., Anderson M.L., Hayden M.J., Dixon M.E., O'Brien P.E. Motivation, readiness to change, and weight loss following adjustable gastric band surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2009. 17. 698-705. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.609>.
19. Weichman K., Ren C., Kurian M., Heekoung A.Y., Casciano R., Stern L., Fielding G. The effectiveness of adjustable gastric banding: a retrospective 6-year U.S. follow-up study. *Surg. Endosc.* 2011. 25. 397-403. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1178-8>.
20. Tess B.H., Scabim V.M., Santo M.A., Pereira J.C. Obese patients lose weight independently of nutritional follow-up after bariatric surgery. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)*. 2015. 61. 139-143. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.02.139>.
21. Rutledge T., Groesz L.M., Savu M. Psychiatric factors and weight loss patterns following gastric bypass surgery in a veteran population. *Obes. Surg.* 2011. 21. 29-35. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9923-6>.
22. Sarwer D.B., Moore R.H., Spitzer J.C., Wadden T.A., Raper S.E., Williams N.N. A pilot study investigating the efficacy of postoperative dietary counseling to improve outcomes after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2012. 8. 561-568. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.02.010>.
23. Kolotkin R.L., Andersen J.R. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin. Obes.* 2017. 7. 273-289. <https://doi.org/10.1111/cob.12203>.
24. Gould J.C., Beverstein G., Reinhardt S., Garren M.J. Impact of routine and long-term follow-up on weight loss after laparoscopic gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2007. 3. 627-630; discussion 630. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.07.005>.

Received 02.08.2021

Revised 16.08.2021

Accepted 20.08.2021 ■

**Information about authors.**

M. Barradas-Lagunes, MSc Psy., Department of Psychology, Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health; Boca del Río, Veracruz, México, 94299; e-mail: marysolbarradas@yahoo.com.mx  
 P. Bravo-De Avila, LN., Department of Nutrition, Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health; Boca del Río, Veracruz, México, 94299; e-mail: paobda@gmail.com; <https://orcid.org/000-0001-5138-7602>.  
 R. Colorado-Subizar, MD, Department of Bariatric and Metabolic Surgery, Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health; Boca del Río, Veracruz, México, 94299; e-mail: raket\_kz102@hotmail.com  
 M. De Uriarte-Llorente, MD, Department of Bariatric and Metabolic Surgery, Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health; Boca del Río, Veracruz, México, 94299; e-mail: maripi\_97@hotmail.com  
 R. Gamboa-Huerta, MSc. Psy., Department of Psychology, Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health; Boca del Río, Veracruz, México, 94299; e-mail: charitogam26@gmail.com  
 R.J. Romero, MD, FACS. Department of Bariatric and Metabolic Surgery. Heads the department of bariatric and metabolic surgery, Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health; Boca del Río, Veracruz, México, 94299; e-mail: rey\_@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5106-8767>.

**Conflicts of interests.** The authors Marisol Barradas-Lagunes, Paola Bravo-De Avila, Raquel Colorado-Subizar, Maripi De Uriarte-Llorente, Rosario Gamboa-Huerta and Rey Jesus Romero declares no conflict of interest.

**Authors' Contributions.** BLM, RR conceived and designed the experiments. BDP helped to gather data. CSR wrote the first draft of the manuscript. ULM contributed to the writing of the manuscript and agreed with manuscript results and conclusions. GHR made critical revisions and approved final version. All authors reviewed and approved the final manuscript.

**Statement of ethics approval.** The corresponding author, Rey Jesus Romero, confirms on behalf of all authors that this study has been approved by institutional ethics committee.

Marisol Barradas-Lagunes, Paola Bravo-De Avila, Raquel Colorado-Subizar, Maripi De Uriarte-Llorente, Rosario Gamboa-Huerta, Rey Jesus Romero  
 Bariatric and Metabolic Surgery Center Obesity Health, Boca del Río, Veracruz, México

### Оцінка факторів, що впливають на стан пацієнта після бариатричної хірургії

**Резюме. Вступ.** Програми бариатричної хірургії визнані найкращою альтернативою для пацієнтів із морбидним ожирінням. У багатьох дослідженнях дійшли висновку, що програми бариатричної хірургії, які містять до- та післяопераційні консультації спеціалістів багатопрофільної команди, мають кращі загальні результати. **Метою** даного дослідження була оцінка факторів, що впливають на до- та

післяопераційні консультації спеціалістів під час програми бариатричної хірургії в Мексиці, та оцінка їх можливого впливу на післяопераційний курс реабілітації пацієнтів. **Матеріали та методи.** Відповідно до настанови Міжнародної федерації хірургічного лікування ожиріння і метаболічних розладів (IFSO), усі пацієнти на час проведення бариатричної операції мали вік від 18 до 65 років. Передпе-

раційна оцінка показань пацієнтів до бариатричної хірургії містила консультації з оперуючим хірургом, дієтологом, терапевтом та психологом. За умов виявлення протипоказань чи наявності супутніх захворювань дані питання розглядалися до прийняття рішення про проведення операції. **Результати.** Усього в дослідження були включені 110 пацієнтів. З цього числа жінки становили 81 особу (74 %) і 29 (26 %) — чоловіки. Установлено, що жінки отримували консультації спеціалістів вірогідно частіше, ніж чоловіки (54,3 проти 24,1 %,  $p = 0,005$ ). Пацієнти з вищим початковим індексом маси тіла відвідували спеціалістів вірогідно частіше, ніж пацієнти з нижчим індексом маси тіла (42,9 проти 38,6 кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,007$ ). При оцінці частоти консультацій за професією хворих педагогічні працівники вірогідно частіше ( $p = 0,003$ )

відвідували спеціалістів багатопрофільної команди (71,4 %), тоді як студенти рідше відвідували суміжних спеціалістів. Пацієнти, які мали більший відсоток перевищення маси (EWL), вірогідно частіше відвідували спеціалістів із питань харчування, способу життя та психологічних аспектів, ніж пацієнти з меншим відсотком EWL ( $p < 0,001$ ). **Висновки.** Проведення консультацій спеціалістами багатопрофільної команди асоціюється з кращими результатами після бариатричної операції. У пацієнтів, яким такий огляд не проводився, частіше спостерігаються неоптимальні результати. При проведенні таких консультацій слід також зважати на культурні, соціальні, економічні та мотиваційні причини з боку пацієнтів. **Ключові слова:** бариатрична хірургія; консультації спеціалістів; багатопрофільна команда; оцінка факторів

Булдигіна Ю.В.<sup>1</sup>, Соколова Л.К.<sup>1</sup>, Пушкаррьов В.М.<sup>1</sup>, Шляхтич С.Л.<sup>2</sup>, Тронько М.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київський центр ендокринної хірургії, КМКЛ № 3, м. Київ, Україна

## Ефекти вітаміну D при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози: огляд літератури і власні дослідження

**Резюме. Актуальність.** Вітамін D (VD) — універсальний стероїдний гормон, що регулює активність декількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, у тому числі рак та автоімунні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Дослідження показали, що VD може впливати на розвиток і перебіг цих захворювань. Показана участь VD у модуляції осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» як на рівні гіпофіза, так і на рівні ЩЗ. Вплив вітаміну D на автоімунні захворювання, у тому числі автоімунні захворювання ЩЗ, широко досліджується. Більшість існуючих даних підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і більш значною тенденцією до розвитку тиреоїдиту Хашимото, хвороби Грейвса (ХГ) і післяпологового тиреоїдиту і вищими титрами антитіл, пов'язаних із цими захворюваннями. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширеності дефіциту або недостатності VD у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є тяжкі хронічні захворювання. Виникає питання, наскільки надійним є зв'язок між VD та автоімунними захворюваннями ЩЗ (АЗЩЗ). Хоча результати проведених досліджень є дещо суперечливими, переважна більшість даних вказують на зв'язок між дефіцитом VD і підвищеним ризиком розвитку захворювання, вищими титрами антитіл, труднощами в лікуванні. Поліморфізми в генах, пов'язані з функцією і метаболізмом VD, також мають певний вплив на ризик АЗЩЗ. Щодо точного характеру відносин між VD та АЗЩЗ, то вважається, що VD відіграє невелику, але суттєву роль у патогенезі АЗЩЗ. Після розвитку АЗЩЗ його наслідком може бути посилення дефіциту VD. Безпосередньо для клінічної практики є необхідність визначення ефекту добавок VD у профілактиці й лікуванні АЗЩЗ і його оптимального рівня. У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведено дослідження, метою якого було вивчення вмісту VD, а саме 25(OH)D, у 176 пацієнтів із ХГ, ускладненою автоімунною офтальмопатією (АО), і визначення його кореляційних зв'язків з антитиреоїдними антитілами (антитіла до тиреопероксидази (АТПО), антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ рТТГ)). **Матеріали та методи.** Визначення 25(OH)D, ТТГ, АТ рТТГ, АТПО проводилось методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Siemens. Під час дослідження 176 осіб були розподілені на дві групи залежно від наявності АО: перша група — пацієнти з ХГ без АО (62 особи), друга група — пацієнти з ХГ з АО (114 осіб). **Результати.** Серед пацієнтів із ХГ 91,78 % (161 особа) мають недостатній рівень 25(OH)D: субоптимальний рівень зафіксовано у 42 осіб (23,86 %), а дефіцит — у 119 осіб (67,61 %). Вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ і 25(OH)D виявлено в групі хворих із ХГ і АО — з меншим рівнем 25(OH)D корелюють вищі значення АТ рТТГ. Компенсація нестачі 25(OH)D призводить до вірогідного ( $P < 0,05$ ) зменшення рівнів АТ рТТГ та АТПО у пацієнтів із ХГ. **Висновки.** З перехресних досліджень і спостережень доступний великий обсяг даних, що пов'язують вітамін D з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Усе ще існує нагальна потреба у великих багатоцентрових дослідженнях для оцінки впливу добавок вітаміну D на значущі довгострокові клінічні кінцеві точки при АЗЩЗ.

**Ключові слова:** вітамін D; щитоподібна залоза; автоімунні захворювання; імунна система

## Загальна характеристика вітаміну D

Вітамін D (VD) — це стероїдний гормон, що відіграє вирішальну роль у підтриманні кісткового й кальцієвого гомеостазу. Хоча він був відкритий ще в 1922–1923 рр., актуальною темою ендокринологічних досліджень цей вітамін став лише в останні десятиріччя, а нещодавно він привернув особливу увагу у зв'язку з пандемією COVID-19 через кореляцію між гіповітамінозом D і високим ризиком хронічних легеневих захворювань і смерті [1, 2]. Зараз стало ясно, що VD характеризується складним, багатоступеневим метаболізмом і діє як гормон на багато мішеней. Останнім часом були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, але не пов'язані зі скелетом, у тому числі рак та автоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ).

VD — жиророзчинний стероїдний гормон, що надходить з харчового раціону, а також утворюється шляхом синтезу при дії сонячних променів на шкіру, клітинні мембрани якої багаті на кератини. Вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) і вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) виробляються при опроміненні ультрафіолетовим світлом В (UVB) у діапазоні 290–315 нм, яке визначає електроциклічну перебудову кільця в положенні C9–C10, що дає превітамін D<sub>3</sub> (PreD<sub>3</sub>). Після утворення PreD<sub>3</sub> відбувається термічна ізомеризація до вітаміну D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) зі зміщенням водню від C19 до C9 [1, 3, 4]. Ця реакція оборотна, і PreD<sub>3</sub> і VD<sub>3</sub> можуть співіснувати. З еволюційної точки зору те, що утворення VD<sub>3</sub> залежить від UVB, свідчить про давнє походження гормону (щонайменше 1,2 млрд років тому), коли водорості почали виробляти холестерин [5]. Цей процес, імовірно, розвинувся як скавенджер-механізм для захисту від УФ-випромінювання, що поглинається й розсіюється при перебудові подвійних зв'язків [4]. Синтез VD залежить від концентрації 7-дегідрохолестерину (7-DHC, 7-Dehydrocholesterol), яка, у свою чергу, залежить від активності 7-дегідрохолестеринредуктази (DHCR7). Цей фермент каталізує зворотне перетворення 7-DHC у холестерин. DHCR7 — це перша лінія регуляції біосинтезу VD у шкірі, хоча фактична продукція модулюється й іншими факторами, що включають генетичні поліморфізми, вік, географічне розташування й широту, умови опромінення й особливості культури, дозу UVB, особливості одягу й площу поверхні тіла [4].

Альтернативним джерелом VD є харчовий раціон. Тварини й риби містять VD<sub>3</sub>, а гриби містять VD<sub>2</sub>. VD<sub>2</sub> відрізняється від VD<sub>3</sub> метильною групою в положенні C24 і подвійним зв'язком у положенні C22–C23 [1, 4].

VD може зберігатися в жировій тканині або перетворюється у 25-гідроксिवітамін D (25(OH)D) у печінці. VD шляхом двох гідроксилювань перетворюється в активний метаболіт: перше гідроксилювання VD відбувається в печінці, де він метаболізується до 25(OH)D цитохромом P450 2R1 (CYP2R1). 25(OH)D зв'язується з VD-зв'язуючим білком (vitamin D binding protein, DBP) і може надходити в кров у стабільній формі. 25(OH)D-DBP комплекс виводиться з організму із сечею і реабсорбується через мегалін (low density lipoprotein-related protein 2, LRP2) — мультилігандний сміттєвий (scavenger) рецептор у проксимальних каналцях, де комплекс пе-

ретворюється 25-гідроксивітамін-D-1 $\alpha$ -гідроксилазою (CYP27B1) у його активну форму — 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>). Зараз відомо, що й інші тканини мають 1 $\alpha$ -гідроксилазну ферментативну активність [5]. Експресія гена CYP27B1 у нирках опосередковується різними факторами: паратгормон, гіпокальціємія, гіпофосфатемія і кальцитонін активують CYP27B1 і можуть збільшувати рівень 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>. З іншого боку, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> за механізмом зворотного зв'язку і фактор росту фібробластів 23 (FGF23) інгібують CYP27B1 і можуть зменшувати кількість активної форми VD [6]. Зв'язування 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> з рецептором VD (VDR) у ядрах, діючи на респонсивні елементи (VDRE), впливає на транскрипцію багатьох генів, у тому числі генів, що регулюють клітинний цикл і ангиогенез. Нещодавно висунута гіпотеза щодо існування мембранозв'язаних VDR, що опосередковують швидкі негеномні ефекти [7].

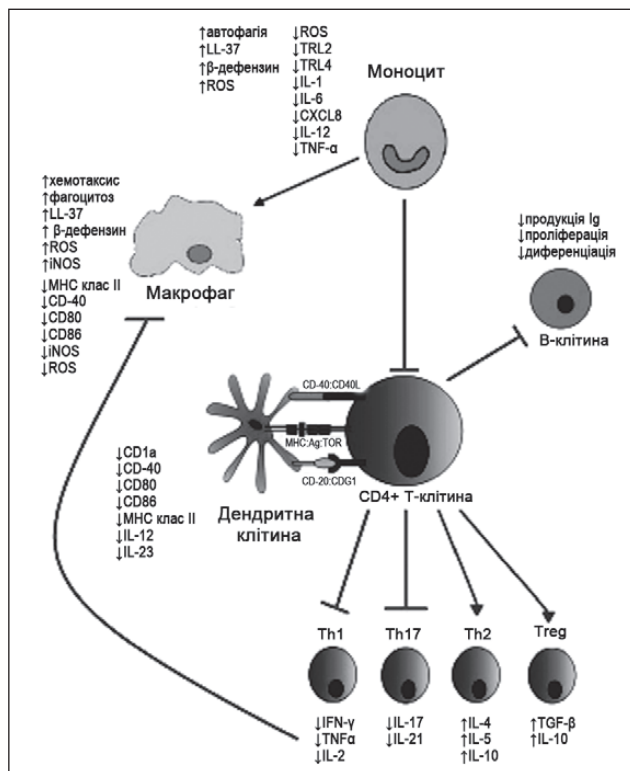
1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> сприяє всмоктуванню дієтального кальцію і фосфору в кишечнику й регулює реабсорбцію кальцію в ниркових каналцях. Оскільки VDR експресуються в різних органах (серце, печінка, кровоносні судини й центральна нервова система), 25-гідроксивітамін-D-1 $\alpha$ -гідроксилаза також експресується в цих тканинах. Вважається, що 25(OH)D є єдиним попередником 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Недавні роботи показали, що 25(OH)D має слабку афінність до VDR і впливає на деякі тканини в автокринній або паракринній системах. Контроль ферментативної активності позаниркової 1 $\alpha$ -гідроксилази відрізняється від регуляції ферменту в клітинах ниркових каналців [1].

Численні фактори впливають на рівень VD в організмі, включно з харчуванням, сонячним світлом, фізичною активністю на свіжому повітрі й кольором шкіри. Однак на сьогодні немає єдиної думки щодо визначення оптимального рівня VD у сироватці крові та його харчових потреб. Наприклад, дефіцитом вважається рівень 25(OH)D нижче за 50 нмоль/л (20 нг/мл), і рекомендовані рівні принаймні вище від 75 нмоль/л (30 нг/мл), а краще від 100 до 150 нмоль/л (40–60 нг/мл), інші рекомендують використовувати значно нижчий показник 12,5 нг/мл для визначення дефіциту VD. Крім того, поріг достатності може бути різним для різних захворювань і станів, що ускладнює встановлення оптимальних контрольних значень [8].

Зараз VD приписують різні ролі: він сприяє розвитку, захисту, сигналіngu й пластичності нервової системи, пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, здійснює захисну дію щодо ендотелію судин і покращує чутливість до інсуліну. Статус VD був запропонований як біомаркер загального стану здоров'я, а гіповітаміноз корелює з наявністю метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, раку, автоімунних захворювань, інфекцій, нервово-м'язових розладів і загальної смертністю [7].

## Імуномодулюючі властивості VD

У результаті вивчення плейотропних ефектів VD з'являється все більше свідчень того, що існує зв'язок між гомеостазом VD і імунними реакціями. Припускають, що автоімунні захворювання, включно з цукровим діабетом



**Рисунок 1. Імуномодулюючі ефекти VD: механізми дії на вроджену й адаптивну імунну систему (за Kumar et al., 2021 [11]). Пояснення в тексті**

(ЩД) 1-го типу, автоімунним тиреоїдитом (АІТ), запальними захворюваннями кишечника, ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком і розсіяним склерозом, можуть бути пов'язані з дисбалансом VD. У цьому контексті VD може відігравати важливу роль у модуляції вродженого й адаптивного імунітету [1, 7, 9].

Імуномодулюючий ефект VD базується головним чином на його впливі на геном, а саме здатності модифікувати транскрипцію генів. Щодо автоімунних захворювань, то найважливішою роллю цього метаболіту є його здатність регулювати всі механізми, пов'язані з адаптивним імунітетом, індукувати імунологічну толерантність, а також протизапальний ефект [10]. VD прискорює дозрівання моноцитів у макрофаги, але одночасно знижує їх здатність презентувати антигени, зменшуючи експресію комплексу поверхневої гістосумісності (МНС II), CD1a, костимулюючих молекул, включно з CD40, CD80 і CD86, і хемотаксичних молекул, таких як CCL4 і CCL19 [11]. Він також гальмує дозрівання дендритних клітин (ДК), що призводить до утворення толерогенних ДК без молекул МНС на поверхні, які, отже, не можуть презентувати антигени [12, 13]. Крім того, лікування вітаміном D також призводить до зменшення продукції IL-12 та IL-23 дендритними клітинами. Порушення презентації антигенів антигенпрезентуючими клітинами призводить до анергії (відсутність реакції) Т-клітин, що інгібує проліферацію В-клітин, їх диференціювання, формування В-клітин пам'яті й вироблення імуноглобулінів, включно з автоантитілами [14]. Крім того, VD, пригнічуючи секрецію

IL-12, сприяє диференціюванню CD4<sup>+</sup> Т-клітин до Th2 і регуляторних Т-клітин (Treg), а також зменшує кількість Th1 і Th17 клітин, що знижує співвідношення Th1/Th2 [15]. VD також впливає на вироблення цитокінів. Він стимулює імунні клітини до вивільнення протизапальних цитокінів, таких як IL-4, IL-10 і TGF- $\beta$ , і одночасно зменшує продукцію прозапальних цитокінів, включно з IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-22, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  [13, 50] (рис. 1).

Імуномодулюючий ефект VD, а саме сприяння індукції імунної толерантності й анергії Т-клітин, пригнічення активності В-клітин і вироблення антитіл, а також зниження запальної реакції, передбачає терапевтичний потенціал VD при автоімунних захворюваннях, включно з ЩД 1-го типу й автоімунними захворюваннями щитоподібної залози. VD, імовірно, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку автоімунних захворювань і полегшує їх перебіг.

Майже всі клітини імунної системи експресують VDR. Клітинні лінії моноцитів можуть навіть виробляти локальний VD. VD відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді щодо елімінації патогенних мікроорганізмів. Після взаємодії VDR з мікроорганізмами відбувається активація декількох антимікробних факторів, таких як кателіцидин, CD14, NOD2 (nucleotide oligomerization domain protein 2) та багатьох інших сигнальних молекул. VDR також присутні у Т-лімфоцитах, де вони діють як інгібітор їх активації. VD пригнічує опосередковане Т-клітинами запалення й посилює дію протизапальних клітин Treg. Отже, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> стимулює вроджену імунну систему, що складається в основному з моноцитів/макрофагів, і здійснює регуляторний вплив на адаптивну імунну систему (головним чином клітини, залежні від Т-хелперів) [1, 16].

## Вітамін D і функція щитоподібної залози

Участь VD у модуляції осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» показана як на рівні гіпофіза, так і на рівні ЩЗ [17, 18]. Попередні дослідження свідчать про наявність VDR у тиреотропних клітинах мишей. Було продемонстровано молекулярну гомологію між VDR і гормонами ЩЗ, а також присутність VDR у фолікулярних клітинах ЩЗ мишей. Інкубація цих клітин з 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> пригнічувала поглинання йоду й ріст клітин [19]. Дослідження сезонності рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) в еутиреоїдних дорослих осіб продемонструвало сильну обернену кореляцію між цим гормоном і 25(OH)D<sub>3</sub>, причому рівні ТТГ найвищі восени й зимою, а рівні 25(OH)D<sub>3</sub> найвищі навесні та влітку [17]. Також виявлено обернену залежність між рівнями VD і значеннями ТТГ з високою поширеністю гіповітамінозу D і гіпокальціємії в пацієнтів з гіпотиреозом. Популяційні дослідження підтвердили ці дані серед молодих людей, а також серед чоловіків середнього й похилого віку з негативними антитиреоїдними антитілами [18]. Показано також, що надлишок йоду асоціюється з дисфункцією ЩЗ лише в осіб з дефіцитом VD [20]. У пацієнтів з АІТ була виявлена позитивна асоціація між рівнями 25(OH)D<sub>3</sub> і співвідношенням  $vT_4/vT_3$ , що зникала

після прийому холекальциферолу. Автори припустили, що знижений коефіцієнт може бути компенсаторною адаптацією до дефіциту VD [21].

## Вітамін D і автоімунні захворювання щитоподібної залози

Останнім десятиріччям широко досліджується вплив VD на автоімунні захворювання взагалі й на АЗЩЗ зокрема. Більшість існуючих даних підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом VD, більшою тенденцією до розвитку АЗЩЗ і вищими титрами антитіл, пов'язаних з ними. Незважаючи на наявність зв'язку між VD та АЗЩЗ, усе ще незрозуміло, чи відображає він патологічний механізм, причинно-наслідковий зв'язок або наслідок автоімунного процесу.

Відомо, що АІТ є полігенним розладом, у розвитку якого відіграють вирішальну роль генетична схильність і фактори навколишнього середовища. Сюди входять гени, специфічні для ЩЗ, імуномодулюючі гени, селен, йод, опромінення, куріння, інфекції та багато інших, ще не визначених факторів [22].

АІТ — найбільш поширене захворювання, його поширеність становить близько 5 %. Автоімунність передбачає утворення автоантігенів і процес, що призводить до порушення автотолерантності [23, 24]. Потенційними автоантігенами в ЩЗ є рецептор тиреотропного гормону (рТТГ), тиреопероксидаза і тиреоглобулін. Автоімунітет до цих антигенів призводить до синтезу антитиреоїдних антитіл (АТ). Антитіла до тиреопероксидази (АТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ) зазвичай асоціюються з АІТ, а АТ рТТГ — із хворобою Грейвса (ХГ) [25]. І ХГ, і АІТ характеризуються лімфоцитарною інфільтрацією паренхіми ЩЗ. При АІТ лімфоцитарний інфільтрат спричиняє руйнування фолікулів, що може призвести до розвитку гіпотиреозу. При ХГ інфільтрація обмежена, що не впливає на цілісність залози, а АТ рТТГ відіграють центральну роль у стимулюванні функції і росту залози.

У тканині ЩЗ рекрутування лімфоцитів Th1 може збільшити синтез інтерферону  $\gamma$  і фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , що стимулюють секрецію CXCL10 клітинами ЩЗ і створюють позитивний зворотний зв'язок, ініціюючи й продовжуючи автоімунний процес. В-клітини, локалізовані у вторинних лімфоїдних фолікулах тканини ЩЗ, спонтанно продукують антитіла, що робить ЩЗ імовірним основним джерелом автоантитіл при АЗЩЗ [23].

АІТ має багатофакторну етіологію, на яку впливають генетичні фактори, такі як поліморфізм рТТГ, Тg, антигенів лейкоцитів людини та інших генів, пов'язаних з імунною відповіддю [25], фактори зовнішнього середовища — радіація, йод, куріння, інфекції, селен, наркотики, стрес і дієтичні звички [23, 25], ендогенні фактори — індекс маси тіла, адипокіни, естрогени, селективна інактивація Х-хромосом, мікрохимеризм, глюкокортикоїди [23] і потенційно — шлунково-кишковий мікробіом [26].

З огляду на імуномодулюючу роль VD його зв'язок з АІТ інтенсивно вивчається останніми роками [7, 18]. Відомо, що VD посилює вроджену імунну відповідь, одночасно пригнічуючи адаптивну імунну систему [1,

9, 22]. Активованій VD (кальцитріол) модулює цитокіновий пул від прозапального до більш толерогенного імунного статусу. Імуномодулюючі властивості VD підвищують можливість його участі в різних автоімунних порушеннях, включно з АІТ.

На сьогодні опубліковано 21 спостережне дослідження, у яких оцінено взаємозв'язок між статусом VD і перебігом автоімунного процесу за оцінкою титрів антитиреоїдних автоантитіл. В одному з них, з когортою 3890 пацієнтів з АІТ, було зафіксовано статистично значущу обернену кореляцію між титрами АТПО і кількістю 25(OH)D у сироватці крові. У іншому дослідженні, з когортою в 4141 учасника, підвищені титри АТПО були більш поширеними в групах з дефіцитом VD порівняно з групами з його достатньою кількістю [20, 22]. Також виявлено, що низький вміст VD пов'язаний зі збільшенням АЗЩЗ у жінок із склерополікістозом яєчників [28]. У метааналізі, що включав 20 різних досліджень, було виявлено, що пацієнти з АЗЩЗ (хвороба Грейвса та АІТ) мали значно нижчий рівень VD у сироватці крові або його дефіцит порівняно зі здоровими особами [29].

Більшість даних щодо VD та АЗЩЗ одержані з перекресних досліджень і, як правило, підтверджують існування асоціації. Є дані про зв'язок між дефіцитом VD ( $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10$  нг/мл) і більш високою частотою АЗЩЗ (переважно АІТ) і наявністю антитіл до ЩЗ. Були виявлені нижчі рівні  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в осіб з АЗЩЗ, при цьому в групі з ХГ реєстрували нижчі рівні, ніж у хворих на тиреоїдит Хашимото (ТХ), і спостерігали обернену кореляцію між рівнями  $25(\text{OH})\text{D}_3$  і титрами антитиреоїдних антитіл. Більш високі рівні  $25(\text{OH})\text{D}_3$  мали слабку кореляцію з нижчими рівнями антитиреоїдних антитіл [18].

Цей зв'язок підтверджується й дослідями на тваринах. Дефіцит VD у мишей викликав стійкий гіпертиреоз після імунізації антитілами до рТТГ. Було продемонстровано, що кальцитріол зменшує синтез антитиреоїдних антитіл разом з послабленням патологічних змін у ЩЗ щурів. Кальцитріол мав синергетичний ефект, коли його додавали до циклоспорину для профілактики експериментального автоімунного тиреоїдиту в мишей СВА [27].

Однак щодо цього питання існують деякі суперечності, що вказують на необхідність проведення подальших досліджень [22, 30, 31]. Існують повідомлення про зменшення рівня АТТГ і ТТГ на фоні прийому VD за відсутності зниження рівня АТПО порівняно з групою плацебо [32]. Дослідження, у якому порівнювали жінок (до менопаузи) і чоловіків з АЗЩЗ, виявило зв'язок рівнів антитиреоїдних антитіл і VD лише в жінок. Автори вказують на можливість взаємодії між VD та естрогенами при розвитку АЗЩЗ. 17- $\beta$ -естрадіол може відігравати захисну роль, пригнічуючи транскрипцію CYP24A1, збільшуючи біосинтез VDR, індукуючи більший зв'язок та інтерналізує D-зв'язуючий білок до Т-клітин і макрофагів [33].

## Вітамін D і хронічний автоімунний тиреоїдит

Існують дані, що підтверджують взаємозв'язок між VD та АІТ. Так, було виявлено нижчий рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  в осіб із ТХ порівняно з контрольними суб'єктами з

тенденцією до більшої поширеності дефіциту в пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з особами з еутиреозом. Дослідження в інших популяціях підтвердили зв'язок між нижчими рівнями 25(OH)D і ризиком розвитку ТХ [18]. Є дані, що підтверджують цю асоціацію в «крайніх» вікових групах. Вища поширеність АЗЩЗ і титрів АТПО при рівні 25(OH)D < 20 нг/мл була виявлена в осіб, старших від 65 років [34]. У дітей із ТХ також було виявлено більшу поширеність дефіциту VD порівняно з контрольною групою [35]. Рівні VD і кальцію були значно нижчими при ТХ і ХГ порівняно зі здоровими особами. Дефіцит VD спостерігався в 76,7 % хворих на ТХ і 70 % хворих на ХГ порівняно з 20,0 % у контролі й негативно корелював з АТТГ та АТПО у групі ТХ [36].

Продемонстрована кореляція між тяжкістю дефіциту 25(OH)D, тривалістю ТХ, об'ємом ЩЗ і титрами антитиреоїдних антитіл. Обернена кореляція між 25(OH)D та АТПО була підтверджена у хворих із нещодавно діагностованим еутиреоїдним ТХ порівняно зі здоровими особами із середнім і тяжким дефіцитом 25(OH)D<sub>3</sub> [18, 37].

### Вітамін D і хвороба Грейвса

Даних про взаємозв'язок між VD і ХГ дещо менше. У кількох дослідженнях повідомлялося про зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові у хворих на ХГ [18, 38–40]. Був встановлений зв'язок між рівнями VD і титрами АТ рТТГ [39]. У результаті двох метааналізів було зроблено висновок про більшу ймовірність дефіциту 25(OH)D в осіб із ХГ [30, 41]. Рівні 25(OH)D у сироватці крові можуть бути важливими щодо ефекту лікування, при цьому нижчі рівні асоціюються з меншою ймовірністю ремісії і вищим рівнем рецидивів [38, 42] при застосуванні антитиреоїдної терапії. Уміст 25(OH)D < 20 нг/мл також був визначений як незалежний фактор ризику терапевтичної недостатності при лікуванні радіоактивним йодом [43]. Також були зареєстровані випадки симптоматичної гіпокальціємії після лікування ХГ — не тільки в результаті хірургічного втручання, але й після застосування радіоїоду й лікування метимазолом. В обох випадках відмічено низький рівень 25(OH)D і високий компенсаторний рівень 1,25(OH)D<sub>2</sub>, а дефіцит VD було визначено як можливу причину гіпокальціємії [44, 45].

### Поліморфізм генів, пов'язаних з вітаміном D та АЗЩЗ

Була висунута гіпотеза про зв'язок між поліморфізмами генів, що беруть участь у функції і метаболізмі VD при АЗЩЗ. На сьогодні найбільш широко вивчаються поліморфізми гена VDR, що знаходиться в хромосомі 12q13.11 і містить 14 екзонів і близько 75 т.п.о. У цьому гені були виявлені кілька однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), деякі з яких були пов'язані з ризиком АЗЩЗ [18, 46]. Описані чотири основні SNP: FokI (rs10735870), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) і TaqI (rs731236) [47]. На сьогодні результати досліджень асоціації поліморфізмів VDR з АЗЩЗ є суперечливими [46, 48], що вказує на необхідність подальших досліджень. Повногеномні дослідження асоціацій (GWAS)

показали, що гени, які кодують DBP і CYP2R1, пов'язані з рівнем VD у циркуляції. Поліморфізм у цих генах може бути пов'язаний із резистентністю до лікування ХГ [49]. У систематичному огляді й метааналізі дійшли висновку, що добавки з VD суттєво знижують рівень АТПО (при лікуванні протягом 6 місяців) та АТ рТТГ без серйозних побічних ефектів [50].

### Ефект добавок VD

Відомо, що добавки з VD сприяють зменшенню рівнів антитиреоїдних антитіл при АЗЩЗ. Ретроспективний аналіз 933 пацієнтів з АІТ виявив більше зниження рівня АТПО у підгрупі з 58 пацієнтів, у яких спостерігалось покращення вихідного недостатнього рівня VD (< 30 нг/мл) порівняно з контрольною групою [51]. Також на ефекти добавок VD при АІТ можуть впливати інші фактори. Так, добавки VD і тестостерону в чоловіків з його дефіцитом асоціюються з більш вираженим зменшенням титрів АТПО/АТТГ і збільшенням секреторної здатності ЩЗ порівняно з чоловіками, які не отримували тестостерон [52]. Також було показано, що добавки селенометіоніну посилюють вплив VD у жінок з АІТ [53]. Добавки можуть також мати профілактичний ефект щодо запобігання розвитку гіпотиреозу. Так, група з 11 017 хворих на АІТ отримувала добавки з VD протягом року до досягнення цільових рівнів 25(OH)D<sub>3</sub> > 40 нг/мл. Було встановлено, що концентрація 25(OH)D<sub>3</sub> 50 нг/мл знижує ризик гіпотиреозу на 30 %, а підвищення рівня 25(OH)D<sub>3</sub> у пацієнтів з гіпотиреозом було пов'язане з покращанням функції ЩЗ [54].

Оцінювали також ефекти добавок VD при ХГ. Встановлено, що добавки можуть затримати початок розвитку рецидиву захворювання [55], а також запобігати розвитку серцево-судинних подій при ХГ на противагу пацієнтам з дефіцитом VD [1, 56].

Вважається, що рівень VD 20 нг/мл є недостатнім для більшості населення. За рекомендаціями ендокринного товариства (Endocrine Society Guidelines) визначено оптимальний рівень 25(OH)D > 30 нг/мл, а значення до 100 нг/мл є безпечними, оскільки вони не викликають гіперкальціємії [18].

Щоденне введення холекальциферолу в кількості 1000 МО/добу протягом одного місяця асоціювалося зі значним зниженням титрів АТПО та АТТГ у когорті з 46 пацієнтів [57]. Також сприятливий вплив добавок VD на титри АТПО було зафіксовано в пацієнтів з АІТ з достатнім рівнем VD. У цьому дослідженні зменшення було більш вираженим для АТПО порівняно з АТТГ [58]. У невеликому дослідженні на еутиреоїдних чоловіках з АІТ, які приймали добавки вітаміну D і селену протягом шести місяців, спостерігали вірогідне зниження титрів антитиреоїдних антитіл [52]. В іншому дослідженні в когорті із 47 еутиреоїдних хворих з АІТ суплементация 4000 МО/добу VD протягом шести місяців була пов'язана зі значним зниженням титру антитіл АТПО та АТТГ, і ефект був більш вираженим у людей, яких лікували селенометіоніном протягом попереднього року, що свідчить про адитивний ефект VD з добавками селену [28, 53].



## Природа взаємозв'язку між рівнем вітаміну D та аутоімунними хворобами ЩЗ

На сьогодні більшість даних свідчить про наявність зв'язку між рівнем VD та АЗЩЗ. Існує кілька можливих тлумачень цієї асоціації. Найбільш частим поясненням є гальмування імунomodуючих ефектів  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  у пацієнтів з його дефіцитом, що сприяє розвитку аутоімунності. Однак отримані дані в основному є результатом перехресних досліджень, що не дозволяють встановити причинно-наслідкові ефекти. Тому важливо оцінити альтернативні моделі. Деякі автори вважають, що взаємозв'язок VD з АЗЩЗ відображає наслідки, а не причину захворювання. Саме АЗЩЗ може призвести до дефіциту VD [18]. Так, виявлено помітне зменшення вмісту  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  та експресії CYP27B1 у щурів з  $\text{T}_3$ -індукованим гіпертиреозом [59]. При АІТ збільшення жирової маси, спричинене гіпотиреозом, також може сприяти дефіциту вітаміну [60]. Спостереження за пацієнтами з довготривалим тиреоїдитом Хашимото виявило позитивну кореляцію між рівнями  $25(\text{OH})\text{D}$ , вільного  $\text{T}_4$  і, всупереч очікуванням,  $\text{Th}17$  і  $\text{TNF-}\alpha$ .

Припускають, що низький рівень вільного  $\text{T}_4$  є предиктором дефіциту  $25(\text{OH})\text{D}$  і що тривала еволюція захворювання й лікування гіпотиреозу пов'язані зі зниженням цитотоксичної імунної відповіді, незалежно від рівня  $25(\text{OH})\text{D}$  [61]. Співіснування АЗЩЗ з іншими аутоімунними хворобами також заслуговує на увагу. Однак можливість того, що дефіцит VD є виключно наслідком аутоімунності, здається малоімовірною. Крім того, у дослідженні, що оцінювало пацієнтів з недостатністю  $25(\text{OH})\text{D}_3$  і ХГ, не було виявлено статистично значущої різниці в значеннях  $25(\text{OH})\text{D}$  на початковому рівні та через 1–2 роки після терапії гіпертиреозу (з досягненням еутиреозу) [62].

Якби низький рівень VD був наслідком АЗЩЗ, то лікування аутоімунного захворювання повинно було б покращувати статус VD, чого не спостерігається. Інша можливість полягає в тому, що нижчі рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  при аутоімунних процесах є результатом патофізіологічного механізму, що бере участь у розвитку захворювання, тобто дисфункція VDR спричинена хронічною інфекцією [60]. Ця дисфункція може призвести до зниження продукування внаслідок активації VDR антимікробних пептидів. Дисфункція VDR також може призвести до зниження експресії 24-гідроксилази з подальшим підвищенням рівнів  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ . Надлишок  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  має здатність витіснити ліганди ядерних рецепторів, таких як рецептор тиреоїдного гормону  $\alpha$ , глюкокортикоїди й андрогени, що може призвести до дисфункції залози [63]. У результаті підвищення рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  зв'язується з рецептором прегнану X та інгібує синтез  $25(\text{OH})\text{D}$  у печінці.

Аналізуючи поточні дані, дійшли висновку, що внесок рівня VD у патогенез АЗЩЗ є вірогідним, оскільки існування асоціації підтверджується більшістю досліджень. Отже, цілком імовірно, що рівні VD, поліморфізми його рецептора [46, 48] і ферменти, що регулюють його метаболізм [49], впливають на його регуляторну здатність, і, отже, він, швидше за все, відіграє певну роль у розвитку й перебігу

АЗЩЗ. Імовірно, що цей внесок залежить від безлічі інших факторів, таких як вік і стать, статеві гормони й мікроелементи. Генетичні, епігенетичні, інші ендогенні й екологічні фактори, які сприяють схильності до АЗЩЗ, також можуть впливати на цю кореляцію, пояснюючи деяку невідповідність результатів, отриманих у різних популяціях [18].

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведено дослідження, метою якого було вивчення вмісту VD, а саме  $25(\text{OH})\text{D}$ , у 176 пацієнтів з ХГ, ускладненою аутоімунною офтальмопатією (АО), і визначення його кореляційних зв'язків з антитиреоїдними антитілами (АТ рТТГ).

## Матеріали та методи

Визначення  $25(\text{OH})\text{D}$  проводилось методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Siemens (одиниця виміру — нмоль/л). Згідно з рекомендаціями з лікування й профілактики дефіциту VD у населення Центральної Європи (2013), рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові, нижчий за 50 нмоль/л, вказує на дефіцит VD і вимагає медикаментозної терапії, рівень 50–75 нмоль/л свідчить про субоптимальний статус VD, рівень 75–125 нмоль/л відображає оптимальний статус VD.

Під час дослідження всі 176 осіб були розподілені на дві групи залежно від наявності АО: перша група — пацієнти з ХГ без АО (62 особи), друга група — пацієнти з ХГ з АО (114 осіб).

## Результати

Дослідження вмісту  $25(\text{OH})\text{D}$  у 176 осіб із ХГ продемонструвало зниження його рівня до  $42,43 \pm 3,64$  нмоль/л (дефіцит) при нижньому квартилі 25,00; верхньому — 56,00; медіані — 39,85. При підрахунку цього показника окремо по групах зафіксовано його зменшення до  $44,97 \pm 2,64$  нмоль/л у групі без АО і до  $41,05 \pm 2,03$  нмоль/л у групі з АО (вірогідної різниці вмісту  $25(\text{OH})\text{D}$  між групами не виявлено). Недостатній рівень VD визначено в 161 пацієнта (91,78 %), при цьому субоптимальний рівень мав місце в 42 осіб (23,86 %), а дефіцит — у 119 осіб (67,61 %). При порівнянні часток пацієнтів з нормальними, субоптимальними значеннями й дефіцитом  $25(\text{OH})\text{D}$  окремо по двох групах були отримані результати, які подані в табл. 1. Як видно з таблиці, нормальний рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  спостерігався у 8,06 % пацієнтів з ХГ без АО і 8,77 % хворих з АО ( $P > 0,05$ ); субоптимальний рівень мав місце у 29,03 % пацієнтів без АО і 21,05 % з АО ( $P > 0,05$ ); дефіцит  $25(\text{OH})\text{D}$  спостерігався в 62,90 % пацієнтів без АО і 70,17 % хворих з АО. Отже, у більшості хворих на ХГ незалежно від наявності АО мав місце дефіцит VD.

Порівняння рівнів ТТГ та АТ рТТГ в обох групах хворих продемонструвало відсутність вірогідної різниці в досліджуваних показниках ( $P > 0,05$ ). Вірогідна різниця спостерігалась тільки в значеннях ТТГ ( $P < 0,02$ ), що було пов'язано з більшою кількістю еутиреоїдних пацієнтів у другій групі хворих (табл. 2).

Рівень АТ рТТГ очікувано був підвищений в обох групах порівняно з референтними значеннями.

Рівень іонізованого кальцію був у межах нормальних значень і не відрізнявся між групами ( $P > 0,05$ ).

Далі проведено аналіз кореляційних зв'язків між АТ рТТГ і 25(ОН)D за параметричним методом Пірсона (табл. 3) і виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ і 25(ОН)D у групі хворих з ХГ і АО — з меншим рівнем 25(ОН)D корелюють вищі значення АТ рТТГ.

Для ліквідації дефіциту чи недостатності вітаміну D<sub>3</sub> усім хворим паралельно з тиреостатичною терапією призначались препарати, що містили 4000 МО VD, з контролем рівня 25(ОН)D, АТПО та АТ рТТГ через 2 і 4 місяці від початку лікування. Після досягнення оптимальних значень дозу препаратів зменшували до підтримуючої — 2000 Од. і продовжували лікування ще 3–4 місяці з моніторингом вмісту 25(ОН)D. Результати застосування препаратів VD подані в табл. 4.

Як видно з табл. 4, при комбінації анти tireoїдних препаратів з препаратами VD його рівень нормалізувався вже через 2 місяці лікування, а вірогідне зниження рівнів АТПО і АТ рТТГ ( $P < 0,05$ ) спостерігалось при контролі через 4 місяці лікування. Варто зазначити, що якщо рівень АТ рТТГ знижується і на фоні анти tireoїдної терапії, то на рівень АТПО тиреостатичні препарати не впливають, на відміну від комбінації останніх з препаратами VD.

Отже, за результатами дослідження:

1. При ХГ 91,78 % (161 особа) пацієнтів мають недостатній рівень 25(ОН)D: субоптимальний рівень зафіксовано в 42 осіб (23,86 %), а дефіцит — у 119 осіб (67,61 %).

2. Вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ і 25(ОН)D виявлено в групі хворих з ХГ і АО — з меншим рівнем 25(ОН)D корелюють вищі значення АТ рТТГ.

**Таблиця 1. Рівень 25(ОН)D у пацієнтів із ХГ залежно від наявності АО**

Рівень 25(ОН)D	ХГ без АО (n = 62)	ХГ і АО (n = 114)	P
Нормальний (75–125 мкг/л), n (%)	5 (8,06)	10 (8,77)	0,90
Субоптимальний (50–75 мкг/л), n (%)	18 (29,03)	24 (21,05)	0,32
Дефіцит (< 50 мкг/л), n (%)	39 (62,90)	80 (70,17)	0,41

**Таблиця 2. Порівняння рівнів ТТГ, ПТГ, АТ рТТГ і 25(ОН)D між групами пацієнтів із ХГ залежно від наявності АО**

Показники	ХГ без АО (n = 62)	ХГ і АО (n = 114)	P
ТТГ, мОд/л	0,56 ± 0,16	1,72 ± 0,40	0,011
АТ рТТГ, МО/мл	9,29 ± 1,27	11,06 ± 1,03	0,290
25(ОН)D, нмоль/л	44,97 ± 2,64	41,05 ± 2,03	0,246
Са іонізований, нмоль/л	1,24 ± 0,01	1,21 ± 0,02	0,098

Примітка: P — вірогідність різниці показників за t-критерієм Стьюдента.

**Таблиця 3. Кореляція показників за критерієм Пірсона (параметричним)**

Показники	АТ рТТГ	ТТГ	25(ОН)D
АТ рТТГ	1,0	-0,17	-0,19*
ТТГ	-0,17	1,0	-0,09
25(ОН)D	-0,19	-0,09	1,0

Примітка: \* —  $p < 0,05$ .

**Таблиця 4. Рівні 25(ОН)D, АТПО, АТ рТТГ і ТТГ у процесі лікування пацієнтів з ХГ препаратами VD**

Термін контролю	25(ОН)D, нмоль/л	АТ рТТГ, МО/л	АТПО, МО/л	ТТГ, млМО/л
До лікування, n = 161	42,43 ± 3,64	10,01 ± 1,94	256,73 ± 17,92	0,0030 ± 0,0001
Через 2 міс., n = 153	69,78 ± 4,12	8,12 ± 0,63	219,47 ± 14,78	0,39 ± 0,04
Через 4 міс., n = 142	91,95 ± 10,16	5,87 ± 0,24	146,31 ± 11,13	0,92 ± 0,13
P1	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки: P1 — різниця показників до лікування і при контролі через 2 місяці; P2 — різниця показників до лікування і при контролі через 4 місяці.

3. Компенсація нестачі 25(OH)D призводить до вірогідного ( $P < 0,05$ ) зменшення рівнів АТ рТТГ та АТПО у пацієнтів із ХГ.

## Висновки

VD — це універсальний стероїдний гормон, що регулює активність декількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, у тому числі рак та автоімунні захворювання щитоподібної залози. Дослідження показали, що VD може впливати на розвиток і перебіг цих захворювань. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширеності дефіциту або недостатності VD у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є тяжкі, хронічні захворювання.

Виникає питання, наскільки надійним є зв'язок між VD та АЗЩЗ. На сьогодні переважна більшість даних вказують на зв'язок між дефіцитом VD і підвищеним ризиком розвитку захворювання, вищими титрами антитіл, труднощами в лікуванні. Поліморфізми в генах, пов'язані з функцією і метаболізмом VD, також мають певний вплив на ризик розвитку АЗЩЗ. Щодо точного характеру взаємодії між VD та АЗЩЗ, то вважається, що VD відіграє певну роль у їх патогенезі. Після розвитку АЗЩЗ його наслідком може бути посилення дефіциту VD. Безпосередньо для клінічної практики є необхідність визначення оптимального рівня VD та ефективності добавок з VD у профілактиці й лікуванні АЗЩЗ.

На закінчення можна сказати, що з перехресних досліджень і спостережень доступний великий обсяг даних, що пов'язують VD з автоімунністю ЩЗ. Але все ще існує нагальна потреба у великих багаточетових дослідженнях для оцінки впливу добавок VD на значущі довгострокові клінічні кінцеві точки при АЗЩЗ.

На фармацевтичному ринку України з'явився новий представник вітаміну D у вигляді лікарського препарату — Декрістол® 20 000 МО, № 20, компанії Mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Препарат показаний для профілактики й лікування клінічно підтвердженого дефіциту VD у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів з дефіцитом VD або високим ризиком нестачі цього вітаміну. З метою профілактики дефіциту VD рекомендується 1 капсула (20 000 МО) на тиждень незалежно від початкового рівня. Упаковки в такому випадку вистачить на 5 місяців. Лікування дефіциту VD передбачає два етапи. Початкове лікування дефіциту включає дві капсули (40 000 МО) на тиждень протягом 6–12 тижнів. На наступному етапі проводиться підтримка його рівня шляхом прийому від 60 000 до 120 000 МО на місяць протягом періоду до 6 міс. Для прикладу: 1 капсула (20 000 МО) на тиждень забезпечить 80 000 МО на місяць. Декрістол® має широкий асортимент доз: крім 20 000 МО, є також 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО.

Поява на ринку препарату Декрістол® 20 000 МО, № 20, з можливістю щотижневого приймання робить його препаратом вибору в лікуванні й профілактиці дефіциту VD.

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

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

**Внесок авторів у роботу над статтею:** Булдигіна Ю.В., Шляхтич С.Л. — власні дані та їх аналіз; Соколова Л.К. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Пушкарєв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

## Список літератури

- Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Tronko N.D. Effects of vitamin D in various pathologies. *Endokrynologia*. 2021. 26(2). 67-85. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.67.
- Aslan M.T., Aslan İ.Ö., Özdemir Ö. Letter to the Editor: Is vitamin D one of the key elements in COVID-19 days? *J. Nutr. Health Aging*. 2020. 24(9). 1038-9. doi: 10.1007/s12603-020-1413-5.
- Тронько Н.Д., Пушкарєв В.М., Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Ковзун Е.И. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. Киев: Медкнига, 2018. 264 с.
- Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Sep 8. 21(18). 6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
- Latic N., Erben R.G. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Sep 4. 21(18). 6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
- Silver J., Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 Nov. 9(11). 641-9. doi: 10.1038/nrneph.2013.147.
- Mele C., Caputo M., Bisceglia A., Samà M.T., Zavattaro M., Aimaretti G. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases. *Nutrients*. 2020 May 16. 12(5). 1444. doi: 10.3390/nu12051444.
- Balla M., Merugu G.P., Konala V.M., Sangani V., Kondakindi H., Pokal M. et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2020 Oct 29. 10(6). 529-36. doi: 10.1080/20009666.2020.1811074.
- Zhao R., Zhang W., Ma C., Zhao Y., Xiong R., Wang H., Chen W., Zheng S.G. Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Front. Immunol.* 2021 Feb 19. 12. 574967. doi: 10.3389/fimmu.2021.574967.
- Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2014 Jan 17. 114(2). 379-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
- Kumar R., Rathi H., Haq A., Wimalawansa S.J., Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2021 Jan 15. 292. 198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235.
- Ferreira G.B., Vanherwegen A.S., Eelen G., Gutiérrez A.C.F., Van Lommel L., Marchal K. et al. Vitamin D3 induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Rep.* 2015 Feb 10. 10(5). 711-25. doi: 10.1016/j.celrep.2015.01.013.
- Zhang X., Zhou M., Guo Y., Song Z., Liu B. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes high glucose-induced M1 macrophage

- switching to M2 via the VDR-PPAR gamma signaling pathway. *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015. 157834. doi: 10.1155/2015/157834.
14. Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus — a narrative review. *Molecules.* 2018 Dec 24. 24(1). 53. doi: 10.3390/molecules24010053.
15. Piantoni S., Andreoli L., Scarsi M., Zanola A., Dall'Ara F., Pizzorni C. et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus.* 2015 Apr. 24(4-5). 490-8. doi: 10.1177/0961203314559090.
16. Singh S.K., Jain R., Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020 Sep-Oct. 14(5). 1033-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.071.
17. Barchetta I., Baroni M., Leonetti F., De Bernardinis M., Bertocchini L., Fontana M. et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults. *Clin. Exp. Med.* 2015 Aug. 15(3). 389-96. doi: 10.1007/s10238-014-0290-9.
18. Vieira I.H., Rodrigues D., Paiva I. Vitamin D and autoimmune thyroid disease—cause, consequence, or a vicious cycle? *Nutrients.* 2020 Sep 11. 12(9). 2791. doi: 10.3390/nu12092791.
19. Muscogiuri G., Tirabassi G., Bizzaro G., Orio F., Paschou S.A., Vryonidou A. et al. Vitamin D and thyroid disease: To Do or not to Do? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015 Mar. 69(3). 291-6. doi: 10.1038/ejcn.2014.265.
20. Kim M., Song E., Oh H.S., Park S., Kwon H., Jeon M.J. et al. Vitamin D deficiency affects thyroid autoimmunity and dysfunction in iodine-replete area: Korea national health and nutrition examination survey. *Endocrine.* 2017 Nov. 58(2). 332-9. doi: 10.1007/s12020-017-1425-z.
21. Vondra K., Bilek R., Matucha P., Salátová M., Vosátková M., Stárka L., Hampl R. Vitamin D supplementation changed relationships, not levels of metabolic-hormonal parameters in autoimmune thyroiditis. *Physiol. Res.* 2017 Sep 26. 66 (Suppl. 3). S409-17. doi: 10.33549/physiolres.933727.
22. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Sep 12. 18(9). 1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
23. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med.* 2012 Dec. 41(12 P 2). e611-25. doi: 10.1016/j.lpm.2012.10.002.
24. Merrill S.J., Minucci S.B. Thyroid autoimmunity: an interplay of factors. *Vitam. Horm.* 2018. 106. 129-45. doi: 10.1016/bs.vh.2017.07.001.
25. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Paediatric thyroidology.* Karger Publishers: Basel, Switzerland, 2014. 26. 139-57. <https://doi.org/10.1159/000363161>.
26. Zhao F., Feng J., Li J., Zhao L., Liu Y., Chen H. et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid.* 2018 Feb. 28(2). 175-186. doi: 10.1089/thy.2017.0395.
27. Dutta D., Sharma M., Aggarwal S., Mohindra R., Bhat-tacharya S., Kalra S. Vitamin D, thyroid autoimmunity and cancer: an interplay of different factors. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2019 Sep-Oct. 23(5). 507-13. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_526\_19.
28. Muscogiuri G., Palomba S., Caggiano M., Tafuri D., Co-lao A., Orio F. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2016 Aug. 53(2). 538-42. doi: 10.1007/s12020-015-0745-0.
29. Wang J., Lv S., Chen G., Gao C., He J., Zhong H., Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015 Apr 3. 7(4). 2485-98. doi: 10.3390/nu7042485.
30. Effraimidis G., Badenhop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* 2012 Jul. 167(1). 43-8. doi: 10.1530/EJE-12-0048.
31. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015 May. 14(5). 363-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.008.
32. Chahardoli R., Saboor-Yaraghi A.A., Amouzegar A., Khalili D., Vakili A.Z., Azizi F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm. Metab. Res.* 2019 May. 51(5). 296-301. doi: 10.1055/a-0856-1044.
33. Kaminsky O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018 Dec. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
34. Komisarenko Y.I., Bobryk M.I. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018. 9. 600. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
35. Поворознюк В.В., Паньків І.В. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D зі зниженою функцією щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія.* 2014. 12-16. doi: 10.24026/1818-1384.3-4(48).2014.75353.
36. Pankiv I. Impact of cholecalciferol supplementation on thyroid peroxidase antibody titers in patients with hypothyroidism. *Osteoporosis International.* 2017. 38 (Suppl. 1). 628-629.
37. Goswami R., Marwaha R.K., Gupta N., Tandon N., Sreenivas V., Tomar N. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br. J. Nutr.* 2009 Aug. 102(3). 382-6. doi: 10.1017/S0007114509220824.
38. Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N., Miyashita K., Takahara M., Sakamoto F. et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine.* 2012 Dec. 42(3). 739-41. doi: 10.1007/s12020-012-9679-y.
39. Zhang H., Liang L., Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves's disease. *Endocr. Pract.* 2015 Mar. 21(3). 258-63. doi: 10.4158/EP14191.OR.
40. Mangaraj S., Choudhury A.K., Swain B.M., Sarangi P.K., Mohanty B.K., Baliarsinha A.K. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease — A cross-sectional observational study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2019 Jan-Feb. 23(1). 35-9. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_183\_18.
41. Xu M.Y., Cao B., Yin J., Wang D.F., Chen K.L., Lu Q.B. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients.* 2015 May 21. 7(5). 3813-27. doi: 10.3390/nu7053813.
42. Ahn H.Y., Chung Y.J., Cho B.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug. 96(31). e7700. doi: 10.1097/MD.00000000000007700.
43. Li X., Wang G., Lu Z., Chen M., Tan J., Fang X. Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2015 Jul. 38(7). 753-9. doi: 10.1007/s40618-015-0252-4.
44. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of chole-

calciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. Doi 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

45. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 22 Dec 2018 [cited 4 Nov 2020]. 25(4). 377-81. <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>.

46. Gao X.R., Yu Y.G. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int. J. Endocrinol.* 2018 Mar 22. 2018. 2846943. doi: 10.1155/2018/2846943.

47. Giovinazzo S., Vicchio T.M., Certo R., Alibrandi A., Palmieri O., Campenni A. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2017 Feb. 55(2). 599-606. doi: 10.1007/s12020-016-0942-5.

48. Veneti S., Anagnostis P., Adamidou F., Artzouchaltzi A.M., Boboridis K., Kita M. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Aug. 65(2). 244-251. doi: 10.1007/s12020-019-01902-3.

49. Inoue N., Watanabe M., Ishido N., Katsumata Y., Kagawa T., Hidaka Y., Iwatani Y. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2014 Nov. 178(2). 262-9. doi: 10.1111/cei.12420.

50. Wang S., Wu Y., Zuo Z., Zhao Y., Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Mar. 59(3). 499-505. doi: 10.1007/s12020-018-1532-5.

51. Koehler V.F., Filmann N., Mann W.A. Vitamin D Status and Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2019 Dec. 51(12). 792-797. doi: 10.1055/a-1023-4181.

52. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and testosterone deficiency. *Pharmacol. Rep.* 2019 Oct. 71(5). 798-803. doi: 10.1016/j.pharep.2019.04.010.

53. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status. *Pharmacol. Rep.* 2019 Apr. 71(2). 367-373. doi: 10.1016/j.pharep.2018.12.006.

54. Mirhosseini N., Brunel L., Muscogiuri G., Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated

with improved thyroid function—observations from a community-based program. *Endocrine*. 2017 Dec. 58(3). 563-573. doi: 10.1007/s12020-017-1450-y.

55. Cho Y.Y., Chung Y.J. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci Rep.* 2020 Jan 8. 10(1). 16. doi: 10.1038/s41598-019-55107-9.

56. Grove-Laugesen D., Malmstroem S., Ebbelohj E., Riis A.L., Watt T., Hansen K.W., Rejnmark L. Effect of 9 months of vitamin D supplementation on arterial stiffness and blood pressure in Graves' disease: a randomized clinical trial. *Endocrine*. 2019 Nov. 66(2). 386-97. doi: 10.1007/s12020-019-01997-8.

57. Simsek Y., Cakır I., Yemis M., Dizdar O.S., Baspinar O., Gokay F. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J. Res. Med. Sci.* 2016 Oct 18. 21. 85. doi: 10.4103/1735-1995.192501.

58. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and normal vitamin D Status. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2017 Apr. 125(4). 229-33. doi: 10.1055/s-0042-123038.

59. Kozai M., Yamamoto H., Ishiguro M., Harada N., Masuda M., Kagawa T. et al. Thyroid hormones decrease plasma 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D levels through transcriptional repression of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene (CYP27B1). *Endocrinology*. 2013 Feb. 154(2). 609-22. doi: 10.1210/en.2012-1647.

60. Hu S., Rayman M.P. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2017 May. 27(5). 597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.

61. Botelho I.M.B., Moura Neto A., Silva C.A., Tambascia M.A., Alegre S.M., Zantut-Wittmann D.E. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr. J.* 2018 Oct 29. 65(10). 1029-37. doi: 10.1507/endo-cj.EJ18-0166.

62. Jyotsna V.P., Sahoo A., Ksh S.A., Sreenivas V., Gupta N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *Indian J. Med. Res.* 2012. 135(1). 36-41. doi: 10.4103/0971-5916.93422.

63. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009 Sep. 1173. 252-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04672.x.

Отримано/Received 29.07.2021

Рецензовано/Revised 10.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2021 ■

#### Information about authors

Yu.V. Buldygina, PhD, Leading Research Fellow at the Department of common endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarlenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@cloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-9219-2737>

L.K. Sokolova, MD, Senior Research Fellow, Head of the Department of diabetology, State Institution "V.P. Komisarlenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Volodymyr Pushkarev, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head Research Fellow at the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarlenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

S. Shlyakhtich, PhD, Director of the Kyiv City Center of Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine; e-mail: shlyakhtychserg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7784-8320>

Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, Director of the SI "V.P. Komisarlenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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

**Information about funding.** The article is prepared within budgetary funding of NAMS under the plan of research investigations in SI "V.P. Komisarlenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine".

**Authors' contribution.** Buldygina Yu.V., Shlyakhtych S.L. — own data and analysis; L.K. Sokolova — analysis of literature resources and writing the article; M.D. Tronko — idea and consultation while previewing the article; V.M. Pushkarev — analysis of literature resources and writing the article.

Yu.V. Buldygina<sup>1</sup>, L.K. Sokolova<sup>1</sup>, V.M. Pushkarev<sup>1</sup>, S.L. Shlyakhtych<sup>2</sup>, M.D. Tronko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Center of Endocrine Surgery of KCCH 3, Kyiv, Ukraine

### Effects of vitamin D in thyroid autoimmune pathologies: literature review and own data

**Abstract. Background.** Vitamin D (VD) is a versatile steroid hormone that regulates the activity of several thousand genes. Over the past decades, numerous diseases associated with VD deficiency have been reported, including cancer and autoimmune thyroid disorders. Researches revealed that VD can influence the development and course of these diseases. The VD participation in modulation of the hypothalamus-pituitary-thyroid gland axis, both at the level of the pituitary gland and at that of the thyroid, has been shown. The effect of VD on autoimmune diseases, including thyroid autoimmune diseases, is widely studied. Most of the existing data support the relationship between VD deficiency and a greater tendency to develop and higher antibody titers associated with Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease (GD) and postpartum thyroiditis. An important fact is that epidemiological studies have demonstrated a high prevalence of VD deficiency or insufficiency throughout the world. VD insufficiency is a potent dietary trigger that results in severe, chronic diseases. The question arises how reliable is the relationship between VD and autoimmune thyroid diseases (AITD). Although the results of the studies performed are somewhat contradictory, the vast majority of data indicates a link between VD deficiency and an increased risk of developing the disease, high antibody titers, and difficulties in treatment. Genetic polymorphisms associated with VD function and metabolism also have some influence on the risk of ATD. With regard to the precise nature of the relationship between VD and AITD, it is believed that VD plays a small but significant role in the AITD pathogenesis. After the AITD development, its consequence may be an increase in VD deficiency. It is the need to determine the effect of VD supplementation in the prevention and treatment of AITD and its optimal level directly for clinical practice. It is necessary for clinical prac-

tice to determine the effect of VD supplements in the prevention and treatment of AITD and its optimal level. A study, the purpose of which was to study the content of VD, namely 25(OH)D in 176 patients with GD complicated by autoimmune ophthalmopathy (AO) and to identify a correlation relationship with antithyroid antibodies (TPO, TSHR-Ab) was carried out at the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». **Materials and methods.** The levels of 25(OH)D, TSH, TSHR-Ab, TPO were determined by enzyme immunoassay using standard kits from Siemens firm. During the study, 176 patients were divided into two groups, depending on the presence of AO: the first group consisted of patients with GD without AO (62 people), the second group included patients with GD and AO (114 people). **Results.** In GD, 91.78 % of patients (161 people) have an insufficient level of 25(OH)D content: a suboptimal level was recorded in 42 patients (23.86 %), and a deficit — in 119 patients (67.61 %). A significant negative correlation relationship was revealed between TSHR-Ab and 25(OH)D in the group of patients with GD and AO — with a lower level of 25(OH)D, the higher values of TSHR-Ab correlate. Compensation of the 25(OH)D deficiency leads to a significant ( $P < 0.05$ ) decrease in the levels of TSHR-Ab and TPO in patients with GD. Besides, there is a large body of literature available linking vitamin D to thyroid autoimmunity as a result of cross-sectional studies and observations. **Conclusions.** Thus, there is still an urgent need for large multicenter studies to evaluate the effect of vitamin D supplementation on meaningful long-term clinical endpoints in AITD.

**Keywords:** vitamin D; thyroid gland; autoimmune diseases; immune system

UDC 616.379-008.64:616.12:616.98

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241519>

V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, S.A. Cherviakova, Yu.B. Belchina, M.V. Bigun, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

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

## Effects of COVID-19 and diabetes mellitus on apolipoprotein A1 level in the blood plasma of patients

**Abstract. Background.** Increased level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and apolipoprotein A1 (ApoA1) in plasma is associated with a reduced risk of developing cardiovascular diseases. In addition to its potential cardioprotective function, HDL and ApoA1, the main HDL apolipoprotein, also have antidiabetic properties. The aim of the study was to determine the level of ApoA1 in the blood of patients ( $n = 81$ ) with diabetes mellitus and COVID-19. **Materials and methods.** ApoA1 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay kits (Elabscience, USA). The measurements were performed at an optical density of 450 nm. **Results.** ApoA1 level in the blood of patients with diabetes and especially with COVID-19 was significantly lower than in healthy people. The study of the dependence of plasma ApoA1 content on the level of Hb1Ac, the gender and the type of diabetes showed that in blood of patients with type 2 diabetes the amount of ApoA1 is lower than in those with type 1 diabetes, and with an increase in the level of Hb1Ac the amount of ApoA1 decreases. There was also significant gender difference. With an increase in the body mass index, the content of ApoA1 in blood plasma decreases below normal — 0.9 g/L, and at body mass index  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , the amount of ApoA1 is significantly higher than the average lipoprotein level in diabetic patients. In individuals with newly diagnosed diabetes, the level of ApoA1 is significantly higher, and in patients with more than 10 years of illness, it is below average and below normal. Biguanide treatment, either in combination with other drugs (mainly insulin) or as monotherapy, does not significantly affect the level of ApoA1 compared to the entire group average. In patients treated with sulfonylurea, the level of ApoA1 is significantly lower than the average level for the group and the norm. A significant positive effect on the amount of ApoA1 in plasma was observed in people treated with a combination of drugs with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, insulin and especially dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. However, insulin monotherapy did not significantly affect the ApoA1 content. Possible mechanisms of ApoA1 decrease in COVID-19 and diabetes are discussed. **Conclusions.** Thus, the level of ApoA1 may be one of the promising markers of severe COVID-19.

**Keywords:** apolipoprotein A1; COVID-19; diabetes mellitus; cardiovascular diseases; hypoglycemic agents

### Introduction

Apolipoprotein A1 (ApoA1), the main protein component of high-density lipoproteins (HDL), is a 243 amino acid polypeptide with an apparent molecular weight of 28 kDa. Circulating HDL particles contain single or multiple copies of ApoA1 [1]. ApoA1 is synthesized predominantly in the liver and small intestine [2]. Besides its role in HDL structure, ApoA1 is also criti-

cal for HDL functionality. ApoA1 in lipid-free form and in the nascent lipid-poor form — pre $\beta$ 1-HDL (consists mainly of ApoA1 and phospholipids with the molecular weight of 60–70 kDa) promotes efflux of cholesterol via the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) from macrophage foam cells and thus initiates the reverse cholesterol transport pathway from these cells, which is followed by facilitated hepatic uptake and ulti-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Пушкарєв Володимир Михайлович, д.біол.н., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; контактний тел.: +38(067)2303520.

For correspondence: Volodymyr Pushkarev, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head Research Fellow at the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; contact phone: +38(067)2303520.

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

mately excretion of the macrophage-derived cholesterol by the gut [1, 3]. Lipid-poor ApoA1 particles are abundant in interstitial fluids, where they can accept excess cholesterol from cholesterol-loaded cells. Recent data suggest that, by regulating cellular cholesterol homeostasis, HDL and ApoA1 can also regulate inflammatory responses in endothelial cells and other types of cells that have been activated by proinflammatory stimuli in the arterial intima [3, 4]. It has been found that increased levels of HDL-cholesterol (HDL-C) and ApoA1 in plasma are associated with a reduced risk of developing cardiovascular disease (CVD). In addition to its potential cardioprotective function, HDL and ApoA1 also have antidiabetic properties. Increases in plasma HDL and ApoA1 levels improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus by enhancing pancreatic  $\beta$ -cell function and improving insulin sensitivity, suggesting that interventions, which raise HDL levels, may be beneficial in diabetes-associated CVD [5, 6]. ApoA1 also stimulates glucose uptake *in vivo* into skeletal and cardiac muscles [7]. The ApoB/ApoA1 ratio has been found to be associated with type 2 diabetes and has been proposed as a novel biomarker for its prediction [8]. Meta-analysis also shows that decreased ApoA1 and increased ApoB levels, as well as the ApoB/A1 ratio, are risk factors for a first ischemic stroke [9].

Several clinical trials using HDL/ApoA1 infusion therapy have shown encouraging results. The use of gene transfer is an alternative way to exploit beneficial cardiovascular effects of HDL/ApoA1 in addition to HDL infusion therapy [10].

## Materials and methods

The study was conducted at the Diabetology department of the Institute. The study protocol was approved by the Institute's ethics committee (protocol 2, 15.02.2021). All patients signed informed consent to conduct further diagnostic and research study.

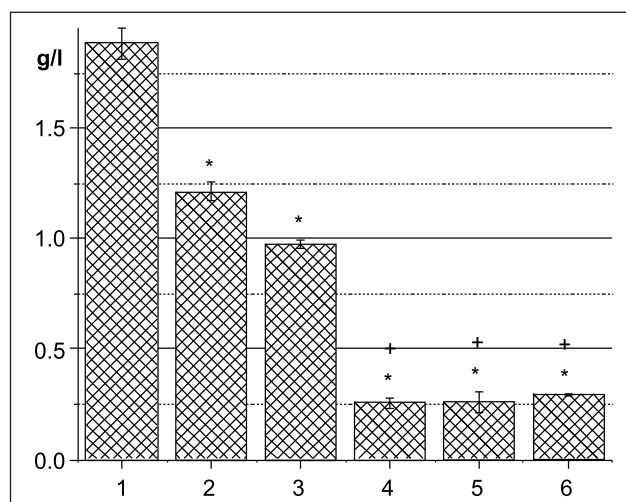
Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA vacutainer tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 min after blood sampling. The samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. ApoA1 was determined ( $n = 81$ ) using enzyme-linked immunosorbent assay kit (Elabscience, USA). The measurement was carried out at an optical density of 450 nm on the immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

Glycated hemoglobin was determined using one HbA1c FS kit (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany). The measurement was carried out at an optical density of 660 nm.

Statistical analysis and data presentation were performed using Origin 7.0 software. The results of the study are presented as  $M \pm m$ . To compare the data groups, Student's t-test was used. Values of  $P \leq 0.05$  were considered significant.

## Results

The blood plasma of 60 type 2 diabetes patients and 21 patients (13 women and 8 men) with diabetes and COVID-19 was used. As a control, we used the blood



**Figure 1. Plasma ApoA1 level in patients with diabetes and COVID-19: 1 — controls ( $n = 7$ ); 2 — individuals with diabetes mellitus ( $n = 60$ ); 3 — people with diabetes after recovery from COVID-19 ( $n = 8$ ); 4 — patients with diabetes and COVID-19 ( $n = 16$ ); 5 — individuals with COVID-19 ( $n = 5$ ); 6 — people with COVID-19 and CVD ( $n = 5$ )**

**Notes:** \* — differences from controls are significant,  $P < 0.0001$ ; + — differences from group 2 and 3 are significant,  $P < 0.0001$ ; differences between groups 2 and 3 are significant,  $P < 0.05$ .

of healthy people ( $n = 7$ ) without concomitant diseases, of representative age. The level of HbA1c in diabetic patients was  $9.62 \pm 0.27\%$ ; body mass index (BMI) —  $30.69 \pm 1.06 \text{ kg/m}^2$ .

As seen in Fig. 1, the average level of ApoA1 in the blood of healthy people is 1.88 g/l, which is close to the upper normal range (2.02–2.25 g/l). In diabetic patients, this indicator is significantly lower — 1.21 g/l, closer to the lower limit of the norm (1.04–1.08 g/l), and in diabetic patients after recovery from COVID-19, it is lower than the norm (Fig. 1, col. 2, 3). In patients with diabetes and COVID-19, the content of ApoA1 in the blood is approximately 0.25 g/l, which is more than 4 times lower than normal values. Interestingly, there are no differences between people with COVID-19 and diabetes, COVID-19 and CVD and patients with only COVID-19 (Fig. 1). In the blood of some individuals with COVID-19, the level of ApoA1 decreased to almost zero values — 0.09 g/l. The fact that the level of ApoA1 in the blood does not decrease in patients with COVID-19 and diabetes compared to those without diabetes indicates that COVID-19 creates significantly more powerful factors affecting the content of ApoA1, and such a decrease reaches a lower limit. It should be noted that after recovery from COVID-19, the level of ApoA1 restores, although it remains below the level in diabetic patients (Fig. 1, col. 2, 3).

One of the important indicators in diabetes is the level of HbA1c. The study of the dependence of plasma ApoA1 content on the level of HbA1c, the gender of patients and the type of diabetes showed that in type 2 diabetes the amount of ApoA1 is lower than in type 1,

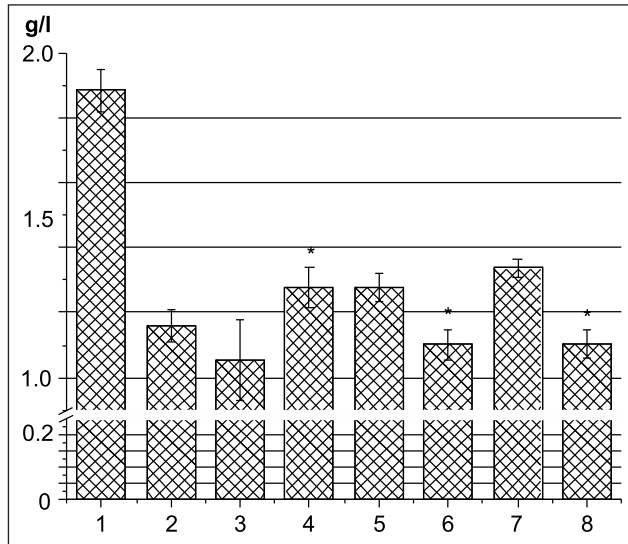


and with an increase in the level of HbA1c the amount of ApoA1 decreases. Gender differences were also significant (Fig. 2).

Body mass index is also an important indicator in diabetes. Fig. 3 shows that with an increase in BMI, the content of ApoA1 in blood plasma decreases below normal — 0.9 g/L, and at BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>,

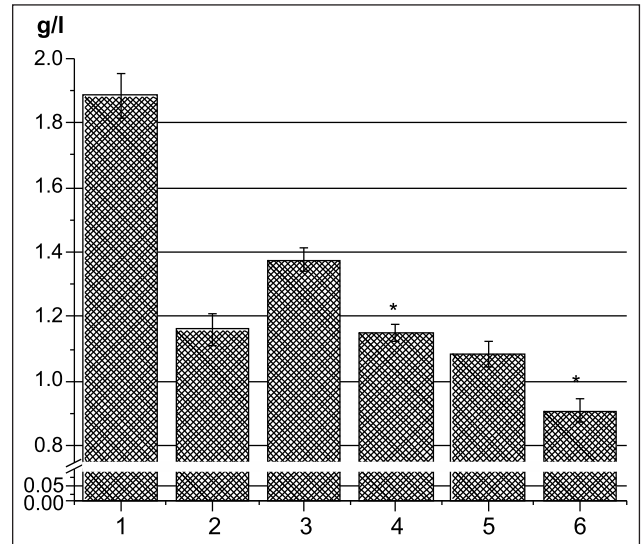
the amount of ApoA1 is significantly higher than the average lipoprotein level in diabetic patients (Fig. 3, col. 2, 3).

The duration of the disease also affects the content of ApoA1 in the blood plasma (Fig. 4). In patients with newly diagnosed diabetes, the level of ApoA1 is significantly higher, and in those with more than 10



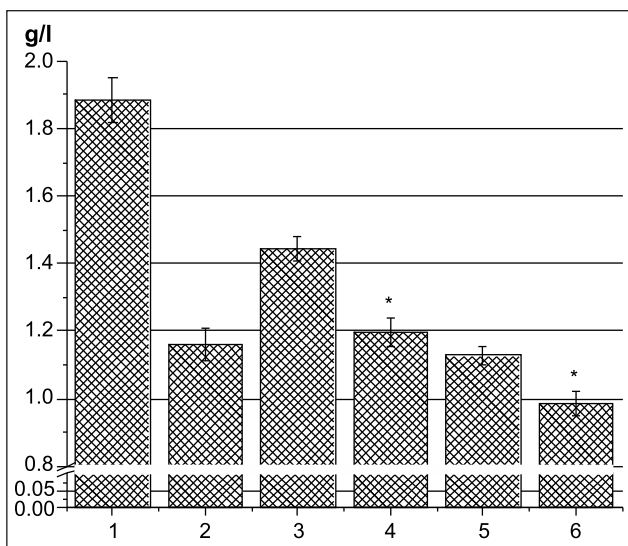
**Figure 2. Effects of gender, type of diabetes and Hb1Ac level in diabetic patients on ApoA1 plasma concentration: 1 — controls; 2 — average ApoA1 level in the blood of diabetic patients; 3 — women; 4 — men; 5 — type 1 diabetes; 6 — type 2 diabetes; 7 — Hb1Ac < 8 %; 8 — Hb1Ac > 8 %**

Note: \* — differences between groups 3 and 4, 5 and 6, and 7 and 8 are significant, P < 0.05.



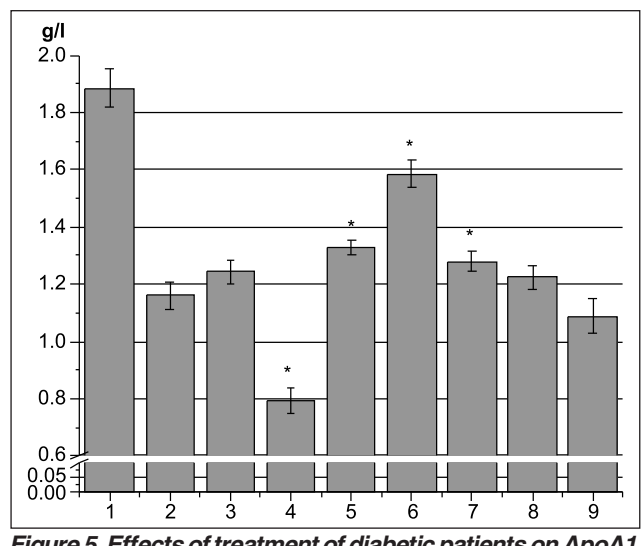
**Figure 3. Effects of BMI in diabetic patients on ApoA1 plasma concentration: 1 — controls; 2 — average level of ApoA1 in the blood of diabetic patients; 3 — BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>; 4 — BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>; 5 — BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; 6 — BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>**

Note: \* — differences between this group and the previous are significant, P < 0.05.



**Figure 4. Effects of diabetes duration on ApoA1 plasma concentration: 1 — controls; 2 — average level of ApoA1 in the blood of diabetic patients; 3 — newly diagnosed (0 years); 4 — less than 5 years; 5 — 5–10 years; 6 — over 10 years**

Note: \* — differences between this group and the previous are significant, P < 0.05.



**Figure 5. Effects of treatment of diabetic patients on ApoA1 plasma concentration: 1 — controls; 2 — average level of ApoA1 in the blood of diabetic patients (n = 60); 3 — combination with biguanides; 4 — combination with sulfonylurea; 5 — combination with iSGLT2; 6 — combination with DPP-4 inhibitors; 7 — combination with insulin; 8 — insulin monotherapy; 9 — monotherapy with biguanides**

Note: \* — differences between this group and average level of ApoA1 are significant, P < 0.05.

years of illness, it is below average and below normal (col. 2, 3, 6).

The association of diabetes duration and glycemic control (by HbA1c level) with the risks of CVD and all-cause mortality was firmly established. Both longer diabetes duration and poorer glycemic control were associated with elevated risks of CVD and mortality.

The ApoA1 level is influenced by the treatment method (Fig. 5). Biguanide treatment, either in combination with other drugs (mainly insulin) or as monotherapy, does not significantly affect the level of ApoA1 compared to the group average (col. 2, 3, 9). In patients treated with sulfonylurea, the level of ApoA1 is significantly lower than the average level for the entire group and the norm (col. 4). A significant positive effect on the amount of ApoA1 in plasma was observed in patients treated with a combination of drugs with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and insulin (col. 5–7). However, insulin monotherapy did not significantly affect the ApoA1 content (col. 8).

## Discussion

In patients with insulin resistance and type 2 diabetes, plasma lipid and lipoprotein abnormalities are common [11]. A decrease in the ApoA1 blood level of diabetic patients and an increase in the CVD risk were noted in many studies [12–14]. The association of serum HDL-C and ApoA1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection is established [15]. ApoA1 was identified as the protein complex seed, and amyloid beta A4 protein, epidermal growth factor, and complement C3 were the main bottlenecks in the network. ApoA1 carries anti-inflammatory properties that could assist in the regulation of the immune response. The obtained data indicate that upregulation of C3 and downregulation of ApoA1 in urine affect respiratory rigidity and thus the severity of COVID-19 [16]. Moreover, dysregulation of amyloid beta A4 protein and ApoA1 may contribute to the possible side effects of COVID-19 on the nervous system [17].

Lipid profiles were significantly affected by COVID-19 with decreased total cholesterol, HDL-C and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and increased triglyceride concentration compared to control subjects. Plasma ApoA1 was decreased by 55 % in patients versus controls [18]. COVID-19-induced hypolipidemia positively correlated with the severity of disease [19]. Decreased ApoA1 levels in COVID-19 patients suggest decreased synthesis by the liver and/or its replacement by serum amyloid A in HDL [18]. A decrease in ApoA1 was also associated with the pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in terms of pulmonary fibrosis and mast cell chymase attenuated the protective effect of ApoA1 against pulmonary fibrosis. These results suggest that chymase produced by mast cells may play an important role in the degradation of ApoA1 [2, 20]. In addition, carboxypeptidase A and matrix metalloproteinases 3 and 14 can be involved in the degradation of ApoA1

[20, 21]. Inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor and interleukin 1 $\beta$ , which are secreted in large quantities during COVID-19 infection, suppress the production of ApoA1 from hepatocytes and increase the expression of serum amyloid A, which becomes the major protein component of HDL in this context [10]. Finally, the regulation of ApoA1 expression can occur at the transcriptional level [22].

HbA1c was found to have significant positive correlation with total cholesterol, LDL-C, and triglyceride and significant negative correlation with HDL-C and HDL/LDL ratio [23]. Subjects with HbA1c-defined prediabetes and type 2 diabetes, respectively, are characterized by abnormalities in lipid profile — lower ApoA1 and HDL cholesterol levels [24].

It was shown that larger BMI, higher glucose levels, and lower content of ApoA1 are significantly and independently associated with newly diagnosed type 2 diabetes. Lower ApoA1 improved the risk prediction of new newly diagnosed 2 diabetes when it was added to the existing risk models [25]. Also, obesity, especially central obesity, contributes more to increasing ApoB/ApoA1 ratio than increased blood pressure, and other indices in women with polycystic ovary syndrome aged 20–38 years [26]. Obesity is associated with a state of chronic inflammation and increased cardiometabolic disease risk. All biomarkers were significantly associated with BMI: ApoA1, HDL-C, and 25(OH)D were inversely associated with BMI [27].

Clinicians should consider not only glycemic control but also diabetes duration in CVD risk assessments for participants with diabetes [28].

A significant decrease in the level of ApoA1 compared to its average content in diabetic patients after combined treatment with sulfonylurea is of particular interest. Some studies suggest that sulfonylureas may affect cardiac function and also may be associated with poorer outcomes after myocardial infarction [29]. Increased mortality from cardiovascular disease in diabetic patients taking tolbutamide was reported in the past decades. In the Mayo Clinic, in 185 consecutive diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention after myocardial infarction, the odds ratio for death was 2.77 for those treated with a sulfonylurea at the time of the myocardial infarction [29, 30]. Besides, high dose (500  $\mu$ M) of glibenclamide inhibited ABCA1 function and ApoA1-mediated cholesterol efflux, and attenuated ABCA1 expression [31] that can lead to the accumulation of cholesterol in macrophages of atherosclerotic plaques. A decrease in the level of ApoA1 may be a reflection of the negative processes taking place during the treatment with sulfonylurea.

On the contrary, combination of drugs with iSGLT2 and DPP-4 inhibitors caused a small but significant increase in the level of ApoA1, which is consistent with their positive effect on cardiovascular function in diabetes [32, 33]. Moreover, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, DPP-4 inhibitors and iSGLT2 can improve diabetic dyslipidemia [34].

Biguanide treatment, either in combination with other drugs (mainly insulin) or as monotherapy, does not significantly affect the level of ApoA1. The combined treatment with insulin and other drugs had a small positive effect on the level of ApoA1. It is known that hyperinsulinemia is an atherogenic factor [35], but treatment with insulin in combination with DPP-4 and iSGLT2 may lead to an increase in the plasma amount of ApoA1. The positive effect of metformin and especially the combination of metformin and insulin on the cardiovascular system may be explained by a decrease in endothelin-1 and NT-proBNP concentrations and by an increase in glucagon-like peptide-1 [36, 37].

## Conclusions

ApoA1 level in the blood of patients with diabetes and especially with COVID-19 was significantly lower than in the blood of healthy people. The content of ApoA1 may be one of the promising markers of severe COVID-19.

The study of the dependence of the ApoA1 plasma content on the Hb1Ac level, the patients' gender and the type of diabetes showed that in blood of individuals with type 2 diabetes, the ApoA1 amount is lower than in those with type 1 diabetes, and with an increase in the level of Hb1Ac the amount of ApoA1 decreases. There was also significant gender difference.

With an increase in BMI, the ApoA1 content in blood plasma decreases below normal — 0.9 g/l, and at BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, the amount of ApoA1 is significantly higher than the average lipoprotein level in diabetic patients.

In patients with newly diagnosed diabetes, the level of ApoA1 is significantly higher, and in people with more than 10 years of illness, it is below average and below normal.

Biguanide treatment, either in combination with other drugs (mainly insulin) or as monotherapy, does not significantly affect the level of ApoA1 compared to the entire group average. In patients treated with sulfonylurea, the level of ApoA1 is significantly lower than the average level for the group and the norm. A significant positive effect on the amount of ApoA1 in plasma was observed in patients treated with a combination of drugs with iSGLT2, insulin and especially DPP-4 inhibitors. However, insulin monotherapy did not significantly affect the ApoA1 content.

Possible mechanisms of ApoA1 decrease in COVID-19 and diabetes are discussed.

## References

1. Lund-Katz S., Phillips M.C. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell. Biochem.* 2010. 51. 183-227. doi: 10.1007/978-90-481-8622-8\_7.
2. Inoue Y., Okamoto T., Honda T. et al. Disruption in the balance between apolipoprotein A-I and mast cell chymase in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Immun. Inflamm. Dis.* 2020. 8(4). 659-671. doi: 10.1002/iid.3.355.
3. Kareinen I., Baumann M., Nguyen S.D. et al. Chymase released from hypoxia-activated cardiac mast cells cleaves hu-

man apoA-I at Tyr192 and compromises its cardioprotective activity. *J. Lipid Res.* 2018. 59(6). 945-957. doi: 10.1194/jlr.M077503.

4. Mineo C., Shaul P.W. Regulation of signal transduction by HDL. *J. Lipid Res.* 2013. 54(9). 2315-24. doi: 10.1194/jlr.R039479.
5. Rye K.A., Barter P.J., Cochran B.J. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016. 27(1). 8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.
6. Di Bartolo B.A., Carlund S.P., Genner S. et al. HDL improves cholesterol and glucose homeostasis and reduces atherosclerosis in diabetes-associated atherosclerosis. *J. Diabetes Res.* 2021. 2021. 6668506. doi: 10.1155/2021/6668506.
7. Fritzen A.M., Domingo-Espin J., Lundsgaard A.M. et al. ApoA-I improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK $\alpha$ 2. *Mol. Metab.* 2020. 35. 100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
8. Mao Y., Xu Y., Lu L. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96(1). e5834. doi: 10.1097/MD.0000000000005834.
9. Dong H., Chen W., Wang X. et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab. Brain Dis.* 2015. 30(6). 1319-1330. doi: 10.1007/s11011-015-9732-7.
10. Chyu K.Y., Shah P.K. HDL/ApoA-I infusion and ApoA-I gene therapy in atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2015. 6. 187. doi: 10.3389/fphar.2015.00187.
11. Wolkowicz P., White C.R., Anantharamaiah G.M. Apolipoprotein mimetic peptides: an emerging therapy against diabetic inflammation and dyslipidemia. *Biomolecules.* 2021. 11(5). 627. doi: 10.3390/biom11050627.
12. Cochran B.J., Ong K.L., Manandhar B., Rye K.A. High density lipoproteins and diabetes. *Cells.* 2021. 10(4). 850. doi: 10.3390/cells10040850.
13. Gao L., Zhang Y., Wang X., Dong H. Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2021. 21(1). 59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5.
14. Retnakaran R., Ye C., Connelly P.W., Hanley A.J., Sermer M., Zinman B. Serum apoA1 (apolipoprotein A-1), insulin resistance, and the risk of gestational diabetes mellitus in human pregnancy — brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. 39(10). 2192-2197. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313195.
15. Hilser J.R., Han Y., Biswas S. et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J. Lipid Res.* 2021. 62. 100061. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100061.
16. Zamanian Azodi M., Arjmand B., Zali A., Razzaghi M. Introducing APOA1 as a key protein in COVID-19 infection: a bioinformatics approach. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2020 Fall. 13(4). 367-373.
17. Yang Y., Zhu Z., Fan L. et al. Low serum level of apolipoprotein A1 is an indicator of severity in patients with coronavirus disease 2019. Preprint. doi: 10.21203/rs.3.rs-31251/v1.
18. Begue F., Tanaka S., Mouktadi Z. et al. Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Sci. Rep.* 2021. 11(1). 2291. doi: 10.1038/s41598-021-81638-1.
19. Wei X., Zeng W., Su J. et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020. 14(3). 297-304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.

20. Usami Y., Kobayashi Y., Kameda T. et al. Identification of sites in apolipoprotein A-I susceptible to chymase and carboxypeptidase A digestion. *Biosci. Rep.* 2012. 33(1). 49-56. doi: 10.1042/BSR20120094.
21. Park J.H., Park S.M., Park K.H., Cho K.H., Lee S.T. Analysis of apolipoprotein A-I as a substrate for matrix metalloproteinase-14. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. 409(1). 58-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.105.
22. Georgila K., Vyrla D., Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), immunity, inflammation and cancer. *Cancers (Basel)*. 2019. 11(8). 1097. doi: 10.3390/cancers11081097.
23. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysznychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland)*. 2019. 23(3). 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
24. Calanna S., Scicali R., Di Pino A. et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014. 24(6). 670-676. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.013.
25. Wu X., Yu Z., Su W. et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Lipidol.* 2017. 11(2). 362-368. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.009.
26. Zheng J., Yin Q., Cao J., Zhang B. Obesity contributes more to increasing ApoB/ApoA1 ratio than hyperandrogenism in PCOS women aged 20-38 years in China. *Exp. Ther. Med.* 2017. 13(4). 1337-1342. doi: 10.3892/etm.2017.4094.
27. Da Costa L.A., Arora P., Garcia-Bailo B., Karmali M., El-Sohemy A., Badawi A. The association between obesity, cardiometabolic disease biomarkers, and innate immunity-related inflammation in Canadian adults. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2012. 5. 347-355. doi: 10.2147/DMSO.S35115.
28. Li F.R., Yang H.L., Zhou R. et al. Diabetes duration and glycaemic control as predictors of cardiovascular disease and mortality. *Diabetes Obes. Metab.* 2021. 23(6). 1361-1370. doi: 10.1111/dom.14348.
29. Sola D., Rossi L., Schianca G.P. et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015. 11(4). 840-848. doi: 10.5114/aoms.2015.53304.
30. Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L., Grill D.E., Terzic A., Holmes D.R. Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. 33(1). 119-24. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00557-9.
31. Terao Y., Ayaori M., Ogura M. et al. Effect of sulfonylurea agents on reverse cholesterol transport in vitro and vivo. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. 18(6). 513-530. doi: 10.5551/jat.7641.
32. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018. 41(12). 2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
33. Scheen A.J. The safety of gliptins: updated data in 2018. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018. 17(4). 387-405. doi: 10.1080/14740338.2018.1444027.
34. Patti A.M., Giglio R.V., Papanas N., Rizzo M., Rizvi A.A. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2019. 12(2). 129-143. doi: 10.1080/17512433.2019.1567328.
35. Golshahi J., Validi E., Akbari M. The association between fasting serum insulin, apo-lipoproteins level, and severity of coronary artery involvement in non-diabetic patients. *Adv. Biomed. Res.* 2014. 3. 192. doi: 10.4103/2277-9175.140624.
36. Sokolova L.K., Belchina Yu.B., Pushkarev V.V., Cherviakova S.A., Vateba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(8). 26-31. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.
37. Sokolova L.K., Belchina Y.B., Pushkarev V.V., Cherviakova S.A., Vateba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Endokrynologia.* 2020. 25(3). 201-206. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.

Received 21.06.2021

Revised 06.07.2021

Accepted 02.08.2021 ■

**Information about authors**

Victor Pushkarev, PhD, Senior Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5940-5510>

Lyubov Sokolova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Clinical Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Svitlana Cherviakova, MD, Department of Clinical Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6917-5736>

Yuliia Belchina, MD, PhD, Department of Clinical Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4289-8977>

Mariya Bigun, MD, Department of Clinical Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Olena Kovzun, MD, PhD, DSc, Prof., Deputy Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8164-7671>

Volodymyr Pushkarev, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head Research Fellow at the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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

**Information about funding.** The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

**Authors' contribution:** S.A. Cherviakova, Yu.B. Belchina, M.V. Bigun — collection and primary analysis of biomaterials; V.V. Pushkarev — enzyme-linked immunosorbent assay, translation; L.K. Sokolova, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko — data analysis, article writing and editing.

Пушкар'юв В.В., Соколова Л.К., Черв'якова С.А., Бельчина Ю.Б., Бігун М.В., Ковзун О.І., Пушкар'юв В.М., Тронько М.Д.  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

### Вплив COVID-19 та цукрового діабету на рівень аполіпропротеїну А1 у плазмі крові пацієнтів

**Резюме. Актуальність.** Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпропротеїну А1 (АроА1) у плазмі асоціюється із зниженим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АроА1, основні аполіпропротеїни ЛПВЩ, також мають протидіабетичні властивості. **Метою дослідження** було визначити рівень АроА1 у крові пацієнтів (n = 81) із цукровим діабетом (ЦД) та COVID-19. **Матеріали та методи.** Уміст АроА1 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (Elabscience, США). Вимірювання проводили при оптичній щільності 450 нм. **Результати.** Рівень АроА1 у крові хворих на цукровий діабет і особливо на COVID-19 був значно нижчим, ніж у здорових людей. Дослідження залежності вмісту АроА1 у плазмі від рівня Hb1Ac, статі та типу ЦД показало, що в крові хворих на ЦД 2-го типу кількість АроА1 нижча, ніж в осіб із ЦД 1-го типу, і зі збільшенням рівня HbA1c уміст АроА1 зменшується. Також була вірогідною гендерна різниця. Зі збільшенням індексу маси тіла рівень АроА1 у плазмі крові зменшується нижче норми — 0,9 г/л, а при індексі маси тіла < 25 кг/м<sup>2</sup> кіль-

кість АроА1 значно перевищує середній рівень ліпопротеїну у хворих на ЦД. У пацієнтів із вперше діагностованим ЦД рівень АроА1 значно вищий, а у пацієнтів із хворобою понад 10 років — нижчий від середнього та норми. Лікування бігунідами в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном) або у вигляді монотерапії суттєво не впливає на вміст АроА1 порівняно із середнім показником для всієї групи. У пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, рівень АроА1 значно нижчий від середнього для групи та від норми. Значний позитивний вплив на кількість АроА1 у плазмі спостерігався в пацієнтів, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, інсуліном та особливо інгібіторами дипептидилпептидази-4. Однак монотерапія інсуліном суттєво не впливала на вміст АроА1. Обговорюються можливі механізми зниження АроА1 за умов COVID-19 та ЦД. **Висновки.** Рівень АроА1 може бути одним із перспективних маркерів тяжкого перебігу COVID-19.

**Ключові слова:** аполіпропротеїн А1; COVID-19; цукровий діабет; серцево-судинні захворювання; гіпоглікемічні засоби

УДК 616.441-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241520>Кравчун Н.О.<sup>1,3</sup>, Дунаєва І.П.<sup>2</sup><sup>1</sup>Багатопрофільний медичний центр Life Park, м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>3</sup>Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

## Субклінічний гіпотиреоз: чи завжди потрібна замісна гормональна терапія? Сучасний погляд на проблему

**Резюме.** Субклінічний гіпотиреоз — початкова стадія розвитку гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), при якій відсутні виражені клінічні симптоми й спостерігається повільне згасання її функції. Відомо, що субклінічний гіпотиреоз зустрічається в популяції значно частіше від маніфестного, а його поширеність залежить від статі, віку пацієнтів, він значно частіше діагностується в жінок похилого віку. В огляді літератури розглядається ефективність комбінованого фітопрепарату для покращення якості життя при гіпотиреозі — Ендомар, що містить у своєму складі 50 % перстачу білого, 25 % шоломниці байкальської і 25 % родіоли рожевої. Усі три складові Ендомару діють синергічно при гіпотиреозі. Такий багатокомпонентний фітокомплекс має широкий спектр терапевтичних властивостей і може бути рекомендований при субклінічних формах гіпофункції ЩЗ. Перстач білий (*Potentilla alba*) використовується в медичній практиці з давніх часів. Біологічно активними складовими екстракту перстачу білого є флавоноїди, що регулюють проникність та еластичність стінок кровоносних судин, тим самим нейтралізуючи вільні радикали, фенолкарбонові кислоти, що мають антимутагенні й сечогінні властивості, сапоніни-глікозиди, що справляють кардіотонічний, нейротропний вплив, чинять гіпохолестеринемічну, адаптогенну, седативну дію. Родіола рожева (*Rhodiola Rosea*), екстракт коренів і кореневищ цієї рослини, — це адаптоген, що підвищує опірність організму стресу, виснаженню, перевтомі. Родіола рожева містить такі активні речовини: феноли і їх похідні аурул, салідрозид; флавоноїди: кемпферол, родіонін, родизин, родіолін, а також мікроелементи. До складу Ендомару входить шоломниця байкальська (*Scutellaria baicalensis*), що має унікальні властивості. Ця рослина містить флавоноїд байкалін, що чинить нейропротекторну й ноотропну дію, флавоноїди скутеларейн і вагонін, що підтримують нормальний судинний тонус. У цілому всі складові справляють антиоксидантний, спазмолітичний, протизапальний вплив, а також є адаптогенами, містять такі мікроелементи, як магній, цинк, селен.

**Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз; фітотерапія; перстач білий; родіола рожева; шоломниця байкальська

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) — це синдром, при якому спостерігається підвищення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові на фоні нормальних рівнів вільного тироксину ( $vT_4$ ) і вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ). Слід зазначити, що між рівнями ТТГ і  $vT_4$  існує логарифмічна залежність, у зв'язку з чим навіть невелике зниження концентрації  $vT_4$

трансформується в значно більше підвищення рівня ТТГ [1].

СГ — це початкова стадія розвитку гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), при якій відсутні виражені клінічні симптоми й спостерігається повільне згасання її функції.

Відомо, що СГ зустрічається в популяції значно частіше від маніфестного, а його поширеність зале-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Кравчун Нонна Олександрівна, доктор медичних наук, професор, медичний директор Багатопрофільного медичного центру Life Park, провідний науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Олімпійська, 10, м. Харків, 61060, Україна; e-mail: [vladimirovana59@gmail.com](mailto:vladimirovana59@gmail.com); контактний тел.: +38 (067) 577-33-44.

For correspondence: Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Olimpiyskaya st., 10, Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: [vladimirovana59@gmail.com](mailto:vladimirovana59@gmail.com); contact phone: +38 (067)577-33-44.

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

жить від статі, віку пацієнтів, він значно частіше діагностується в жінок похилого віку.

Етіологія СГ досить різноманітна і майже збігається з причинами розвитку маніфестного гіпотиреозу. У більшості випадків СГ розвивається як наслідок аутоімунного тиреоїдиту, після перенесених раніше оперативних втручань на ЩЗ, лікування радіоактивним йодом тощо.

Оскільки СГ є асимптомним за визначенням, у 25–50 % пацієнтів спостерігаються повільні, але характерні для гіпотиреозу ознаки, що демонструють порушення з боку багатьох органів і систем. У більшості випадків клінічні ознаки оцінюються ретроспективно після виявлення характерних для СГ лабораторних змін.

Підходи до лікування СГ на сьогодні є дискусійними. Існує думка, що для лікування СГ завжди виправдане призначення левотироксину, інші вважають, що призначати левотироксин потрібно тільки при рівні ТТГ  $\geq 10$  мМО/л. Так, міжнародною групою експертів [2] отримані переконливі докази, що при СГ лікування гормональними препаратами не завжди виправдане, оскільки гормональна терапія ніяк не впливає на якість життя хворих і прояви захворювання, такі як втомлюваність, депресивні розлади, збільшення маси тіла. Зазначені рекомендації обґрунтовані результатами систематизованого огляду й метааналізу 20 досліджень із включенням 2192 хворих з діагнозом СГ.

Відповідно до чинних рекомендацій (табл. 1), лікування левотироксином призначається, якщо рівень ТТГ становить понад 10 мМО/л, а також при нижчому рівні ТТГ за наявності симптомів або інших показань для його використання.

Якщо не призначати левотироксин, то що тоді? Які є альтернативи?

На сьогодні на тлі бурхливого розвитку медичної хімії, клінічної фармакології, збільшення кількості новітніх, більш ефективних синтетичних лікарських препаратів лікарські рослини продовжують посідати значне місце в арсеналі лікарських засобів.

Рослинні препарати, що містять комплекси біологічно активних речовин, структурно близьких до метаболітів організму, біологічно сумісних з ними, у більшості випадків не сприймаються організмом як чужорідні, характеризуються меншою токсичністю і незначним алергічним впливом [3–5].

За таких умов значно зростає роль лікарських рослин, що мають багатогранний спектр коригуючих властивостей [6]. Викликають інтерес фітокомпозиції, що використовуються для профілактики й лікування гіпофункції ЩЗ.

Таким комбінованим фітопрепаратом для покращення якості життя при гіпотиреозі є Ендомар (компанія «ОмніФарма»), що містить у своєму складі 50 % перстачу білого, 25 % шоломниці байкальської і 25 % родіоли рожевої. Кожна складова може бути предметом обговорення в окремій статті. Однак ми спробуємо коротенько зупинитися на їх унікальних властивостях.

Перстач білий (*Potentilla alba*) використовується в медичній практиці з давніх часів. Біологічно активними складовими екстракту перстачу білого є флавоноїди, що регулюють проникність та еластичність стінок кровоносних судин, тим самим нейтралізуючи вільні радикали, фенолкарбонові кислоти, що мають антимутагенні й сечогінні властивості, сапоніни-глікозиди, що справляють кардіотонічний, нейротропний вплив, чинять гіпохолестеринемічну, адаптогенну, седативну дію [7]. Одночасно ця рослина містить природно збалансовану комбінацію мікроелементів: йоду, селе-

**Таблиця 1. Чинне керівництво щодо тиреоїдної терапії при субклінічному гіпотиреозі**

Організація	Рекомендації
Національний інститут охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги (NICE), Керівництво SKS, 2018	— ТТГ > 10 мМО/л: - вік < 70 років — лікування - вік $\geq 70$ років — спостереження — ТТГ 4–10 мМО/л: - вік < 65 років за наявності симптомів — розгляд можливості застосування - вік $\geq 65$ років — спостереження
Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА), 2013	— Вік < 70 років: - ТТГ > 10 мМО/л — лікування - ТТГ < 10 мМО/л за наявності симптомів — початок застосування - ТТГ < 10 мМО/л за відсутності симптомів — спостереження — Вік > 70 років: - ТТГ < 10 мМО/л за відсутності симптомів — спостереження - ТТГ > 10 мМО/л — розгляд можливості лікування за наявності явних симптомів або високого ризику для серцево-судинної системи
Американська тиреоїдна асоціація (АТА), 2012	— ТТГ > 10 мМО/л — розгляд можливості лікування — ТТГ < 10 мМО/л — розгляд можливості лікування за наявності симптомів, що вказують на гіпотиреоз, позитивних антитіл до тиреоїдної пероксидази, або ознак атеросклерозу серцево-судинної системи, серцевої недостатності, або факторів ризику цих захворювань

ну, цинку й магнію. Такі складові чинять комплексний вплив на ЩЗ [8, 9].

Родіола рожева (*Rhodiola Rosea*), екстракт коренів і кореневищ цієї рослини, — це адаптоген, що підвищує опірність організму стресу, виснаженню, перевтомі. Це основний адаптоген, на що вказує Європейська агенція з лікарських засобів (ЕМА, 2011, 2012) щодо клінічних і доклінічних досліджень родіоли рожевої — на сьогодні їх достатня кількість [10–15]. До складу родіоли рожевої входять такі активні речовини: феноли та їх похідні аурол, салідрозид; флавоноїди: кемпферол, родіонін, родизин, родіолін, а також мікроелементи.

Слід підкреслити, що ця рослина використовується з метою захисту організму від оксидативного стресу, має антибактеріальну активність, допомагає організму адаптуватися до стресових факторів і є корисною при гіпотиреозі, у тому числі при субклінічних формах цієї патології. І ще один дуже важливий факт: у неї практично немає побічних ефектів.

До складу Ендомару входить шоломниця байкальська (*Scutellaria baicalensis*). Ця рослина теж заслуговує на окреме обговорення. Шоломниця байкальська має унікальні властивості. До складу цієї рослини входять: флавоноїд байкаліст, який чинить нейропротекторну й ноотропну дію, флавоноїди скутелареїн і вагонін, що підтримують нормальний судинний тонус. У цілому всі складові чинять антиоксидантну, спазмолітичну, протизапальну дію, також є адаптогенами і містять такі мікроелементи, як магній, цинк, селен [16–18].

Завдяки такому широкому спектру біологічно активних речовин шоломницю байкальську використовують при зниженій функції ЩЗ.

Отже, усі три складові Ендомару діють синергічно при гіпотиреозі. Такий багатокомпонентний фітокомплекс має широкий спектр терапевтичних властивостей і може бути рекомендований при субклінічних формах гіпофункції ЩЗ.

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

## Список літератури

1. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019 Jul 9. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
2. Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L., Heen A.F., Feller M., Moutzouri E., Abdulazeem H. et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019. 365. 2006. doi: 10.1136/bmj.2006.
3. Falzon C.C., Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Prim. Care*. 2017 Jun. 44(2). 217-227. doi: 10.1016/j.pop.2017.02.001. PMID: 28501226.
4. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother. Res*. 2018 Mar. 32(3). 413-425. doi: 10.1002/ptr.5977.
5. Fürst R., Zündorf I. Evidence-Based Phytotherapy in Europe: Where Do We Stand? *Planta Med*. 2015 Aug. 81(12–13). 962-7. doi: 10.1055/s-0035-1545948.

6. Паньків В.И. Нові можливості фітотерапії гіпотиреозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. 16(2). 152-155. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201301.

7. Каминский А.В., Киселева И.А., Теплая Е.В. Клинические возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении патологии щитовидной железы. *Врачебное дело*. 2013, декабрь. (8). 99-108. PMID: 25726685.

8. Kowalik K., Paduch R., Strawa J.W., Wiater A., Wlizio K., Wasiko A., Werel I. et al. *Potentilla alba* Extracts Affect the Viability and Proliferation of Non-Cancerous and Cancerous Colon Human Epithelial Cells. *Molecules*. 2020. 25(13). 3080. doi: 10.3390/molecules25133080.

9. Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Babenko A.N., Mizina P.G., Mkhitarov V.A., Job K.M., Sherwin C.M., Enioutina E.Y. Effects of a new thyrotropic drug isolated from *Potentilla alba* on the male reproductive system of rats and offspring development. *BMC Complement. Med. Ther*. 2021. 21(1). 31. doi: 10.1186/s12906-020-03184-z.

10. Angheliescu I.G., Edwards D., Seifritz E., Kasper S. Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract*. 2018. 22(4). 242-252. doi: 10.1080/13651501.2017.1417442.

11. Koop T., Dienel A., Heldmann M., Münte T.F. Effects of a *Rhodiola rosea* extract on mental resource allocation and attention: An event-related potential dual task study. *Phytother. Res*. 2020. 34(12). 3287-3297. doi: 10.1002/ptr.6778.

12. Li Y., Pham V., Bui M., Song L., Wu C., Walia A., Uchio E. et al. *Rhodiola rosea* L.: an herb with anti-stress, anti-aging, and immunostimulating properties for cancer chemoprevention. *Curr. Pharmacol. Rep*. 2017. 3(6). 384-395. doi: 10.1007/s40495-017-0106-1.

13. Lekomtseva Y., Zhukova I., Wacker A. *Rhodiola rosea* in Subjects with Prolonged or Chronic Fatigue Symptoms: Results of an Open-Label Clinical Trial. *Complement. Med. Res*. 2017. 24(1). 46-52. doi: 10.1159/000457918.

14. Kosakowska O., Bączek K., Przybył J.L., Pióro-Jabrucka E., Czupa W., Synowiec A., Gniewosz M. et al. Antioxidant and Antibacterial Activity of Roseroot (*Rhodiola rosea* L.) Dry Extracts. *Molecules*. 2018. 23(7). 1767. doi: 10.3390/molecules23071767.

15. Sowndhararajan K., Deepa P., Kim M., Park S.J., Kim S. Neuroprotective and Cognitive Enhancement Potentials of *Baicalin*: A Review. *Brain Sci*. 2018. 8(6). 104. doi: 10.3390/brainsci8060104.

16. Song J.W., Long J.Y., Xie L. et al. Applications, phytochemistry, pharmacological effects, pharmacokinetics, toxicity of *Scutellaria baicalensis* Georgi. and its probably potential therapeutic effects on COVID-19: a review. *Chin. Med*. 2020. 15. 102. https://doi.org/10.1186/s13020-020-00384-0.

17. Limanaqi F., Biagioni F., Busceti C.L., Polzella M., Fabrizio C., Fornai F. Potential Antidepressant Effects of *Scutellaria baicalensis*, *Hericum erinaceus* and *Rhodiola rosea*. *Antioxidants (Basel)*. 2020. 9(3). 234. doi: 10.3390/antiox9030234.

18. Xin L., Gao J., Lin H., Qu Y., Shang C., Wang Y., Lu Y., Cui X. Regulatory Mechanisms of *Baicalin* in Cardiovascular Diseases: A Review. *Front. Pharmacol*. 2020. 11. 583200. doi: 10.3389/fphar.2020.583200.

Отримано/Received 02.08.2021

Рецензовано/Revised 10.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2021 ■



**Information about authors**

N.O. Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067)577-33-44; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>  
I.P. Dunaeva, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

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

N.O. Kravchun<sup>1,3</sup>, I.P. Dunaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Life Park Multidisciplinary Medical Center, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### Subclinical hypothyroidism: do you always need hormone replacement therapy? A modern view of the problem

**Abstract.** Subclinical hypothyroidism is the initial stage of development of hypothyroidism, in which there are no clear clinical symptoms and there is a slow decline in thyroid function. It is known that subclinical hypothyroidism occurs in the population much more often than overt one, its prevalence depends on gender, age of patients and it is much more often diagnosed in elderly women. The literature review considers the effectiveness of the combined herbal preparation to improve the quality of life in hypothyroidism — Endomar, which contains 50 % of *Potentilla alba*, 25 % of *Skutellaria baicalensis* and 25 % of *Rhodiola rosea*. All three components of Endomar are synergistic in hypothyroidism. This multicomponent herbal product has a wide range of therapeutic properties and can be recommended for subclinical forms of thyroid hypofunction. *Potentilla alba* has been used in medical practice since ancient times. Biologically active components of *Potentilla alba* extract are flavonoids that regulate the permeability and elasticity of blood vessel walls, thereby neutralizing free radi-

cals, phenolcarboxylic acids having antimutagenic and diuretic properties, saponin glycosides, which have a cardiotonic, neurotropic effect, hypocholesterolemic, adaptogenic, sedative action. *Rhodiola rosea*, an extract of the roots and rhizomes of this plant, is an adaptogen that increases the body's resistance to stress, exhaustion, fatigue. *Rhodiola rosea* includes the following active substances: phenols and their derivatives aurolic acid, salidroside; flavonoids: kaempferol, rhodiolin, rhodionin, rhodiosin, trace elements. Endomar includes *Skutellaria baicalensis*, which has unique properties. This plant contains flavonoid baicalin, which has a neuroprotective and neotropic effect, flavonoids scutellarin and vagonin that maintain normal vascular tone. In general, all components have an antioxidant, antispasmodic, antiinflammatory effect, they are also adaptogens and include trace elements such as magnesium, zinc, selenium.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism; phytotherapy; *Potentilla alba*; *Rhodiola rosea*; *Skutellaria baicalensis*

UDC

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241521>

Xhardo E., Kapisyzi P., Rada A.  
University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

## Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in patient with newly diagnosed diabetes mellitus

**Abstract. Background.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Diabetes mellitus (DM) have been reported frequently in patients with the new corona virus disease — 2019, COVID-19. It has been associated with progressive course and worse outcome. There is scarce data on diabetic ketoacidosis (DKA) in COVID-19 infection. There has been several cases reported on COVID-19 infection precipitating a new diagnosis of type 2 DM (T2DM). However, there is a lack of evidence regarding type 1 DM (T1DM). We report a case of DKA precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed T1DM. Recently, case reports and small cross-sectional studies described diabetic patients who develop DKA when infected with COVID-19. The incidence of DKA has been found to be high in patients with T1DM and T2DM admitted to hospital with COVID-19. **Case presentation.** We present a 29 year-old, previously healthy man with 5 days history of fever, fatigue, vomiting, polydipsia and polyuria. His lab results showed high blood glucose, high anion gap metabolic acidosis and ketonuria diagnostic of DKA. He also tested positive for COVID-19 and his Chest CT was consistent with bilateral COVID 19 pneumonia (ground-glass opacity, consolidation, and crazy-paving pattern). He was successfully managed with intravenous fluids and insulin as per DKA protocol. He required intravenous antibiotics, steroids and oxygenotherapy for COVID-19 pneumonia. He was discharged after 14 days in stable condition. **Conclusions.** COVID-19 infection can be complicated by DKA and development of DM in previously non-diabetic individuals. It is possible that SARS-CoV-2 may aggravate pancreatic beta cell function and precipitate DKA. Very few cases have been reported in the literature on COVID-19 infection precipitating DKA in a newly diagnosed patient of type 1 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 1 diabetes; diabetic ketoacidosis; COVID-19 pneumonia

### Introduction

The Coronavirus Disease 19 (COVID-19) is an infectious disease caused by a novel coronavirus, the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1].

During COVID-19 pandemic, diabetes mellitus (DM) was found to be a risk factor for severe disease and worse outcomes [2]. A history of DM was associated with 22.5 % of COVID-19 intensive care unit admissions in one case series [3] and a mortality rate up to 16 % among people with DM and without other comorbidities [4, 5].

The development of diabetic ketoacidosis (DKA) can in itself add to this high mortality in COVID-19 patients.

Several studies have demonstrated that COVID-19 can utilize angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on the surfaces of epithelial cells to bind and gain entry to infected cells [6]. Similar findings were reported during SARS outbreak in 2006 [7]. Binding of ACE2 by SARS-CoV-2 in

COVID-19 may play an important role in the pathogenesis of the disease on one hand and could predispose patients to hyperglycemia and development of DM on the other hand. Herein, we describe a patient who was previously healthy, but presented with DKA and new onset of DM complicating COVID-19 pneumonia.

### Case presentation

A 29-years old previously healthy man, who was not known to have DM but presented to the emergency department (ED) with fatigue and decrease in activity for 5 days along with generalized body aches and nocturia (about 6–7 times/night). On admission, his temperature was 38.8 °C. He was hemodynamically stable but mildly tachypneic. He did not require supplemental oxygen during the first hours of admission in hospital. He denied any respiratory symptoms or chest pain. He had 3 days history of fever, tiredness and loss of smell and taste.

Given positive contact history, he was tested and confirmed to be infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

He is non-smoker and has no family history of DM.

Upon examination in the emergency room, he was conscious and oriented to time, place and person but looked dehydrated. He was febrile, but he did not display Kussmaul's breathing. His respiratory rate was fluctuating 22–26/min, and O<sub>2</sub> saturation was 96 % without O<sub>2</sub> therapy. His body mass index was 21.6 kg/m<sup>2</sup> with no signs of insulin resistance.

Laboratory investigations were significant for hyperglycaemia 479 mg/dl, high anion gap 26 mEq/L, metabolic acidosis: Base excess = –23.2 mEq/L; pH 7.140 and ketonuria +3 (150 md/dl), confirming the diagnosis of DKA.

The rest of his investigations showed the following:

- BUN: 51 mg/dl, normal range (10–50).
- Creatinine: 1.2 mg/dl, normal range (< 1,3).
- SGPT = 20 U/l, normal range (0–46).
- Na: 129 mmol/l, normal range (135–145).
- K: 2.9 mmol/l, normal range (3.5–5.1).
- Cl: 95 mmol/l, normal range (98–107).
- S. lactate: 1.4 mmol/l normal range (0.5–1.1).
- WBC:  $11.05 \times 10^3/l$ , normal range (4–11).
- Lymphocytes: 12.1 %; normal range (25–40 %).
- Hgb: 14.1 gm/l, normal range (12–14).
- Platelets:  $281 \times 10^3/l$ , normal range (140–400).
- Chest X-ray: showed bilateral infiltration.
- Chest CT: CO-RADS category 5; bilateral ground-glass opacities and crazy-paving pattern, 70 % involvement of the lungs, CT severity score = 18/25.
- Insulin 2.74  $\mu$ IU/l, normal range (2.6–24.9  $\mu$ IU/l).
- C-peptide 0.856 (ng/ml), normal range (0.8–3.1 ng/ml).
- Anti GAD-IgG – Negative < 5 (< 10 Negative; > 10 Positive).
- HbA1c: 12.8 %.

Oronasal swab was positive for COVID-19 by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) test.

Urinalysis revealed 1000 mg/dl of glucose, 150 mg/dl of ketones and 30 mg/dl of protein.

Inflammatory markers:

- CRP: 25.23 md/dl, normal range (< 10 mg/l Negative; > 10 mg/l Positive).
- LDH: 792 unit/l, normal range (210–450).
- Ferritin: 1842 mg/dl; normal range (20–400).
- D dimer: 1969 mg/dl, normal range (0–500).

Cardiac evaluation:

- ECG normal sinus rhythm.
- Cardiac enzymes and troponin were normal.

In ED, he received 14 units IV regular insulin as a bolus and 1 litres of IV normal saline and started on DKA protocol with insulin infusion, IV fluids and potassium replacements. Serum electrolytes were closely monitored. DKA resolved after 24 hrs and he was transitioned to subcutaneous insulin therapy. He stayed in the hospital for 14 days and completed ten days course of antibiotics, Levofloxacin 500 mg and Meropenem 3 g. The day after admission he was assisted with oxygen therapy because her saturations fall to 86 %.

He was managed with 20 litres high flow oxygen and 5 days course of dexamethason 4 mg, two times daily with a gradual decrease of doses. Fourteen days later he was weaned off Oxygen and he was discharged on insulin Aspart 6 UI before each meal and insulin Lantus 14 UI once daily. He was recommended to contact his local endocrinologist after four weeks, for the follow up consult.

## Discussion

The patient in this case report was presented with two life threatening conditions, DKA and COVID-19 pneumonia. The prompt recognition and treatment of these conditions is crucial and resulted in good outcome.

DKA is a diabetic emergency and considered to be a common presentation of both T1DM and T2DM. It arise as a result of severe insulin deficiency, increased counter regulatory response which results in the production of ketones [8].

The most common trigger factors are prolonged uncontrolled blood sugar or acute stress including infection (pneumonia, urinary tract infection), acute myocardial infarction or cerebrovascular accident. Also alcohol abuse and drugs like SGLT-2 inhibitors [9] can precipitate an DKA episode.

The patient in this case report was presented with DKA and newly diagnosed T1DM triggered by COVID-19 pneumonia.

The underlying pathophysiology of new onset DM and its severe form DKA in patients with COVID-19 is still not well understood. Viral infection have been widely associated with T1DM pathogenesis.

T1DM is a genetic autoimmune condition where b-cells are destroyed by the auto-reactive CD4 $\beta$  and CD8 $\beta$  T cells causing insulin deficiency [10].

The severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), responsible for COVID-19, uses ACE2 receptor to bind and enter to infected cells as a viral complex [6].

Angiotensin converting enzyme (ACE) is the key enzyme in mediating the effects of rennin angiotensin aldosterone system (RAAS) by converting angiotensin I to II. The more recently identified to angiotensin I–VII, was found to be the functional receptor for SARS-CoV-1 and -2 [11].

ACE2 is abundantly present in humans in the epithelia of the lung and small intestine, which might provide possible routes of entry for the SARS-CoV-1 and -2 [12]. Study of 72 human tissues confirmed ACE2 mRNA expression in tissues other than the lung and gastrointestinal system, like testis, cardiovascular, renal, and pancreas [13, 14].

It was found that ACE2 is expressed in the endocrine part of the pancreas. This suggests that SARS coronavirus enters islets cells using ACE2 as its receptor and damages B-cell islets leading to insulin deficiency and development of acute DM [7].

This is supported by the findings of strong immunopositivity for ACE2 in pancreatic islets while exocrine tissues were only weakly positive [15]. Similarly, evidence in diabetic mice demonstrated that ACE2 activity levels were enhanced in the pancreas [15, 16].

In addition to the direct B cell injury, the expression of ACE2 on the surface of the pancreas is downregulated fol-

lowing endocytosis of the virus-ACE2 receptor complex. This in turn can lead to increase concentration of angiotensin II and inhibit insulin secretion [17]. These interactions between SARS-CoV-2 and RAAS might explain the underlying mechanism and pathophysiology of DKA.

All these pathophysiological events occurring simultaneously with inflammatory stress because of pulmonary infection might have contributed to the acute worsening of pancreatic beta cell function and precipitated DKA in this patient.

It remains to be investigated, whether this beta cell damage is transient or permanent.

Our understanding so far is uncertain if this new-onset diabetes is classic T1DM or some new form of DM.

The presentation of the patient in this case report is consistent with the hypothesis that COVID-19, not only causes hyperglycaemia and insulin resistance in patients known to be diabetic [3, 18], but can also predisposes newly diagnosed diabetes mellitus to DKA which can sometimes be resistant to treatment [19–21].

The development of diabetes and DKA can further complicate the course of COVID-19 infection. Diabetic patients with COVID-19 have worse prognosis than nondiabetics [1, 3].

This could be explained in part by high inflammatory and pro-coagulant state in diabetics including IL-6, C-reactive protein, serum ferritin, coagulation index, and D-dimer [2, 4, 22].

While hyperglycemia is seen to increase mortality and morbidity related to COVID-19, the virus itself can induce/worsen hyperglycemia, culminating in a vicious cycle [23].

## Conclusions

There are enough evidences to conclude that COVID-19 can lead to uncontrolled hyperglycaemia and the development of new onset diabetes mellitus which can further complicate the course and outcome of COVID-19 infection.

It is possible that SARS-CoV-2 may aggravate pancreatic beta cell function and precipitate diabetic ketoacidosis in patients with known or not known diabetes.

Patients with elevated blood sugar and no history of diabetes should be evaluated for the possibility of new onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis, especially in the setting of concomitant COVID-19 infection.

Further studies and long term follow-up of children and adults presenting with new-onset diabetes during this pandemic is required to fully understand the type of diabetes induced by COVID-19 and to reveal the exact underlying pathophysiological mechanism of this serious condition.

## References

1. Peeri N.C., Shrestha N., Rahman M.S., Zaki R., Tan Z., Bibi S., Baghbanzadeh M., Aghamohammadi N., Zhang W., Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int. J. Epidemiol.* 2020. 49(3). 717-726. doi: 10.1093/ije/dyaa033.
2. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regres-

sion. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. 14(4). 395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 323(11). 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

4. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., Qin R. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.

5. Goldman N., Fink D., Cai J., Lee Y.N., Davies Z. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 166. 108291. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108291.

6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. 181(2). 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

7. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010. 47(3). 193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.

8. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12(4). 222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.

9. Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care.* 2015. 38(9). 1638-1642. <https://doi.org/10.2337/dc15-1380>

10. Filippi C.M., von Herrath M.G. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes.* 2008. 57(11). 2863-71. doi: 10.2337/db07-1023.

11. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003. 426(6965). <https://doi.org/10.1038/nature02145>

12. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004. 203(2). 631-7. doi: 10.1002/path.1570.

13. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002. 532(1-2). 107-10. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.

14. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A. et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116(10). 1688-1699. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.

15. Graus-Nunes F., Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed Pharmacother.* 2019. 109. 639-645. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.191.

16. Bornstein S.R., Dalan R., Hopkins D., Mingrone G., Boehm B.O. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. 16(6). 297-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>

17. Roca-Ho H., Riera M., Palau V., Pascual J., Soler M.J. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Or-

*gans of the NOD Mouse. Int. J. Mol. Sci. 2017. 18(3). 563. doi: 10.3390/ijms18030563.*

18. Drucker D.J. *Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. Endocr. Rev. 2020. 41(3). bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.*

19. Chee Y.J., Ng S.J.H., Yeoh E. *Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. 164. 108166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108166.*

20. Heaney A.I., Griffin G.D., Simon E.L. *Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. Am. J. Emerg. Med. 2020. 38(11). 2491.e3-2491.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.114.*

21. Palermo N.E., Sadhu A.R., McDonnell M.E. *Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. J.*

*Clin. Endocrinol. Metab. 2020. 105(8). https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa360*

22. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H. *et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 2020. 180(7). 934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.*

23. Boddu S.K., Aurangabadkar G., Kuchay M.S. *New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. Diabetes Metab. Syndr. 2020. 14(6). 2211-2217. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.012.*

Received 18.06.2021

Revised 14.07.2021

Accepted 02.08.2021 ■

#### Information about authors

Xhardo Elona, MD, PhD, Endocrinologist, Department of Internal Medicine; University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; e-mail: xhardo.elona@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6811-5520  
Kapiszyz Perlat, MD, Pulmonologist, Division of pulmonary diseases; Faculty of Medicine; University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; https://orcid.org/0000-0002-7296-404X  
Rada A., MD, Pulmonologist, Division of pulmonary diseases; Faculty of Medicine; University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

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

Xhardo E., Kapiszyz P., Rada A.

University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

### Діабетичний кетоацидоз, спричинений COVID-19, у пацієнта з уперше діагностованим цукровим діабетом

**Резюме. Актуальність.** Коронавірусна хвороба 2019 р. (COVID-19) — це вірусне інфекційне захворювання, спричинене тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV-2). Цукровий діабет (ЦД) часто діагностували в пацієнтів з новою коронавірусною хворобою — 2019, COVID-19. Це призводило до прогресуючого перебігу та гіршого прогнозу. Опубліковано небагато даних про діабетичний кетоацидоз (ДКА) при інфекції COVID-19. Повідомлялося про випадки зараження COVID-19, що спричинило вперше виявлений ЦД 2-го типу. Однак існує недостатня кількість доказів щодо ЦД 1-го типу. Автори наводять клінічний випадок ДКА, спричиненого COVID-19, у пацієнта з вперше виявленим ЦД 1-го типу. Нещодавно у звітах про клінічні випадки та невеликих перехресних дослідженнях описувалися пацієнти з ЦД, у яких розвивається ДКА при інфікуванні COVID-19. Встановлено, що частота ДКА є високою в пацієнтів із ЦД як 1-го, так і 2-го типу, які були госпіталізовані з приводу COVID-19. **Виклад випадку.** Автори представили 29-річного, до настання COVID-19 здорового чоловіка з 5-денною історією лихоманки, втоми, блювання,

полідипсії та поліурії. Його лабораторні результати продемонстрували високий рівень глюкози у крові, метаболічний ацидоз, кетонурію та ДКА. Крім того, у хворого був позитивний тест на COVID-19, і результати комп'ютерної томографії грудної клітки відповідали двобічній пневмонії COVID-19 (непрозорість, ущільнення легеневого рисунка). Його успішно лікували внутрішньовенним введенням рідини та інсуліном згідно з протоколом із ДКА. Хворий потребував внутрішньовенного введення антибіотиків, стероїдів та оксигенотерапії внаслідок пневмонії COVID-19. Через 14 днів він був виписаний у стабільному стані. **Висновки.** Інфекція COVID-19 може бути ускладнена ДКА та розвитком ЦД у осіб, які раніше не хворіли на цукровий діабет. Можливо, SARS-CoV-2 призводить до погіршення функції бета-клітин підшлункової залози та виникнення ДКА. У літературі повідомляється про незначну кількість випадків, коли інфекція COVID-19 викликала ДКА у хворого з нещодавно діагностованим цукровим діабетом 1-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; пневмонія; COVID-19

УДК 616.379-008.64:616.69

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241523>

Луцицький Є.В., Луцицький В.Є.

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

## Еректильна дисфункція у чоловіків, хворих на цукровий діабет (огляд літератури) Частина 1

**Резюме.** У першій частині оглядової статті висвітлено сучасні погляди на поширеність, етіологію та особливості патогенезу еректильної дисфункції (ЕД) у чоловіків, хворих на цукровий діабет (ЦД). Для пошуку літературних джерел використано бази даних Google Scholar та PubMed. Показано роль коморбідних захворювань в розвитку ЕД у чоловіків із цукровим діабетом. Наведено узагальнені дані щодо основних клінічних проявів еректильної дисфункції, методів її діагностики. У низці епідеміологічних досліджень, проведених протягом останніх 20 років, встановлено, що еректильна дисфункція у чоловіків із цукровим діабетом може бути раннім маркером серцево-судинних ускладнень. Отже, в алгоритмі діагностики ЕД у пацієнтів із ЦД необхідним є проведення ретельного обстеження серцево-судинної системи. Численні літературні джерела вказують на вагому роль корекції андрогенодефіциту в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, з метою посилення ефективності застосування інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу. Еректильна дисфункція включає зміну будь-якого з компонентів еректильної реакції. ЕД може негативно впливати на якість життя чоловіка через те, що в більшості пацієнтів спостерігаються симптоми депресії та тривоги, пов'язані з їхніми сексуальними можливостями. Ці симптоми так само впливають на сексуальний досвід партнера та якість життя пари. Клінічні особливості ЕД містять багато ключових ознак в анамнезі, зокрема й деякі фізичні ознаки при обстеженні залежно від типу цукрового діабету. Зі збільшенням віку пацієнта коморбідні стани відіграють усе більшу роль в розвитку еректильної дисфункції. Цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ожиріння можуть сприяти розвитку ЕД до прискореного погіршення еректильної функції та порушення на молекулярному рівні механізмів, які лежать в основі ерекції. За даними дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2002), ЦД належить до модифікованих чинників ризику, незалежно асоційованих з розвитком ЕД (ОР 2,69), ожиріння (ОР 1,60), куріння (ОР 1,74) та гіпертензії (ОР 1,56). Еректильна дисфункція є частим ускладненням цукрового діабету, який також є фактором ризику ЕД; у чоловіків при ЦД ризик розвитку ЕД утричі збільшений.

**Ключові слова:** цукровий діабет; чоловік; еректильна дисфункція, тестостерон

Статеві функція — важливий елемент нормального способу життя чоловіка. Сексуальність чоловіка розглядається як комплекс біопсихосоціальних процесів. Підтримка відповідної статевої активності регулюється комплексним впливом нейроендокринної, судинної систем, метаболічних процесів. Статеві розлади спостерігаються у понад 150 млн чоловіків у світі та проявляються розладами всіх складових копулятивного циклу — змінами статевого потягу, ерекції, еякуляції та оргазму.

Неспроможність здійснити статевий акт негативно впливає на загальне здоров'я чоловіків, психологічний стан, якість життя та міжособистісне благополуччя в сім'ї [1].

Однією з найчастіших загальних хронічних дисфункцій у чоловіків після 40-річного віку є еректильна дисфункція (ЕД) — нездатність чоловіком досягти та/або підтримувати ерекцію статевого члена, достатню для здійснення задовільного статевого акту. Еректильна дисфункція є найпоширенішою сексуальною

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Луцицький Віталій Євгенович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: vitaliylyuchytskyiy@gmail.com; контактний телефон: +380677936932.

For correspondence: V. Luchytskyi, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: vitaliylyuchytskyiy@gmail.com; phone: +380677936932.

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

проблемою у чоловіків, частота якої стрімко зростає з віком і наявністю супутніх захворювань [2] та має значний вплив на якість життя. Дані стосовно поширеності ЕД у чоловіків є неоднозначними [3]. За результатами Массачусетського дослідження з вивчення старіння чоловіків (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), поширеність ЕД у загальній популяції становила 52 % у чоловіків віком 40–79 років, причому помірна ЕД спостерігалася у 25,2 %, мінімальна — у 17,2 % і тяжка — у 9,6 % обстежених [4]. Водночас найбільше в Європі багаточентрове популяційне дослідження старіння чоловіків віком 40–79 років (European Male Ageing Study, EMAS) засвідчило, що середня поширеність ЕД становить 30 % та має виражену вікову залежність (від 6 % — у молодих чоловіків до 64 % — у чоловіків похилого віку) [5]. До того ж було встановлено, що у чоловіків віком 50–59 років ризик розвитку ЕД у 3,6 раза вищий, а серед чоловіків старше 70 років у 6 разів вищий, ніж у віці 18–29 років [6]. Вікові гормональні, метаболічні й запальні процеси, підвищена поширеність інших факторів ризику ЕД у людей старшого віку можуть спричинити збільшення поширеності цієї патології. Якщо ЕД виникає у молодих чоловіків, то це пов'язано з більшим підвищенням ризику майбутніх серцевих подій порівняно з першим виявленням у літніх чоловіків. Отже, молоді чоловіки з раннім початком ЕД можуть стати ідеальними кандидатами для інтенсивного скринінгу факторів серцево-судинного ризику і медичних втручань.

Ерекtilьна дисфункція може негативно позначитися на якості життя чоловіка. Багато чоловіків з ЕД відчувають симптоми депресії та тривожність, пов'язані з сексуальною діяльністю, й уникають сексуальних стосунків, а також звернень до лікаря [7]. Взаємозв'язок між ЕД та депресією вважається двобічним, причому обидва стани підсилюють один одного по низхідній спіралі.

Дані європейського дослідження старіння чоловіків показують, що ЕД збільшується з віком [8]. Важливо відзначити, що поширеність тяжкої ерекtilьної дисфункції (що визначається за Міжнародним індексом ерекtilьної функції) зростає швидше, ніж середньої тяжкості ЕД у чоловіків старше 60 років. У більшості чоловіків ЕД маніфестує у віці 40–50 років, вірогідно зростаючи за частотою та тяжкістю після 60 років. Ерекtilьна дисфункція прогресує швидше у чоловіків після 50-річного віку з кожною декадою. «Дуже добру статеву функцію» в групі обстежених віком 50–59 років спостерігали в 44 % випадків, 60–69 років — у 25 %, 70–79 років — у 12 % і понад 80 років — у 2 % обстежених, натомість «великі проблеми» у статевому житті чоловіків відповідних вікових груп становили 3, 7, 13 і 19 % [9].

Зі збільшенням віку коморбідні стани відіграють усе більшу роль у розвитку ерекtilьної дисфункції. Цукровий діабет, серцево-судинні захворювання (ССЗ), ожиріння можуть призвести до розвитку ЕД, прискореного погіршення ерекtilьної функції та порушення на молекулярному рівні механізмів, що лежать в основі ерекції [10, 18, 19]. За даними дослідження National

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2001–2002), цукровий діабет належить до модифікованих чинників ризику, незалежно асоційованих з розвитком ЕД (відношення шансів — odds ratio (OR) 2,69), ожиріння (OR 1,60), курінням (OR 1,74) та гіпертензією (OR 1,56).

Ерекtilьна дисфункція є частим ускладненням ЦД у чоловіків [11, 12], а цукровий діабет є фактором ризику ЕД у чоловіків — при ЦД утричі збільшений ризик розвитку ерекtilьної дисфункції [12].

За підрахунками Міжнародної федерації діабету, у усьому світі налічується 425 млн хворих на діабет [6, 13]. Поширеність ЕД у чоловіків із ЦД коливається від 20 до 85 % у різних дослідженнях. Ерекtilьна дисфункція у чоловіків, які страждають від ЦД, розвивається на 10–15 років раніше, ніж у чоловіків без діабету.

У пацієнтів, хворих на ЦД та ЕД, спостерігаються вищі показники за шкалою оцінки депресії, гірший загальний стан здоров'я та якість життя. Раннє виявлення ЕД у хворих на ЦД може покращити загальний стан здоров'я та якість життя чоловіків. Пацієнти старшого віку, хворі на ЦД, з поганим контролем глікемії мають вищу схильність до розвитку тяжкої ЕД, що ще більше погіршує і без того скомпрометований стан здоров'я та якість життя. Ерекtilьна дисфункція при ЦД розвивається на декілька років раніше, ніж у загальній популяції, та має більш тяжкий перебіг [14]. До того ж ЕД нерідко може бути першим симптомом ЦД 2-го типу (ЦД-2) і виявлятися на декілька місяців раніше, ніж маніфестують симптоми діабету. Тобто у чоловіків із ЦД-2 ерекtilьна дисфункція може передувати першим симптомам діабету й бути предиктором розвитку ЦД-2. Для розвитку ЕД має значення тяжкість діабету (ЕД діагностували у 29,4 % пацієнтів із легкою формою, 83,4 % — із середньої тяжкості, у 98,5 % — із тяжкою формою ЦД) та стан глікемічного контролю. При обстеженні 422 чоловіків, хворих на цукровий діабет, ЕД була діагностована у 85,5 % обстежених, причому вік та тривалість діабету були вірогідними предикторами розвитку ерекtilьної дисфункції. У чоловіків віком 45–59 років і старше 60 років частота ЕД була вищою в 6,5 і 7,0 раза порівняно з пацієнтами віком менше ніж 45 років [15]. Вивчення частоти ЕД серед 10 000 чоловіків, хворих на ЦД, протягом трьох років показало щорічний приріст частоти ЕД на 6,8 %. Аналіз частоти ЕД залежно від типу ЦД засвідчив, що вона становила 4,5 % серед хворих на ЦД 1-го типу (ЦД-1) та 7,4 % серед пацієнтів із ЦД-2 [16]. Дослідження, проведені серед чоловіків, хворих на ЦД-1 і ЦД-2, показали, що частота ЕД була суттєво вищою на тлі ЦД-2 (94/143 проти 40/132) та у пацієнтів із хронічними ускладненнями діабету (76/104 проти 59/159). Встановлено, що частота ЕД збільшується зі зростанням тяжкості мікроангіопатій і нейропатій [17].

Аналіз даних літератури виявив високу частоту ЕД у чоловіків із ЦД-2 і коморбідними станами, причому вона може бути провісником серцево-судинних захворювань у цієї високоризикової популяції [20]. Крім того, вважають, що ЕД є високопревалентною у чоловіків із ЦД-2 і є раннім клінічним показником («сторю-

жовим» симптомом) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та мотиватором для цих пацієнтів, корелюючи на рівні ендотелію [21, 22]. Американською асоціацією андрології проведений аналіз обстежень 28 млн чоловіків. Унаслідок множинного регресійного аналізу (понад 9 млн чоловіків з ЕД та 1,5 млн без такого) було встановлено, що ЕД є предиктором розвитку ЦД, а шанс захворіти на ЦД у чоловіків віком 30–35 років з ЕД становить 3 %. Виявлено, що від 35 до 75 % чоловіків із ЦД мають ЕД будь-якого ступеня, причому ЕД у них часто асоціюється з іншими коморбідними станами, а тяжкість ЕД корелює з глікемічним контролем, тривалістю ЦД, наявністю хронічних діабетичних ускладнень [23]. Дослідження чинників ризику та поширеності ЕД серед чоловіків із ЦД-2, проведені в Саудівській Аравії, засвідчили, що поширеність ЕД у чоловіків віком до 50 років становила 25 %, понад 50 років — 75 %. До того ж шанс розвитку ЕД у чоловіків віком старше 50 років в 11,21 рази більший порівняно з чоловіками віком до 50 років [24]. Ерекційна дисфункція спостерігалася втричі частіше у пацієнтів з тривалістю ЦД понад 10 років, ніж у хворих з тривалістю ЦД менше 5 років. У чоловіків із поганим метаболічним контролем ЕД діагностували в 12,2 рази частіше, ніж у пацієнтів з добре контрольованим діабетом. У групі чоловіків з ЕД 53 % мали щонайменше одне хронічне ускладнення ЦД, тоді як у групі без ЕД цей показник становив 20,5 %. Частота ЕД була суттєво вищою на тлі ЦД-2 (94/143 проти 40/132) та у пацієнтів із хронічними ускладненнями діабету (76/104 проти 59/159). Вважають, що частота ЕД збільшується зі зростанням тяжкості мікроангіопатій і нейропатій [25].

Етіологія та патогенез ЕД у чоловіків із ЦД є багатофакторними, і його основні фактори можуть бути згруповані за неврологічними, судинними та психогенними причинами [26]. Концентрація оксиду азоту (NO), отриманого з нейронів та ендотелію, є основним посередником розслаблення гладких м'язів тіла та відповідної ерекції статевого члена, порушення її при ЦД може призвести до ерекційної дисфункції. Вважають, що 10–30 % випадків ЕД можуть бути суто психогенними. Депресія є типовим психічним захворюванням, яке спостерігається при ЦД, і попередні дослідження показують, що наявність її підвищує ризик розвитку ЕД [27]. Хоча депресія може бути важливим фактором психогенної ЕД у діабетиків, однак психологічні фактори також можуть погіршити перебіг ЕД, безпосередньо інгібуючи спинномозкові центри і викликаючи надмірний блок симпатичної системи або збільшуючи рівень периферичного катехоламіну, що призводить до зниження розслаблення кавернозних гладких м'язів. Розвиток ЕД у хворих на ЦД зумовлений насамперед судинними та неврологічними факторами, хоча психологічні фактори також відіграють важливу роль, і ними не слід повністю нехтувати. Загальний стан здоров'я та якість життя хворих на ЦД зазвичай більш тяжкі, ніж у загальній популяції, і значно погіршуються через наявність ерекційної дисфункції. Цукровий діабет викликає зміни у нервово-м'язовій системі, що можуть також сприяти розвитку ерекційної дисфункції. У

чоловіків із ЦД є вагомі докази того, що ЕД зумовлена недостатністю індукованого NO розслаблення гладкої мускулатури через дисфункцію ендотелію та вегетативною нейропатією [28].

В огляді потенційних механізмів розвитку ЕД у пацієнтів із ЦД-2 стверджується, що мікроангіопатії кавернозних артерій, корпоральна венооклюзійна дисфункція та автономна нейропатія є первинними патологічними механізмами ЕД [29]. Експериментальні дані засвідчили, що ерекційна відповідь і вміст нейрональної синтази оксиду азоту в тканині статевого члена та крові шурів зі стрептозоцин-індукованим діабетом були вірогідно зниженими, а рівні кінцевих продуктів глікації (AGEs) — підвищеними [30].

Ерекційна дисфункція у хворих на ЦД-2 переважно має артеріогенний характер, що підтверджується результатами опитування та фармакодоплерографії [31]. Крім того, у хворих в 36,36 % випадків артеріогенні порушення поєднувалися з низькими рівнями андрогенів у крові, а в 42,2 % — з ураженнями вегетативної та соматичної іннервації статевого члена.

Ерекційна дисфункція — один із проявів системних судинних порушень, оскільки ендотелій судин відіграє стрижневу роль у патогенезі численних тромботичних і запальних захворювань [32]. Ця дисфункція є предиктором майбутніх коронарних подій і може бути діагностованою визначенням рівнів циркулюючих у крові маркерів. Тому наявність ЕД може спонукати до обстеження стану серцево-судинної системи в чоловіків без симптомів ССЗ [33]. Ендотелін-1 (ЕТ-1) належить до найпотужніших пептидів, похідних ендотелію, із судиноскорочувальною дією, рівні якого змінюються у хворих на ЦД із хронічними ускладненнями, атеросклерозом і серцево-судинними захворюваннями. Концентрація ЕТ-1 у крові чоловіків із ЦД-2 підвищується та залежить від тривалості діабету, метаболічних порушень, макросудинних ускладнень, але ці зміни можуть нормалізуватися внаслідок компенсації метаболічних порушень. Вважають, що метаболічні порушення на тлі ЦД здатні безпосередньо або опосередковано брати участь у розвитку дисфункції ендотелію та гладких м'язів судин через зміни вмісту ЕТ-1 як модулятора судинного тонуусу й відігравати важливу патологічну роль у розвитку діабетичних судинних ускладнень.

В огляді потенційних механізмів розвитку ЕД у пацієнтів із ЦД-2 стверджується, що мікроангіопатії кавернозних артерій, корпоральна венооклюзійна дисфункція та автономна нейропатія є первинними патологічними механізмами ерекційної дисфункції [33]. Підвищене глікування кінцевих продуктів (AGEs) є причиною недостатнього глікемічного контролю, збільшення вмісту колагену в оболонках статевого члена та кавернозних тілах пенільної тканини хворих на ЦД і гальмує продукцію оксиду азоту.

Вважають, що зниження пікової систолічної швидкості кровообігу зі збільшенням приросту показників тонуусу артеріальної стінки та периферичного опору є наслідком порушень мікроциркуляції, тканинної проникності, що мають місце у хворих на ЦД-2. Підви-



шення тиску у функціонуючих капілярах призводить до значного збільшення транскапілярного фільтраційного тиску і провокує трансудацію, проявом чого спочатку є набряк тканини, а в подальшому — формування порушень трофіки, ступінь яких пропорційний ступеню венозної недостатності. Поширена недостатність венозних клапанів підсилює периферичний застій крові та викликає формування набряково-трофічного синдрому. Гістологічна перебудова стінок колатералей призводить до зриву компенсації й розвитку хронічної венозної недостатності.

Також вважають, що в патогенезі ЕД беруть участь певні механізми й асоційовані порушення: гіперглікемія та старший вік призводять до глікування еластичних волокон і недостатньої релаксації кавернозних тіл; ендотеліальна дисфункція синусоїдальних ендотеліальних клітин призводить до зниження продукції оксиду азоту та порушення вазодилатації; препарати, асоційовані з ЕД (діуретики,  $\beta$ -блокатори); дисліпідемії, які провокують атеросклеротичні порушення артерій статевого члена; мікросудинні порушення, детерміновані гіперглікемією й артеріальною гіпертензією (АГ); підвищене глікування кіцевих продуктів, яке призводить до збільшення кінцевих продуктів перекисного окиснення та зменшення продукції оксиду азоту; недостатність нейральної трансмісії від спинного мозку внаслідок діабетичних нейропатій і зниження продукції нейрональної NO-синтази, яка зменшує рівні нейронального NO, що вивільнюється гладкими м'язами кавернозних тіл; редукція NO-відповіді на інсулін і підвищення відповіді ET-1 на інсулін в інсулінорезистентних осіб; гіпогонадотропний гіпогонадизм [29].

Діабетична нейропатія (ДН) є найпоширенішим діабетичним ускладненням, яке вражає 10–90 % людей з діабетом, залежно від діагностичних критеріїв, віку, тривалості цукрового діабету. Нейропатія є важливим патогенетичним фактором розвитку ЕД, оскільки впливає на всі рівні нервової системи, тому порушення можуть відбуватися на всіх рівнях у складному процесі ерекції. У літературі значно більше уваги приділяється судинним аспектам ЕД порівняно з нервовими (редукція NO-відповіді на інсулін і підвищення відповіді ET-1 на інсулін в інсулінорезистентних осіб). Тобто патофізіологія ЕД є багатофакторною і включає артеріальну, нейрогенну, гормональну, кавернозну, ятрогенну та психогенну причини, однак нині загальноприйнято, що ЕД зумовлена переважно судинними причинами [34]. Нормальна функція кавернозних тіл значною мірою залежить від розслаблення інтактного ендотелію, що потенційно пояснює, чому ЕД може передувати іншим клінічним проявам системного атеросклерозу. Було висунуто гіпотезу, що прогресивна оклюзія/атеросклеротична хвороба може проявлятися раніше у менших кровоносних судинах, таких як судини статевого члена, ніж у великих судинах. Еректильна дисфункція надзвичайно поширена у чоловіків із серцевою недостатністю (СН), й оскільки в значній частині чоловіків СН є недиагностованою, особливо на ранніх стадіях, то вона може бути раннім маркером прихова-

ної СН, що згодом проявляється і вимагає лікування. Зв'язок тяжкості ЕД з різними типами ССЗ був подібним для тих, хто мав попередній анамнез ССЗ і не мав такого, вказуючи на те, що ЕД залишається маркером ризику навіть у чоловіків із відомими серцево-судинними подіями.

Крім того, вважають, що андрогенодефіцит, застоювання деяких антигіпертензивних препаратів, макросудинні порушення, спричинені дисліпідеміями та АГ, які провокують атеросклеротичні порушення артерій статевого члена, мікросудинні порушення, детерміновані гіперглікемією й АГ, редукція NO-відповіді на інсулін і підвищення відповіді ET-1 на інсулін в інсулінорезистентних осіб є патогенетичними чинниками розвитку еректильної дисфункції.

Взаємозв'язок між ступенем компенсації вуглеводного обміну та погіршенням у хворих статевої функції виявлено в багатьох працях. Зокрема, при обстеженні чоловіків, хворих на ЦД-2, із середнім рівнем HbA1c  $8,1 \pm 1,9$  % і показником еректильної функції  $16,6 \pm 5,9$  бала (з коливаннями від 5 до 23 балів), встановлено, що ЕФ знижується зі збільшенням показника HbA1c ( $p = 0,002$ ). Виявлено суттєву кореляцію між рівнем HbA1c і нейропатією, причому багатоваріантний аналіз підтвердив, що рівень HbA1c є незалежним провісником розвитку ЕД ( $p < 0,001$ ). Отже, ЕД корелює з глікемічним контролем та периферичною нейропатією, і HbA1c є незалежним прогностичним показником ЕД [35].

Обстеження 220 чоловіків із ЦД-2 довело наявність ЕД у 52,9 % випадків, причому в усіх пацієнтів з показником HbA1c нижче від 7 %, яких обстежували декілька разів упродовж двох років, частота ЕД була нижчою та збільшувалася зі зростанням показника HbA1c понад 7 % [36]. У пацієнтів із ЕД відзначали більші рівні інсуліну та резистину в крові та нижчі рівні вільного тироксину у крові порівняно з показниками хворих на ЦД без еректильної дисфункції.

У пацієнтів, хворих на ЦД, з більш високими показниками глікемії натще ( $\geq 180$  мг/дл) і HbA1c ( $\geq 8,1$  %) існує вищий ризик будь-яких хронічних ускладнень цукрового діабету. Еректильна дисфункція корелює з показниками глікемічного контролю, наявністю периферичної нейропатії та рівнем HbA1c, які є незалежними предикторами розвитку ЕД [37]. Однак поліпшення глікемічного контролю не завжди може поліпшити еректильну функцію. Деякі автори вважають, що хоча регуляція глікемічного контролю є важливою для лікування ЦД, однак, можливо, є й інші чинники розвитку ЕД у чоловіків із ЦД [38]. Проте висловлено припущення, що рання діагностика й агресивне лікування метаболічних порушень на тлі ЦД можуть вірогідно знижувати показники тяжкості нейросудинних відхилень у хворих чоловіків і поліпшувати еректильну функцію.

Вважають, що ЕД не обмежується тільки сексуальними порушеннями, але й є показником системної ендотеліальної дисфункції та, з клінічної точки зору, часто передре серцево-судинним подіям і може бути використана як ранній маркер для виявлення чоловіків з високим ризиком серйозних ССЗ [26]. Діабет асоційований із судинними ускладненнями, що сприяють

смерті близько 80 % хворих на діабет. Ендотеліальна дисфункція відіграє критичну та ініціюючу роль при судинних порушеннях як при ЦД-1, так і ЦД-2 та інсулінорезистентності/предіабеті. Оцінка статусу ендотелію може слугувати цінним діагностичним і прогностичним засобом при захворюваннях судин у пацієнтів з діабетом.

Судинна ЕД є важливим показником основного захворювання серця і часто може передувати ішемічній хворобі серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ) та інсультам до 5 років [33, 39]. Метааналіз 14 досліджень (понад 90 000 чоловік) показав, що чоловіки з ЕД мали на 44 % більше серцево-судинних подій, на 62 % більше випадків ІМ, на 39 % більше інсультів та на 25 % більший ризик смертності, ніж чоловіки без ЕД [40]. Інші дослідження продемонстрували 2–5-річний інтервал між симптомами ЕД та початком серцево-судинних симптомів та подій [41]. Тобто ЕД має корисне незалежне прогностичне значення для майбутніх серцево-судинних подій. Саме тому серед пацієнтів з ЕД доцільно проводити скринінгові обстеження з метою виявлення ризиків розвитку, обстежувати щодо серцево-судинних захворювань [42], а у разі необхідності пропонувати проведення неінвазивних досліджень для виявлення атеросклерозу та скеровувати до кардіолога [43].

Окрім ССЗ, існують сильні кореляційні зв'язки між ЕД та цукровим діабетом, тестостероновою недостатністю, ожирінням, АГ, депресією:

— недіагностований ЦД вияляють у 3 рази частіше (28 %) у чоловіків з ЕД порівняно з чоловіками з нормальною ерекцією (10 %) [44];

— серед чоловіків старше 50 років чоловіки з ЦД приблизно в 2 рази частіше страждають від ЕД (46 %) порівняно з чоловіками без ЦД (24 %) [45];

— чим довше чоловік страждає від ЦД і чим тяжче перебіг діабету, тим більший ризик розвитку у нього ЕД [46];

— у 1/3 чоловіків із ЦД діагностують гіпогонадний стан, що частково пояснює високу кореляцію між ЦД та ЕД [46].

Сучасні дані свідчать про те, що понад 80 % випадків мають органічну етіологію [26]. Причини органічної еректильної дисфункції тепер можна розділити на неендокринні та ендокринні. Серед неендокринних причин найбільш поширеною є васкулогенна, оскільки ЕД може бути проявом судинного розладу. Ризик розвитку васкулогенної ЕД підвищується у чоловіків, які страждають від ЦД, ожиріння, гіпертонічної хвороби та дисліпідемії [47]. Крім того, атеросклероз, пов'язаний з діабетом, дисліпідемією та/або курінням, може призвести до артеріального стенозу та ускладнити ушкодження судин.

Нейрогенна ЕД пов'язана з впливом на іннервацію та нервову функцію. Нейрогенна ЕД спричинена дефіцитом нервових сигналів до кавернозних тіл, які можуть бути вторинними щодо цукрового діабету та можуть інгібувати опосередкований центральною нервовою системою контроль ерекції і викликати функціональні та структурні зміни внаслідок порушення іннервації [48].

Ятрогенна ЕД може бути зумовлена медикаментозним або хірургічним лікуванням.

Еректильна дисфункція — один із проявів системних судинних порушень, оскільки ендотелій судин відіграє стрижневу роль у патогенезі численних тромботичних і запальних захворювань [32]. Тому наявність ЕД може спонукати до обстеження стану серцево-судинної системи в чоловіків без симптомів ССЗ [50, 51].

Артеріогенна ЕД та серцево-судинні захворювання вважаються різними проявами загального судинного розладу. Три незалежні метааналізи зафіксували, що ЕД потрібно розглядати як провісник ІХС [40] і майбутніх «тихих» серцевих подій [52]. Ця асоціація є найбільш поширеною серед молодих чоловіків (віком до 55 років) та осіб з ЕД і відсутністю інших коморбідних захворювань та вказує на важливість ранньої діагностики й лікування захворювань, пов'язаних з ЕД. Вважається, що ЕД має більше прогностичне значення для серцево-судинних захворювань, ніж традиційні фактори ризику, такі як діабет, гіпертонія, дисліпідемія або куріння [49, 52].

У дослідженні, проведеному в Австралії [34], вивчали зв'язок тяжкості еректильної дисфункції з різними наслідками серцево-судинних захворювань серед чоловіків з попереднім діагнозом ССЗ та без нього. Виявлено, що показники тяжкої ЕД серед учасників дослідження становили 2,2 % для чоловіків віком 45–54 роки, 6,8 — 55–64 роки, 20,2 % — 65–74 роки, 50,0 % — 75–84 роки та 75,4 % — для чоловіків віком від 85 років. Під час періоду дослідження зафіксували 7855 госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями та 2304 випадками смерті. Встановлено, що серед чоловіків без попереднього діагнозу ССЗ у осіб з тяжкою еректильною дисфункцією частіше розвивалися ІХС (ризик — 1,60), СН (8,00), захворювання периферичних судин (ризик — 1,92) та інші ССЗ (ризик — 1,26) порівняно з чоловіками без еректильної дисфункції. Крім того, сукупний ризик смерті від усіх результатів серцево-судинних захворювань становив 1,35, загальний ризик смерті також був вищим (ризик — 1,93) у цих чоловіків. Встановлено, що ці підвищені ризики були подібними у чоловіків з ЕД і раніше діагностованими серцево-судинними захворюваннями. Отримані результати дозволяють припустити, що порівняно з чоловіками без еректильної дисфункції є зростаючий ризик ішемічної хвороби серця, периферичних судинних захворювань та смертності від усіх причин у тих, хто страждає від ЕД з наростанням ступеня її тяжкості. Автори стверджують, що еректильна дисфункція є маркером ризику ССЗ, а не фактором ризику, який спричиняє серцево-судинні захворювання. Вони підкреслюють необхідність врахування наявності ЕД щодо ризику розвитку різних типів захворювань серцево-судинної системи, оскільки чоловіки з ЕД мають більш високий ризик ССЗ, і чим тяжча ЕД, тим вищий ризик.

Серед органічних причин розвитку ЕД у чоловіків найважливішу роль відіграє дефіцит андрогенів, передусім тестостерону. Андрогени вважаються головним

гормональним регулятором розвитку та фізіології статевого члена. На основі експериментальних досліджень з ендogenous гіпогонадизмом була сформульована порогова гіпотеза, підтверджена епідеміологічними даними, що для підтримання ерекtilьної функції потрібно щонайменше 8 нмоль/л тестостерону в крові [53]. Клінічні дослідження, що стосуються ролі застосування препаратів тестостерону у чоловіків з ЕД, підтверджують значний сприятливий вплив на ерекtilьну функцію, але лише у чоловіків із меншим ніж 12 нмоль/л (345 нг/дл) рівнем тестостерону [54].

У поодиноких працях дискутується можлива роль гормонів щитоподібної залози, пролактину, гормона росту та інсуліноподібного фактора росту-1, дегідроепіандростерону та окситоцину в розвитку ЕД [55]. Однак, хоча ці гормони відіграють важливу роль у патофізіології ерекції, їх епідеміологічний вплив, імовірно, є не таким значним. У чоловіків із порушеннями статевої функції одним із найбільш часто змінюваних гормонів після тестостерону є пролактин. Його основний ефект полягає у пригніченні секреції гонадотропінів, що може індукувати розвиток гіпогонадизму. Тому вважають за необхідне розглядати визначення його рівнів для скринінгу разом із тестостероном та лютеїнізуючим гормоном у чоловіків з ерекtilьною дисфункцією.

Часто органічна ерекtilьна дисфункція включає психологічний компонент, тобто незалежно від інциденту ЕД накладає негативні наслідки на міжособистісні стосунки, настрої та якість життя.

Алкоголь та куріння впливають на ерекtilьну функцію. Дані спостережних досліджень свідчать про позитивну залежність «доза — реакція» між кількістю і тривалістю куріння та ризиком ерекtilьної дисфункції. Подібні результати були задокументовані щодо зловживання алкоголем. Крім того, дієти з низьким вмістом цільнозернових продуктів, бобових, овочів і фруктів, а також з високим вмістом червоного м'яса, молочних продуктів, жирів, солодких продуктів хар-

чування та напоїв пов'язані з підвищеним ризиком ерекtilьної дисфункції. Метааналіз наявних доказів демонструє, що помірні та часті фізичні навантаження сприяють зниженню ризику ерекtilьної дисфункції. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що ожиріння та метаболічний синдром пов'язані з підвищеним ризиком ЕД [56, 57].

Прийом медикаментів асоційований з підвищеним ризиком розвитку ЕД [26]. Ліки, використання яких може призвести до розвитку ерекtilьної дисфункції:

- тіазидні діуретики,  $\beta$ -адреноблокатори та спіронолактон — для лікування гіпертонії;
- дигоксин — для лікування фібриляції передсердь;
- інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази — для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози;
- антиандрогени — для лікування раку простати;
- агоністи та антагоністи, що вивільняють лютеїнізуючий гормон, — для лікування раку простати;
- трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, бензодіазепіни, антипсихотики та фенітоїн — для лікування депресії та інших психічних станів;
- H<sub>2</sub>-блокатори — для лікування виразок;
- опіати — для лікування болю.

Причини розвитку ерекtilьної дисфункції у чоловіків підсумовані у табл. 1.

## Клініка

Ерекtilьна дисфункція включає зміну будь-якого з компонентів ерекtilьної реакції, а також може негативно впливати на якість життя чоловіків, оскільки у більшості пацієнтів спостерігаються симптоми депресії та тривоги, пов'язані з їхніми сексуальними можливостями. Ці симптоми так само впливають на сексуальний досвід партнера та якість життя пари. Клінічні особливості ЕД містять багато ключових ознак в анамнезі, зокрема й деякі фізичні ознаки при обстеженні, залежно від типу цукрового діабету [6].

**Таблиця 1. Різні причини ерекtilьної дисфункції (Деєрак К. et al., 2020)**

Психологічні розлади	Судинні розлади	Неврологічні розлади	Ендокринні та метаболічні розлади	Різне
Тривога	Периферичні судинні	Інсульт	Цукровий діабет	Куріння
Психологічна травма	Серцеві захворювання	Периферичні невропатії	Гіпогонадизм	Зловживання наркотиками та алкоголем
Депресія	Гіпертонія	Розсіяний склероз	Порушення функції щитоподібної залози	Структурні відхилення
Психози	Венозний відтік	Травма хребта і таза	Гіпопітуїтаризм	Хірургія та травма
Неправильне уявлення			Гіперпролактинемія	
			Гіперліпідемія	
			Захворювання печінки	
			Захворювання нирок	

## Симптоми еректильної дисфункції (Yafi F. et al., 2016)

### Психогенна ЕД:

- раптове настання;
- переривчаста функція (мінливість, ситуативна);
- втрата стійкої здатності;
- відмінна нічна ерекція;
- відповідь на інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, ймовірно, буде доброю.

### Органічна ЕД:

- поступове настання;
- часто прогресує;
- постійно погана реакція;
- ерекція краще в положенні стоячи, ніж лежачи (за наявності венозного відтоку).

Психогенна ЕД асоційована зі стресом, депресією, тривожністю і зазвичай пов'язана з неможливістю досягти та підтримувати ерекцію до або під час статевих стосунків. Психогенна ерекція досягається еротичними або емоційними подразниками і використовує лімбічну систему мозку. Рефлекторна ерекція досягається безпосереднім торканням ствола пеніса і знаходиться під контролем периферичних нервів та нижніх відділів спинного мозку. Відповідна психологічна оцінка є надзвичайно важливою, з урахуванням потенційного психологічного ефекту на пацієнта та партнершу. Раніше еректильна дисфункція вважалася, здебільшого, суто психогенним розладом, але сучасні дані свідчать про те, що понад 80 % випадків мають органічну етіологію.

Причини органічної еректильної дисфункції розділяють на неендокринні та ендокринні. До неендокринних причин розвитку ЕД належать судинні порушення, що впливають на кровопостачання і, як вважають, є найпоширенішими та можуть включати порушення артеріального кровотоку та венооклюзивні, які також включають аномалії венозного відтоку; нейрогенні, асоційовані з іннервацією та нервовою функцією, та ятрогенні, що стосуються медичного або хірургічного лікування. До ендокринних факторів, які сприяють розвитку ЕД, зараховують зниження рівня тестостерону в сироватці крові. Часто органічна ЕД включає психологічний компонент, тобто незалежно від інциденту ЕД накладає негативні наслідки на міжособистісні стосунки, настрої та якість життя.

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

## Список літератури

1. Li H.J., Bai W.J., Dai Y.T., Xu W.P., Wang C.N., Li H.Z. An analysis of treatment preferences and sexual quality of life outcomes in female partners of Chinese men with erectile dysfunction. *Asian J. Androl.* 2016 Sep-Oct. 18(5). 773-9. doi: 10.4103/1008-682X.159719.
2. Shamloul R., Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013 Jan 12. 381(9861). 153-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.
3. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O., Levinson W., O'Muircheartaigh C.A., Waite L.J. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 23. 357(8). 762-74. doi: 10.1056/NEJMoa067423.

4. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994 Jan. 151(1). 54-61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1.
5. Corona G., Lee D.M., Forti G., O'Connor D.B., Maggi M., O'Neill T.W. et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J. Sex. Med.* 2010 Apr. 7(4 Pt. 1). 1362-80. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x.
6. Luchytskyy V., Tronko M., Luchytskyy E. Aspects of Testosterone Replacement Therapy in Men With Type 2 Diabetes Mellitus and Testosterone Deficiency. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019. 15(2). 99-105. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166099.
7. Nelson C.J., Mulhall J.P., Roth A.J. The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J. Sex. Med.* 2011 Feb. 8(2). 560-6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02127.x.
8. Jannini E.A., Sternbach N., Limoncin E., Ciocca G., Gravina G.L., Tripodi F. et al. Health-related characteristics and unmet needs of men with erectile dysfunction: a survey in five European countries. *J. Sex. Med.* 2014 Jan. 11(1). 40-50. doi: 10.1111/jsm.12344.
9. Derogatis L.R., Burnett A.L. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J. Sex. Med.* 2008 Feb. 5(2). 289-300. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00668.x.
10. Kouidrat Y., Pizzol D., Cosco T., Thompson T., Carnaghi M., Bertoldo A. et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet. Med.* 2017 Sep. 34(9). 1185-92. doi: 10.1111/dme.13403.
11. Anwar Z., Sinha V., Mitra S., Mishra A.K., Ansari M.H., Bharti A. et al. Erectile dysfunction: an underestimated presentation in patients with diabetes mellitus. *Indian J. Psychol. Med.* 2017 Sep-Oct. 39(5). 600-4. doi: 10.4103/0253-7176.217015.
12. Giugliano F., Maiorino M., Bellastella G., Gicchino M., Giugliano D., Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int. J. Impot. Res.* 2010 May-Jun. 22(3). 204-9. doi: 10.1038/ijir.2010.1.
13. Lindau S.T., Tang H., Gomero A., Vable A., Huang E.S., Drum M.L. et al. Sexuality among middle-aged and older adults with diagnosed and undiagnosed diabetes: a national, population-based study. *Diabetes Care.* 2010 Oct. 33(10). 2202-10. doi: 10.2337/dc10-0524.
14. Nikolaidou B., Nouris C., Lazaridis A., Sampanis C., Doumas M. Diabetes mellitus and erectile dysfunction. In: Viigimaa M., Vlachopoulos C., Doumas M., editors. *Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease.* Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer International Publishing, 2015. P. 119-28.
15. Walle B., Lebeta K.R., Fita Y.D., Abdissa H.G. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among diabetic men attending the diabetic clinic at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia, 2016. *BMC Res. Notes.* 2018 Feb 15. 11(1). 130-5. doi: 10.1186/s13104-018-3211-2.
16. Rosen R.C., Wing R.R., Schneider S., Wadden T.A., Foster G.D., West D.S. et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J. Sex. Med.* 2009 May. 6(5). 1414-22. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01209.x.
17. Fedele D., Coscelli C., Cucinotta D., Forti G., Santeusano F., Viaggi S. et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J. Urol.* 2001 Oct. 166(4). 1368-71.

18. Jackson G. *Erectile dysfunction and cardiovascular disease*. Arab. J. Urol. 2013 Sep. 11(3). 212-6. doi: 10.1016/j.aju.2013.03.003.
19. Colson M.H., Cuzin B., Faix A., Grellet L., Huyghes E. *Current epidemiology of erectile dysfunction, an update*. Sexologies. 2018 Jan-Mar. 27(1). 9-17. doi: 10.1016/j.sexol.2018.01.018.
20. Tamler R. *Diabetes, obesity, and erectile dysfunction*. Gen. Med. 2009. 6 (Suppl 1). 4-16. doi: 10.1016/j.genm.2008.12.003.
21. Wylie K. *Erectile dysfunction*. Adv. Psychosom. Med. 2008. 29. 33-49. doi: 10.1159/000126623.
22. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Briganti A., Salonia A. et al. *The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease*. Am. J. Cardiol. 2005 Dec 26. 96(12B). 19M-23M. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.006.
23. Yaman O., Akand M., Gursoy A., Erdogan M.F., Anafarta K. *The effect of diabetes mellitus treatment and good glycemic control on the erectile function in men with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction: a pilot study*. J. Sex. Med. 2006 Mar. 3(2). 344-8. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00221.x.
24. Bahar A., Elyasi F., Moosazadeh M., Afradi G., Kashi Z. *Sexual dysfunction in men with type II diabetes*. Caspian. J. Intern. Med. 2020 May. 11(3). 295-303. doi: 10.22088/cjim.11.3.295.
25. Ossei-Gerning N., Edwards D., Muneer A. *British Society for sexual medicine guidelines on the management of erectile dysfunction in men-2017*. J. Sex. Med. 2018 Apr. 15(4). 430-57. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.01.023.
26. Yafi F.A., Jenkins L., Albersen M., Corona G., Isidori A.M., Goldfarb S. et al. *Erectile dysfunction*. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016 Feb 4. 2. 16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.
27. Rubin R.R., Ma Y., Marrero D.G., Peyrot M., Barrett-Connor E.L., Kahn S.E. et al. *Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program*. Diabetes Care. 2008 Mar. 31(3). 420-6. doi: 10.2337/dc07-1827.
28. Sáenz de Tejada I., Angulo J., Celtek S., González-Cadavid N., Heaton J., Pickard R., Simonsen U. *Pathophysiology of erectile dysfunction*. J. Sex. Med. 2005 Jan. 2(1). 26-39. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.20103.x.
29. Fonseca V., Jawa A. *Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments?* Am. J. Cardiol. 2005 Dec 26. 96(12B). 13M-8M. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.005.
30. Usta M.F., Kendirci M., Gur S., Foxwell N.A., Bivalacqua T.J., Celtek S., Hellstrom W.J. *The breakdown of preformed advanced glycation end products reverses erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: preventive versus curative treatment*. J. Sex. Med. 2006 Mar. 3(2). 242-50; discussion 250-2. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00217.x.
31. Bertolotto M., Neumaier C.E., Martinoli C., Quaia E., Savoca G. *Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with normal and impaired erection*. Eur. Radiol. 2002 Sep. 12(9). 2287-93. doi: 10.1007/s00330-002-1347-9.
32. Shabsigh R., Arver S., Channer K.S., Eardley I., Fabbri A., Gooren L. et al. *The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome*. Int. J. Clin. Pract. 2008 May. 62(5). 791-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01696.x.
33. Corona G., Rastrelli G., Isidori A.M., Pivonello R., Bettocchi C., Reisman Y. et al. *Erectile dysfunction and cardiovascular risk: a review of current findings*. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2020 Mar. 18(3). 155-64. doi: 10.1080/14779072.2020.1745632.
34. Banks E., Joshy G., Abhayaratna W.P., Kritharides L., Macdonald P.S., Korda R.J., Chalmers J.P. *Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study*. PLoS Med. 2013. 10(1). e1001372. doi: 10.1371/journal.pmed.1001372.
35. Fedele D., Bortolotti A., Coscelli C., Santeusano F., Chatenoud L., Colli E. et al. *Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy*. Int. J. Epidemiol. 2000 Jun. 29(3). 524-31.
36. Derosa G., Romano D., Tinelli C., D'Angelo A., Maffioli P. *Prevalence and associations of erectile dysfunction in a sample of Italian males with type 2 diabetes*. Diabetes Res. Clin. Pract. 2015 May. 108(2). 329-35. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.037.
37. Shiferaw W.S., Akalu T.Y., Aynalem Y.A. *Prevalence of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus and its association with body mass index and glycated hemoglobin in Africa: a systematic review and meta-analysis*. Int. J. Endocrinol. 2020 Jan 18. 2020. 5148370. doi: 10.1155/2020/5148370.
38. Bacon C.G., Hu F.B., Giovannucci E., Glasser D.B., Mittleman M.A., Rimm E.B. *Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men*. Diabetes Care. 2002 Aug. 25(8). 1458-63. doi: 10.2337/diacare.25.8.1458.
39. Inman B.A., Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E., Nehra A., Lieber M.M. et al. *A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease*. Mayo Clin. Proc. 2009 Feb. 84(2). 108-13. doi: 10.4065/84.2.108.
40. Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Ioakeimidis N.K., Aznaouridis K.A., Stefanadis C.I. *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2013 Jan 1. 6(1). 99-109. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903.
41. Jackson G., Boon N., Eardley I., Kirby M., Dean J., Hackett G. et al. *Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus*. Int. J. Clin. Pract. 2010 Jun. 64(7). 848-57. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02410.x.
42. Imprialos K., Koutsampasopoulos K., Manolis A., Doumas M. *Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor: time to step up?* Curr. Vasc. Pharmacol. 2021. 19(3). 301-12. doi: 10.2174/1570161118666200414102556.
43. Miner M., Nehra A., Jackson G., Bhasin S., Billups K., Burnett A.L. et al. *All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup*. Am. J. Med. 2014 Mar. 127(3). 174-82. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.10.01/
44. Skeldon S.C., Detsky A.S., Goldenberg S.L., Law M.R. *Erectile dysfunction and undiagnosed diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia*. Ann. Fam. Med. 2015 Jul-Aug. 13(4). 331-5. doi: 10.1370/afm.1816.
45. Eaton C.B., Liu Y.L., Mittleman M.A., Miner M., Glasser D.B., Rimm E.B. *A retrospective study of the relationship between biomarkers of atherosclerosis and erectile dysfunction in 988 men*. Int. J. Impot. Res. 2007 Mar-Apr. 19(2). 218-25. doi: 10.1038/sj.ijir.3901519.
46. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M., Bandyopadhyay A., Chaudhuri A., Dandona P. *Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004 Nov. 89(11). 5462-8. doi: 10.1210/jc.2004-0804.
47. Kupelian V., Araujo A.B., Chiu G.R., Rosen R.C., McKinlay J.B. *Relative contributions of modifiable risk factors to erectile*

dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev. Med.* 2010 Jan-Feb. 50(1–2). 19–25. doi: 10.1016/j.ypmed.2009.11.006.

48. Brackett N.L., Lynne C.M., Ibrahim E., Ohl D.A., Sønksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat. Rev. Urol.* 2010 Mar. 7(3). 162–72. doi: 10.1038/nrurol.2010.7.

49. Guo W., Liao C., Zou Y., Li F., Li T., Zhou Q. et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J. Sex. Med.* 2010 Aug. 7(8). 2805–16. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01792.x.

50. Polonsky T.S., Taillon L.A., Sheth H., Min J.K., Archer S.L., Ward R.P. The association between erectile dysfunction and peripheral arterial disease as determined by screening ankle-brachial index testing. *Atherosclerosis.* 2009 Dec. 207(2). 440–4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.005.

51. Prezioso D., Iacono F., Russo U., Romeo G., Ruffo A., Russo N., Illiano E. Evaluation of penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. Our experience on 59 cases. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2014 Mar 28. 86(1). 9–14. doi: 10.4081/aiua.2014.1.9.

52. Yamada T., Hara K., Umematsu H., Suzuki R., Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2012. 7(9). e43673. doi: 10.1371/journal.pone.0043673.

53. Gray P.B., Singh A.B., Woodhouse L.J., Storer T.W., Casaburi R., Dzekov J. et al. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Jul. 90(7). 3838–46. doi: 10.1210/jc.2005-0247.

54. Corona G., Isidori A.M., Buvat J., Aversa A., Rastrelli G., Hackett G. et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J. Sex. Med.* 2014 Jun. 11(6). 1577–92. doi: 10.1111/jsm.12536.

55. Sansone A., Romanelli F., Gianfrilli D., Lenzi A. Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine.* 2014 Aug. 46(3). 423–30. doi: 10.1007/s12020-014-0254-6.

56. Corona G., Rastrelli G., Filippi S., Vignozzi L., Mannucci E., Maggi M. Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J. Androl.* 2014 Jul-Aug. 16(4). 581–91. doi: 10.4103/1008-682X.126386.

57. Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D., Guida P., Nada E. Gruppo di studio SUBITO-DE. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J. Sex. Med.* 2014 Aug. 11(8). 2065–73. doi: 10.1111/jsm.12601.

Отримано/Received 16.06.2021

Рецензовано/Revised 23.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2021 ■

#### Information about authors

Evgen Luchytskiy, MD, PhD, Professor, Head of Reproductive Endocrinology department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evgenluchytskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110>

Vitalii Luchytskiy, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vitaliyluchytskiy@gmail.com; phone: +380677936932; <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>

#### Conflicts of interests

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

E.V. Luchytskiy, V.Ye. Luchytskiy

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

## Erectile dysfunction in men with diabetes (literature review) Part 1

**Abstract.** The first part of the review article highlights modern views on the prevalence, etiology and features of the pathogenesis of erectile dysfunction (ED) in men with diabetes mellitus. Google Scholar and PubMed databases were used to search for literature sources. The role of comorbid diseases in the development of ED in men with diabetes mellitus has been shown. The generalized data on the main clinical manifestations of erectile dysfunction, methods of its diagnosis and treatment are given. A number of epidemiological studies over the past 20 years have found that erectile dysfunction in men with diabetes may be an early marker of cardiovascular complications. Thus, in the algorithm for ED diagnosis in patients with diabetes it is necessary to conduct a thorough examination of the cardiovascular system. Numerous literature sources indicate an important role in the correction of androgen deficiency in men with type 2 diabetes, in order to enhance the effectiveness of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Erectile dysfunction involves a change in any of the components of an erectile response. ED can negatively affect a man's quality of life because most patients experience symptoms of depression and anxiety related to their sexual capabilities. These symptoms also affect a partner's sexual experience and the couple's quality of life. Clinical features of ED have many key

features in the anamnesis, including some physical signs during examination depending on a type of diabetes. With age, comorbid conditions play an increasing role in the development of ED. Diabetes mellitus, cardiovascular diseases, obesity can lead to the development of ED before accelerated deterioration of erectile function and disorders at the molecular level of the mechanisms underlying erection. Patients with diabetes and ED have higher scores on the depression rating scale, and poorer overall health and quality of life. Early detection of ED in individuals with diabetes can improve the overall health and quality of life of patients. Patients with diabetes with poor glycemic control and older age are more likely to develop severe ED, which further exacerbates an already compromised health and quality of life. According to the National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2002), diabetes mellitus is a modified risk factor independently associated with the development of ED (odds ratio (OR) 2.69), obesity (OR 1.60), smoking (OR 1.74) and hypertension (OR 1.56). Erectile dysfunction is a common complication of diabetes, and diabetes is a risk factor for ED; men with diabetes are three times more likely to have ED.

**Keywords:** diabetes mellitus; man; erectile dysfunction; testosterone

УДК 616.391-084-085-053.2

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241524>

Камінський О.В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

## Дозування вітаміну D

**Резюме.** Попри свою історичну назву, вітамін D — це зовсім не вітамін, а гормон, який в активованому стані є метаболічно активним стероїдним жиророзчинним гормоном, що діє на клітинні рецептори. Вітамін-гормон D синтезується ендогенно і далі метаболізується в організмі, за умови наявності необхідних попередників і деяких чинників — впливу ультрафіолету певної хвили на шкіру. У той же час самі по собі вітаміни — це поживні речовини, кофактори біохімічних реакцій, які в організмі не синтезуються і не можуть взаємодіяти з рецепторами, споживаються з їжею, тому гормон D не є вітаміном. Протягом усього періоду вивчення вітаміну-гормону D тривають суперечки про його застосування та дозування. Більшість авторитетних експертів Європи та Америки підтримують думку про необхідність поповнення й підтримання нормального рівня вітаміну D, вважаючи його абсолютно безпечним і корисним. У 2011 р. Ендокринне товариство США опублікувало рекомендації з клінічної практики щодо вітаміну D, вказуючи, що бажана концентрація в сироватці крові 25(OH)D<sub>3</sub> становить > 75 нмоль/л (> 30 нг/л), щоб досягти максимального впливу цього вітаміну на обмін кальцію, кістки та м'язовий метаболізм. Згідно з цими рекомендаціями, для послідовного підвищення рівня сироватки крові 25(OH)D<sub>3</sub> понад 75 нмоль/л (30 нг/мл) у дорослих може знадобитися не менше 1500–2000 МО/добу додаткового вітаміну D, принаймні 1000 МО/день у дітей та підлітків. Найчастішою формою порушень функції прищитоподібних залоз є вторинний гіперпаратиреоз, який розвивається внаслідок недостатності/дефіциту вітаміну D (80–90 %). Неоптимальні концентрації 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові призводять до вторинного гіперпаратиреозу, потенційно ведуть до зниження мінералізації кісток і в кінцевому підсумку до збільшення ризику остеопенії, остеопорозу й переломів, аритмії серця, підвищення артеріального тиску. Найчастіше використовують вітамін D у стартовій дозі 5000 МО щодня протягом 2–3 місяців, потім переводячи пацієнтів на підтримуючі дози 2000–4000 МО/день щодня, які вважаються безпечними. Однак слід зауважити, що частина пацієнтів будуть потребувати постійного застосування 5000 МО вітаміну D на день упродовж тривалого часу (років) для підтримання цільового оптимального рівня 25(OH)D у крові, особливо у хворих з нормокальціємічними формами вторинного гіперпаратиреозу.

**Ключові слова:** вітамін D; дозування; вторинний гіперпаратиреоз

### Вступ

Вітамін D має безліч терапевтичних переваг: від підтримки метаболізму й міцності кісток, зменшення серцево-судинних ризиків і до зниження поширеності онкопатології, у тому числі раку товстого кишечника. Його протизапальні, антиоксидантні, імуномодулюючі та нейропротекторні властивості підтримують здоров'я, м'язову функцію й активність клітин мозку. Його найбільша концентрація й безліч рецепторів (ядерні VDR та мембранні MARRS) містяться в клітинах ЦНС, жирової тканини, імунної

системи, м'язів, підшлункової залози, тканинах репродуктивної системи.

Вітамін D регулює роботу більше ніж 5000 генів (у людини в організмі міститься близько 30 000 генів). Нестача/дефіцит вітаміну D тягне за собою розвиток не тільки рахіту й остеопорозу, а й багатьох інших серйозних захворювань і негативних станів, наприклад автоімунну патологію, хворобу Альцгеймера, ожиріння, цукровий діабет тощо.

Незважаючи на свою історичну назву, вітамін D — це зовсім не вітамін, а гормон, який в активованому

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Камінський Олександр Валентинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу радіаційної ендокринології, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», вул. Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: endocriner@gmail.com

For correspondence: Oleksiy Kaminskyi, MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Research Centre for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Ilyenka st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com

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

стані є метаболічно активним стероїдним жиророзчинним гормоном (гормон D), що діє на клітинні рецептори. Вітамін-гормон D синтезується ендогенно й далі метаболізується в організмі, за умови наявності необхідних попередників і деяких чинників — впливу ультрафіолету певної хвилі на шкіру. У той же час самі по собі вітаміни — це поживні речовини, кофактори біохімічних реакцій, які в організмі не синтезуються і не можуть взаємодіяти з рецепторами, споживаються з їжею, тому гормон D не є вітаміном.

Кількість вітаміну D, синтезованого шкірою, залежить від багатьох факторів, у тому числі від спектра ультрафіолету, який змінюється залежно від часу доби, сезону, географічної широти, особливостей самої людини: генетичних поломок, пігментації шкіри, способу життя, маси тіла, тривалості перебування поза приміщенням. Україна знаходиться в північній частині Європи, тому три чверті року з осені до весни цей вітамін не синтезується в населення через відсутність потрібної довжини хвилі ультрафіолету (променів діапазону B).

Вітамін-гормон D можна не тільки синтезувати ендогенно, але й отримувати з продуктів харчування або біологічно активних домішок (препаратів, полівітамінних комплексів). Не вся їжа містить вітамін D, але його можна отримати зі штучно збагачених молока і злаків, жирної риби й деяких інших продуктів.

Існує кілька форм вітаміну-гормону D. Неактивний вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) надходить в основному з їжею, а напівактивний вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) синтезується ендогенно, індивідуально, у всіх по-різному. Процес біологічної активації в організмі проходить два етапи гідроксилювання: перший відбувається у печінці, з утворенням 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D<sub>3</sub>, кальцидіол], а другий відбувається в основному в нирках з утворенням фізіологічно активного 1,25-дигідроксивітаміну D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, кальцитріол], також відомого як гормон D.

На жаль, сьогодні в людини в раціоні бракує продуктів, що містять необхідну кількість вітаміну-гормону D, а також чинники зовнішнього середовища й недостатньо міцне здоров'я (надмірна вага, неправильний спосіб життя, генетичні та ферментативні поломки) не дають шансу підтримувати необхідний рівень вітаміну-гормону D в крові для підтримки здоров'я протягом усього календарного року. Тому 80 % населення земної кулі й 90 % українців, як і інші жителі північної Європи, перебувають в умовах його довічної недостатності/дефіциту, у той же самий час він широко доступний як недорогі безрецептурні домішки в різних лікарських формах і дозуваннях [1].

Поширеність дефіциту вітаміну D у Європі набагато більша, ніж в Азії, Австралії чи США, а також висока в афроамериканців та афроевропейців, у яких сильно пігментована шкіра робить УФ-світло набагато менш ефективним.

У Роттердамському перспективному когортному дослідженні (3995 учасників, тривалість 12 років) [2] показано, що у Європі в цілому 57 % населення має дефіцит (< 50 нмоль/л), 27 % — недостатність (50–75 нмоль/л), а лише 16 % — адекватний статус вітаміну D (≥ 75 нмоль/л) (рис. 1.2а).

## Недостатність та дефіцит вітаміну D

Протягом усього періоду вивчення вітаміну-гормону D тривають суперечки про його застосування та дозування. Є кілька поглядів на проблему, але виділяється незначна група скептиків щодо його використання, яка поступово стає меншою під впливом наукових фактів. Однак більшість авторитетних експертів Європи та Америки підтримують думку про необхідність поповнення й підтримання нормального рівня вітаміну D, вважаючи його абсолютно безпечним і корисним.

Класифікація статусу вітаміну D, на яку орієнтуються міжнародні професійні організації багатьох країн Європи, ґрунтується на визначенні в сироватці крові вмісту 25(OH)D<sub>3</sub>, який в основному є результатом гідроксилювання вітаміну D у печінці, де він депонується. Він має значну концентрацію у крові та тривалій період напіввиведення (близько 3 тижнів) і тому вважається найкращим порівняно з іншими його формами для визначення постачання вітаміну D з усіх джерел.

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я (США, 2016), найкращим показником статусу вітаміну D є концентрація 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові (табл. 1). Він відображає рівень, отриманий щодня з їжею та при вживанні домішок, не вказує на депонований вітамін D, а перевагою є досить довгий циркулюючий період напіврозпаду — 15 днів, який не залежить від концентрацій паратгормону, кальцію та фосфору.

На відміну від США, у Європі багато років використовували так званий загальний рівень циркулюючого вітаміну D (D<sub>2</sub> в комплексі з D<sub>3</sub>), однак сьогодні ці норми екстраполювали на 25(OH)D<sub>3</sub> (табл. 1), тому від визначення сумарного вітаміну D (D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub>) прийняте рішення відмовитися.

Вважається, що сироватковий рівень 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> не є добрим показником статусу вітаміну D, оскільки його зменшення не може відбутися, доки дефіцит вітаміну D не є серйозним. Визначення рівня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> потрібне лише у хворих із хронічною хворобою нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, оскільки в них блокується активація 25(OH)D<sub>3</sub> до 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. У таких виняткових випадках це дозволяє контролювати ефективність його поповнення.

## Скринінг вітаміну D

Скринінг дефіциту вітаміну D рекомендується використовувати в осіб, які мають високі ризики, а саме (NICE, 2013 та [5]):

- в осіб з ожирінням (індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>) [6];
- вагітних жінок;
- підлітків і молодих жінок;
- новонароджених і дітей молодших від 5 років;
- літніх осіб 65 років і старше;
- пацієнтів з остеопорозом;
- хворих із синдромом мальабсорбції;
- пацієнтів із порушеннями, які впливають на метаболізм вітаміну D і фосфату (наприклад, із хронічними захворюваннями нирок);
- осіб, які рідко або взагалі не піддаються впливу сонця;



— осіб, які закривають шкіру одягом (згідно з культурними чи релігійними традиціями);

— осіб, які знаходяться в закритих приміщеннях протягом тривалого часу (офісні працівники, інваліди, ув'язнені тощо);

— осіб чорної раси та іспаномовних: із більш темною шкірою, наприклад африканського, африкансько-карибського та південноазійського походження, які живуть в Європі (меланін ефективно поглинає UVB-фотони);

— осіб із тривалим робочим днем;

— осіб, які використовують захисні креми.

У 2011 р. Ендокринне товариство США опублікувало рекомендації з клінічної практики щодо вітаміну D, вказуючи, що бажана концентрація в сироватці крові  $25(\text{OH})\text{D}_3$  становить  $> 75$  нмоль/л ( $> 30$  нг/л), щоб досягти максимального впливу цього вітаміну на обмін кальцію, кістки та м'язовий метаболізм [7]. Згідно з цими рекомендаціями, для послідовного підвищення рівня сироватки крові  $25(\text{OH})\text{D}_3$  понад 75 нмоль/л (30 нг/мл) у дорослих може знадобитися не менше ніж 1500–2000 МО/добу додаткового вітаміну D, принаймні 1000 МО/день у дітей та підлітків [7].

## Оптимальний рівень вітаміну D

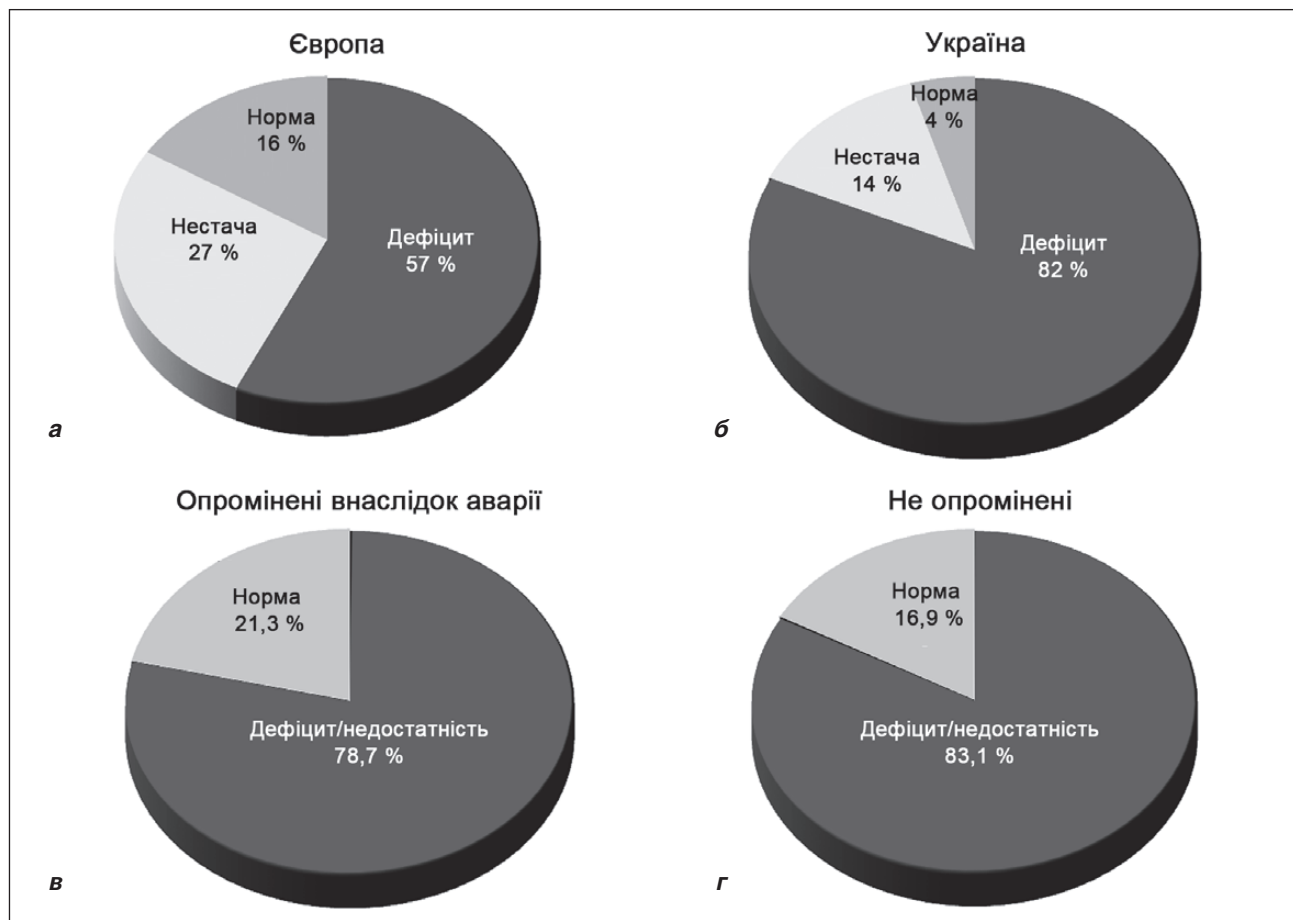
Оптимальна доза будь-якої необхідної для організму речовини підбирається таким чином, щоб він повноцінно міг виконувати свої функції протягом максимально тривалого часу, при цьому не виникали негативні наслідки у більшості людей. Натепер все більше людей усвідомлюють потребу доповнювати свій раціон вітаміном D. У західних країнах харчові продукти штучно збагачують вітаміном D.

За різними рекомендаціями, для підтримки здоров'я необхідно підтримувати рівні циркулюючого у крові вітаміну D понад 75 нмоль/л ( $\geq 30$  нг/мл). Дефіцит вітаміну D може призвести до безлічі медичних проблем, особливо в дітей, дорослих з ожирінням та осіб похилого віку.

### Нормальний рівень вітаміну D [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ] у сироватці крові:

- мінімальне забезпечення  $\geq 75$  нмоль/л ( $\geq 30$  нг/л);
- оптимальне забезпечення 100–150 нмоль/л (40–60 нг/л);
- передозування вітаміну  $\geq 250$  нмоль/л ( $\geq 100$  нг/л)

У дітей за наявності недостатності/дефіциту можуть виникати дратівливість, млявість, затримка розвитку,



**Рисунок 1.** Частота виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D в різних країнах та у мешканців України, у тому числі в осіб, опромінених при аварії на ЧАЕС, і тих, хто не належить до категорій постраждалих: а) Роттердамське дослідження, 2015 [2]; б) дані В.В. Поворознюка, 2016 [3]; в) опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС (через 30–33 роки після аварії) (Камінський О.В. та ін., 2020) [4]; г) неопромінені мешканці України (дослідження 2016–2019 рр.) (Камінський О. В. та ін., 2020) [4]

важливими симптомами дефіциту вітаміну D є зміни кісток або переломи. У дітей і дорослих осіб можуть спостерігатися множинні патофізіологічні порушення та клінічні прояви з ураженням будь-яких систем (імунної, серцево-судинної, нервової, ендокринної та ін.) із підвищенням фатальних ризиків і зниженням тривалості життя.

## Застосування вітаміну D з метою усунення його недостатності або дефіциту

Існують різні рекомендації щодо кількості споживання вітаміну D на добу. Вони відрізняються, оскільки одні розроблені для здорових осіб, інші — для хворих, які мають високі ризики для здоров'я, потребують інших та більших доз.

Сучасні чинні в Європі настанови з профілактики для здорових осіб, у яких немає ризиків, рекомендують здоровим дорослим вживати вітамін D у кількості 800 МО/день (20 мкг/добу), у Франції — 1000 МО/день (25 мкг/добу), в США — 600 МО/добу (15 мкг/добу) для всіх осіб віком від 1 до 70 років (чоловіки, жінки, вагітні, жінки, які годують), а для всіх осіб віком понад 70 років — 20 мкг/добу (800 МО/добу) [8] (табл. 2). Однак таких здорових осіб без потенційних ризиків майже немає.

За наявності потенційних ризиків для здоров'я або для людей з хронічною патологією наведені вище дози (табл. 2) вже не є достатніми, підтримання здоров'я або лікування потребують застосування більших доз (від 2000 МО/день) для досягнення цільового рівня 25(OH)D<sub>3</sub> (100–150 нмоль/л; 40–60 нг/мл) під лабораторним контролем (кожні 3–6 місяців). Рекомендовано починати прийом препаратів вітаміну D з більшої дози, зазвичай з 5000–6000 МО на день, а через декілька місяців доза зменшується до підтримуючої.

Натепер найбільш авторитетними щодо споживання профілактичних доз вітаміну D є рекомендації, розроблені Американською асоціацією клінічних ендокринологів (AACE), за редакцією професора М. Holick [9], 2016 та 2019 рр. (табл. 3, 4). Вони застосовуються для осіб, які хворіють на остеопороз, цукровий діабет, отримують терапію глюкокортикоїдами або мають інші порушення, що підвищують ризик виникнення дефіциту вітаміну D. Менша з доз вітаміну D, яка рекомендується пацієнтам, призначається при підтвердженому нормальному рівні 25(OH)D<sub>3</sub>.

Ключовими особливостями змінених рекомендацій AACE у 2016 р. є те, що рівень вітаміну D близько 20 нг/мл достатній для здоров'я кісток, однак не

**Таблиця 1. Відмінності стандартів у Європі та США з класифікації ступенів забезпеченості вітаміном D у дітей і дорослих**

Стан	Вітамін D (Європа) [25(OH)D <sub>3</sub> ]*		Вітамін D (США) [25(OH)D <sub>3</sub> ]**		Стан здоров'я**
	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	нг/мл	
Дефіцит	< 50	< 20	< 30	< 12	Призводить до рахіту в немовлят і дітей, остеомалачії в дорослих
Недостатність	50–75	20–30	30–50	12–20	Загалом вважається недостатнім для кісток і загального стану здоров'я у здорових осіб
Норма	> 75	> 30	> 50	> 20	Зазвичай вважається достатнім для кісток і загального стану здоров'я у здорових осіб
Надлишок	> 250	> 100	> 150	> 60	Дані пов'язують із можливими несприятливими наслідками (зокрема, при рівнях > 150 нмоль/л [ $> 60$ нг/мл])**

**Примітки:** 1 нмоль/л = 0,4 нг/мл; \* — у тому числі загальний вітамін D [25(OH)D<sub>2</sub> + 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]; \*\* — Національний інститут здоров'я (США, 2010, 2016, 2020) [5].

**Таблиця 2. Рекомендації Національного інституту здоров'я (США, 2010 та 2016 рр.) щодо харчової потреби у вітаміні D для здорових дітей і дорослих з нормальним споживанням кальцію [8], МО (мкг)**

Вік	Чоловік	Жінка	Вагітність	Лактація
0–12 місяців*	400 (10)	400 (10)	–	–
1–13 років	600 (15)	600 (15)	–	–
14–18 років	600 (15)	600 (15)	600 (15)	600 (15)
19–50 років	600 (15)	600 (15)	600 (15)	600 (15)
51–70 років	600 (15)	600 (15)	–	–
> 70 років	800 (20 мкг)	800 (20)	–	–

**Примітки:** \* — достатнє споживання; 2,5 мкг = 100 МО; 1 мкг = 40 МО; 0,025 мкг = 1 МО.

є запорукою правильного функціонування інших систем. Тому ААСЕ доходить висновку, що, оскільки багато лікарів використовують 30 нг/мл як мінімальний рівень на основі потенційних переваг, є доцільним визначити діапазон 30–50 нг/мл як оптимальний і безпечний для більшості пацієнтів. Для багатьох пацієнтів дози 1000–2000 МО вітаміну D щодня потрібні для підтримки рівня вітаміну D 30 нг/мл або вище. Деякі пацієнти можуть мати більшу потребу у вітаміні D (мальабсорбція, баріатрична хірургія тощо). Більшість пацієнтів похилого віку повинні додатково безпечно і корисно вживати вітамін D, який може бути отриманий без рецепта, у дозі 2000 МО щодня. В осіб з ожирінням базова доза повинна бути збільшена в 2 рази (4000 МО або

більше). Для багатьох пацієнтів, які страждають від остеопорозу, може бути доцільним визначити рівень вітаміну D у крові для індивідуалізації потреби (табл. 3).

Препарати вітаміну D в обов'язковому порядку призначають усім пацієнтам, які отримують специфічну терапію остеопорозу, у дозі в середньому 5000 МО на добу. Це важливо для запобігання втраті кісткової маси й зниження ризику остеопоротичних переломів, особливо в людей літнього віку. Препарати кальцію у цих хворих застосовують лише при доведеному низькому рівні кальцію у крові після усунення недостатності вітаміну D та магнію. Лікування препаратами кальцію в цілому безпечно, але може бути асоційоване з деяким підвищенням ризику інфаркту

**Таблиця 3. Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів щодо споживання вітаміну D пацієнтами без ризиків та з підвищеним ризиком виникнення його дефіциту (Holick et al., 2011 р. [9]; поновлено ААСЕ у 2016 р.), МО (мг)**

Вікова група	Рекомендації для пацієнтів без ризику				Рекомендації для осіб із підвищеним ризиком виникнення дефіциту	
	Адекватне споживання	Середня потреба	Рекомендована доза	Максимальна безпечна доза	Рекомендована доза	Максимальна безпечна доза
<b>Немовлята</b>						
0–6 місяців	400 (10)	–	–	1000 (25)	400–1000	2000
6–12 місяців	400 (10)	–	–	1500 (38)	400–1000	2000
<b>Діти</b>						
1–3 роки	–	400 (10)	600 (15)	2500 (63)	600–1000	4000
4–8 років	–	400 (10)	600 (15)	3000 (75)	600–1000	4000
<b>Чоловіки</b>						
9–13 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000
14–18 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000
19–30 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
31–50 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
51–70 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
> 70 років	–	400 (10)	800 (20)	4000 (100)	1500–2000	10 000
<b>Жінки</b>						
9–13 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000
14–18 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000
19–30 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
31–50 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
51–70 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
> 70 років	–	400 (10)	800 (20)	4000 (100)	1500–2000	10 000
<b>Вагітні</b>						
14–18 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000
19–30 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
31–50 років	–	400 (10)	800 (20)	4000 (100)	1500–2000	10 000
<b>Жінки з лактацією</b>						
14–18 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000
19–30 років	–	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500–2000	10 000
31–50 років	–	400 (10)	800 (20)	4000 (100)	1500–2000	10 000

**Таблиця 4. Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ, США, 2015–2020 р.) щодо лікування дефіциту вітаміну D**

Вікова група	Рекомендація
0–1 рік	2000 МО/добу немовлятам та дітям або 50 000 МО один раз на тиждень протягом 6 тижнів до досягнення рівня 25(ОН)D <sub>3</sub> в крові, вищого за 30 нг/мл. Після цього підтримуюча терапія становить 400–1000 МО/добу
1–18 років	2000 МО/добу протягом принаймні 6 тижнів або 50 000 МО один раз на тиждень протягом принаймні 6 тижнів для досягнення рівня 25(ОН)D <sub>3</sub> в крові, вищого за 30 нг/мл. Після цього підтримуюча терапія 600–1000 МО/добу
Дорослі	6000 МО/добу або 50 000 МО на тиждень протягом 8 тижнів для досягнення рівня 25(ОН)D <sub>3</sub> в крові, вищого за 30 нг/мл. Надалі — підтримуюча терапія 1500–2000 МО/добу
Особливі випадки: пацієнти з ожирінням, з синдромами мальабсорбції та при вживанні препаратів, що впливають на метаболізм вітаміну D	Пацієнти повинні отримувати більш високу дозу — від 6000 до 10 000 МО/добу для досягнення рівня понад 30 нг/мл. Після цього підтримуюча доза становить 3000–6000 МО/добу

міокарда та сечокам'яної хвороби. Комбінована терапія препаратами кальцію і вітаміну D вірогідно знижує смертність від усіх причин.

У США дозволена доза вітаміну D, яка вважається безпечною, становить 2000 МО/добу, у Канаді — 4000 МО/добу, що відповідає потребам багатьох людей в популяції. Якщо його прийом не контролюється медичним працівником, дози не повинні перевищувати 10 000 МО/добу. Зазвичай лікувальні дози відповідно до маси тіла знаходяться у межах 20–80 МО/кг/добу.

Вважається, що доцільніше застосовувати добавки вітаміну D<sub>3</sub>, які є більш активними, ніж D<sub>2</sub>. Вітамін D потрібно приймати щодня з їжею.

Клінічне випробування, у якому порівнювали швидкість зміни статусу вітаміну D у відповідь на дозу вітаміну D<sub>3</sub> (3000 МО на добу) як у капсульній, так і в пероральній (сублінгвальній) формі доставки з прийомом вітаміну D у формі перорального спрею показало, що застосування спрею настільки ж ефективно, як і прийом таблеток.

## Гіперпаратиреоз

Особлива ситуація складається для хворих на гіперпаратиреоз. У них дуже помітно, що підтримання рекомендованого рівня вітаміну D у межах 100–150 нмоль/л (40–60 нг/мл) протягом тривалого часу дозволяє досягнути компенсації гіперпаратиреозу з поступовим, іноді протягом декількох років, зменшенням високого рівня паратгормону нижче від 65 пг/мл (нг/л). Зазвичай це вдається при застосуванні препаратів вітаміну D у підтримуючих дозах 2000–5000 МО/день щодня з лабораторним контролем кожні 3–6 місяців.

Слід зазначити, що найчастішою формою порушень функції прищитоподібних залоз є вторинний гіперпаратиреоз, який розвивається внаслідок недостатності/дефіциту вітаміну D (80–90 %). Неоптимальні концентрації 25(ОН)D<sub>3</sub> у сироватці крові призводять до вторинного гіперпаратиреозу, потенційно ведуть до зниження мінералізації кісток і в кінцевому підсумку до збільшення ризику остеопенії, остеопорозу й переломів, аритмії серця, підвищення артеріального тиску [10, 11].

<b>Низькі (малі) дози: 400–1500 МО/день</b>	Профілактичне застосування в осіб без потенційних ризиків для здоров'я
<b>Середні дози: 2000–5000 МО/день</b>	— Профілактика в осіб з будь-якими потенційними ризиками. — Підтримуюча доза при нестачі/дефіциті вітаміну D. — Довготривале лікування більшості осіб з різними захворюваннями, у тому числі ендокринною, онкологічною й аутоімунною патологією, захворюваннями прищитоподібних залоз та остеопорозом
<b>Великі дози: 6000–10 000 МО/день</b>	— Стартова (накопичувальна) доза впродовж 2–3 місяців. — Лікування осіб з патологією опорно-рухового апарату. — Підтримуюча доза у деяких осіб з дефіцитом вітаміну D

**Рисунок 2. Дозування вітаміну D**

Інші варіанти гіперпаратиреозу є значно рідшими, у тому числі вторинний при хронічній хворобі нирок, первинний і третинний. Однак при всіх формах можна використовувати препарати вітаміну D у відмінних дозах. Нормокальціємічні форми дуже добре і безпечно лікуються середніми (2000–5000 МО/день) та великими (від 6000 МО/день) його дозами упродовж тривалого часу (роками). За наявності гіперкальціємічних варіантів лікують обережно, використовують малі дози (500–1500 МО) вітаміну D під частим контролем кальціємії, фосфатемії, не допускаючи підйом іонізованого кальцію понад 1,35 ммоль/л, і лише потім за відсутності ефекту обговорюють варіанти хірургічного втручання.

При хронічній хворобі нирок, коли частково блокується активація вітаміну D, крім альфа-форм 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, необхідно паралельно використовувати стандартні дози вітаміну 25(OH)D<sub>3</sub>, тобто проводити комбіновану терапію гіперпаратиреозу для досягнення більшої ефективності. Протеїнуричні захворювання нирок призводять до гіповітамінозу D через втрату з сечею білка, який зв'язує вітамін D, а також метаболітів вітаміну D [12]. Підвищені рівні паратгормону при вторинному гіперпаратиреозі викликають швидку деградацію 25(OH)D до неактивних метаболітів за рахунок активації ферменту 24,25-дигідроксилази [12]. Застосування вітаміну D повинно бути обережним у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та у хворих на діалізі, оскільки він може викликати гіперкальціємію та гіперфосфатемію.

Таким чином, сьогодні вітамін D є визнаним гормоном, що впливає на всі метаболічні процеси й обумовлює стан здоров'я. На всій території північної Європи та України існує поширений дефіцит/недостатність вітаміну D серед 80–90 % населення, що сприяє розвитку багатьох порушень у будь-якому віці. Існує багато думок щодо використання вітаміну D, але найбільш авторитетні настанови рекомендують для підтримки здоров'я підтримувати рівні циркулюючого у крові вітаміну D понад 75 нмоль/л (≥ 30 нг/мл), в оптимальних межах 100–150 нмоль/л (40–60 нг/мл) протягом тривалого часу, що дозволяє також лікувати гіперпаратиреоз. Найчастіше для цього використовують вітамін D у стартовій дозі 5000 МО щодня протягом 2–3 місяців, потім переводячи пацієнтів на підтримуючі дози 2000–4000 МО/день щодня, які вважаються безпечними (рис. 2).

Однак слід зауважити, що частина пацієнтів будуть потребувати постійного застосування 5000 МО вітаміну D на день упродовж тривалого часу (років) для підтримання цільового оптимального рівня 25(OH)D у крові, особливо у хворих із нормокальціємічними формами вторинного гіперпаратиреозу.

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

## Список літератури

1. Simonson W. Vitamin D dosing considerations in COVID-19. *Geriatr. Nurs.* 2020. 41(5). 648–649. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.08.011.
2. Bie L. The Status and Research Progress on Vitamin D Deficiency and Atrial Fibrillation. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019. 34(5). 605–609. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0322.
3. Povoroznyuk V., Pankiv I. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Population of Bukovyna and Subcarpathia. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2016. 4 (76). 22–25. doi: 10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793.
4. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2018. 23. 442–451. doi: 10.33145/2304\_8336\_2018\_23\_442\_451.
5. Herrick K.A., Storandt R.J., Afful J., Pfeiffer C.M., Schleicher R.L., Gahche J.J., Potischman N. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. 110(1). 150–157. doi: 10.1093/ajcn/nqz037.
6. Balentine C.J., Xie R., Kirklin J.K., Chen H. Failure to Diagnose Hyperparathyroidism in 10,432 Patients With Hypercalcemia: Opportunities for System-level Intervention to Increase Surgical Referrals and Cure. *Ann. Surg.* 2017. 266(4). 632–640. doi: 10.1097/SLA.0000000000002370.
7. Levin A., Bakris G.L., Molitch M., Tian J., Williams L.A., Andress D.L. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan. 71(1). 31–8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009.
8. Cesareo R., Attanasio R., Caputo M., Castello R., Chiodini I., Falchetti A., Guglielmi R. et al.; AME and Italian ACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (ACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2018. 10(5). 546. doi: 10.3390/nu10050546.
9. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jul. 96(7). 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
10. Gröber U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013 Jun 1. 5(3). 331–47. doi: 10.4161/derm.26738.
11. Chesdachai S., Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016. 164. 36–39. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.09.013.
12. Lu C.L., Yeih D.F., Hou Y.C., Jow G.M., Li Z.Y., Liu W.C., Zheng C.M. et al. The Emerging Role of Nutritional Vitamin D in Secondary Hyperparathyroidism in CKD. *Nutrients*. 2018. 10(12). 1890. doi: 10.3390/nu10121890.

Отримано/Received 30.06.2021

Рецензовано/Revised 29.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2021 ■

### Information about author

Oleksiy Kaminskyi, MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Research Centre for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Ilyenka st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6692-2137.

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

O.V. Kaminsky

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Vitamin D dosage

**Abstract.** Despite its historical name, vitamin D is not a vitamin at all but a hormone that, when activated, is a metabolically active steroid fat-soluble hormone that acts on cellular receptors. Vitamin D hormone is synthesized endogenously and then metabolized in the body, providing that there are the necessary precursors and some factors — the effects of ultraviolet light on the skin. At the same time, vitamins themselves are nutrients, co-factors of biochemical reactions that are not synthesized in the body and cannot interact with receptors, consumed with food, so the hormone D is not a vitamin. Disputes about its use and dosage continue throughout the study period of vitamin D hormone. Most reputable experts in Europe and the USA support the need to replenish and maintain a normal level of vitamin D, believing it to be completely safe and useful. In 2011, the US Endocrine Society issued clinical practice guidelines for vitamin D, indicating that the desired serum concentration of 25(OH)D is  $> 75$  nmol/l ( $> 30$  ng/ml) to achieve the maximum effect of this vitamin on calcium metabolism, bone, and muscle metabolism. According to them, for a consistent increase in serum 25(OH)D above

75 nmol/l (30 ng/ml), adults may require at least 1,500-2,000 IU/day of additional vitamin D, at least 1,000 IU/day in children and adolescents. The most common form of thyroid dysfunction is secondary hyperparathyroidism, which develops due to vitamin D defect/deficiency (80–90 %). Non-optimal serum concentrations of 25(OH)D lead to secondary hyperparathyroidism, potentially leading to decreased bone mineralization and, ultimately, to an increased risk of osteopenia, osteoporosis and fractures, cardiac arrhythmia, and increased blood pressure. Vitamin D is most commonly used at a starting dose of 5,000 IU daily for 2–3 months, then transferring patients to maintenance doses of 2,000–4,000 IU/day daily that are considered safe. However, it should be noted that some patients will need constant administration of 5,000 IU of vitamin D per day for a long time (years) to maintain the target optimal level of 25(OH)D in the blood, especially in patients with normocalcemic forms of secondary hyperparathyroidism.

**Keywords:** vitamin D; dosage; secondary hyperparathyroidism

Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

## Застосування міо-інозитулу в жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D

**Резюме. Актуальність.** Захворювання щитоподібної залози на сьогодні посідають перше місце серед усієї ендокринної патології. Тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння у всьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань щитоподібної залози як на період фертильності, так і на саму вагітність, особливо за умов коморбідності. **Метою дослідження** було вивчити вплив міо-інозитулу на репродуктивну функцію жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту та ожиріння. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 98 пацієнток віком 18–40 років із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням на тлі аутоімунного тиреоїдиту, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнтки першої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували міо-інозитол у дозі 2000 мг/добу та холекальциферол у дозі 2000 МО/добу. Пацієнтки другої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували лише холекальциферол у дозі 2000 МО/добу. **Результати.** У 90,81 % жінок із субклінічним гіпотиреозом відзначався дефіцит вітаміну D, у 9,19 % — недостатність вітаміну D. Було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) ( $r = -0,189$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем 25(OH)D та рівнем індексу НОМА ( $r = -0,168$ ,  $p < 0,05$ ). Призначення міо-інозитулу разом з вітаміном D призвело до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, а також до зниження титру антитіл до ТПО. **Висновки.** Встановлено позитивний вплив міо-інозитулу в поєднанні з вітаміном D на функціональний стан щитоподібної залози, на рівень антитіл до ТПО та рівень індексу НОМА в жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом та ожирінням.

**Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз; міо-інозитол; вітамін D

### Вступ

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) на сьогодні посідають перше місце серед усієї ендокринної патології та залишаються однією з найбільш складних проблем [1, 2]. Гіпотиреоз є однією з найпоширеніших форм тиреоїдної патології і визначається у 8 % дорослого населення нашої планети. Частота гіпотиреозу серед жінок становить від 4 до 21 % [3, 4].

Саме гіпотиреоз є найчастішим варіантом порушень функції ЩЗ у жінок з неплідністю. Частота його в цій групі перебуває в межах від 2 до 25 % [5].

Субклінічний гіпотиреоз (підвищений рівень тиротропного гормону (ТТГ) при нормальному рівні вільного тироксину) у жінок репродуктивного віку часто є причиною порушень менструального циклу та, в подальшому, виникнення безпліддя [6]. І навіть якщо при субклінічному гіпотиреозі вагітність може наступити, в цих жінок спостерігається високий ризик невиношування вагітності, порушення розвитку плода й акушерських ускладнень [7].

Тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем зумовлює високу ймовір-

ність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння в усьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань ЩЗ як на період фертильності, так і на саму вагітність, особливо за умов коморбідності [8].

На сьогодні все більше сучасних клінічних досліджень підтверджують необхідність застосування міо-інозитулу при різноманітних патологічних станах, включаючи захворювання ЩЗ, оскільки міо-інозитол є попередником синтезу фосфоінозитидів, які беруть участь у передачі сигналу фосфатидилінозитулу та відіграють вирішальну роль у декількох клітинних процесах [9]. У клітинах ЩЗ фосфатидилінозитол бере участь у сигналізації внутрішньоклітинного ТТГ за допомогою фосфатидилінозитулу-3,4,5-трисфосфату. В останні роки зростаючий інтерес до ролі міо-інозитулу в патофізіології ЩЗ став поштовхом до нових досліджень щодо його можливої участі при субклінічному гіпотиреозі й аутоімунному тиреоїдиті (АІТ) [10].

**Мета:** дослідити вплив міо-інозитулу на репродуктивну функцію жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту та ожиріння.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 98 пацієнток віком від 18 до 40 років із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням на тлі АІТ. З дослідження виключали пацієнток із супутніми хронічними соматичними захворюваннями тяжкого або прогресуючого перебігу. Відповідно до рівня ТТГ була призначена замісна терапія препаратами левотироксину.

В свою чергу, жінки з субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням на тлі АІТ були рандомізовані на дві групи. Пацієнтки першої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували міо-інозитол у дозі 2000 мг/добу та холекальциферол у дозі 2000 МО/добу. Пацієнтки другої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували лише холекальциферол у дозі 2000 МО/добу.

Включеним у дослідження пацієнткам проводилося клінічне, антропометричне та біохімічне обстеження. Вимірювали ріст (см), масу тіла (кг), індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівень ТТГ, вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО), індекс НОМА, рівень вітаміну D — 25(OH)D.

Функціональний стан ЩЗ досліджували шляхом визначення рівнів ТТГ,  $vT_4$ ,  $vT_3$  у сироватці крові за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на автоматичному аналізаторі Roche «Cobas-411» з використанням реактивів компанії Roche Diagnostics (Німеччина). Рівень АТ ТПО визначали за допомогою набору Orgentec GmbH (Німеччина). Діагноз АІТ встановлювали на основі підвищеного рівня ТТГ, підвищеного принаймні вдвічі титру АТ ТПО і даних ультразвукової діагностики ЩЗ. Індекс інсулінорезистентності (індекс НОМА) розраховували за формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{інсу-$

лін натше (мкМО/мл)  $\times$  глюкоза натше (ммоль/л)/22,5. Нормальним значенням вважали показник  $< 3,0$ .

Рівень вітаміну D — 25(OH)D визначали за допомогою імунохемілюмінесцентного методу ECLIA на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) з використанням тест-систем cobas. Дослідження проводили в осінньо-зимовий період.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA 12. Для оцінки ступеня взаємозв'язку проводили кореляційний аналіз із розрахунком лінійного коефіцієнта кореляції ( $r$ ) та його вірогідності ( $p$ ). Метод Пірсона вважають найточнішим для вивчення кореляції, оскільки ми одночасно отримуємо інформацію про напрямок взаємодії (пряма +, обернена —) та силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо  $r = 0$ , вважають, що зв'язок відсутній, інтервал  $0-0,3$  вказує на слабку кореляцію, проміжок  $0,3-0,7$  свідчить про асоціацію середньої сили, а відрізок від  $0,7$  до  $1,0$  — про сильний зв'язок. Значущість відмінностей між величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Всіма пацієнтками було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (протокол 63 від 16.03.2020) виконувалося дослідження з дотриманням усіх морально-етичних принципів із урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

## Результати

Серед обстежених 98 пацієнток із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням та АІТ у 89 (90,81 %) відзначався дефіцит вітаміну D (вміст 25(OH)D  $< 20$  нг/мл), у 9 (9,19 %) — недостатність вітаміну D (вміст 25(OH)D  $20-30$  нг/мл).

У всіх обстежених жінок рівень АТ ТПО перевищував 85 МО/мл. Був виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнями 25(OH)D та АТ ТПО ( $r = -0,189$ ,  $p < 0,05$ ).

При розрахунку індексу НОМА виявлено його рівень  $5,12 \pm 1,46$ , при цьому в жінок з надмірною вагою індекс НОМА становив  $4,22 \pm 0,68$ , тоді як у жінок з ожирінням —  $5,18 \pm 0,78$ . Виявлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем 25(OH)D та рівнем індексу НОМА ( $r = -0,168$ ,  $p < 0,05$ ).

Пацієнтки обох досліджуваних груп були порівнянні за віком, антропометричними показниками, рівнями вітаміну D, індексом НОМА та рівнем тиреоїдних гормонів (табл. 1, 2).

Після трьох місяців лікування пацієнтів першої групи міо-інозитолом у дозі 2000 мг/добу та холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу, а пацієнтів другої групи — лише холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу була виявлена вірогідна різниця між показниками в обох досліджуваних групах (табл. 3).

Призначення препарату міо-інозитулу в дозі 2000 мг/добу разом із холекальциферолом 2000 МО/до-



бу сприяло вірогідному підвищенню рівня вітаміну 25(OH)D у сироватці крові, зниженню рівня ТТГ, а також зниженню рівня АТ ТПО та індексу НОМА.

## Обговорення

Інозитол (вітамін В<sub>8</sub>) — це циклічний шестиатомний спирт циклогексану (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>), який має 9 стереоізомерів [11, 12]. Міо-інозитол та D-хіро-інозитол — це два основні стереоізомери інозиту, що утворюються після епімеризації гідроксильних груп інозиту та мають інсуліносенситайзерні властивості [13]. Декілька досліджень продемонстрували, що міо-інозитол є попередником синтезу фосфоінозитидів, які є частиною шляху трансдукції сигналу фосфатиділінозиту через плазматичну мембрану, за допомогою другого месенджера 1,4,5-трифосфату, який модулює внутрішньоклітинний викид Ca<sup>2+</sup> [14]. Тому він виступає в ролі другого месенджера, що регулює діяльність гормонів, таких як інсулін, фолікулостимулюючий гормон та ТТГ [15]. Щодо передачі сигналів ТТГ, то після зв'язування ТТГ з його рецептором на поверхні клітин ЩЗ на додаток до синтезу тиреоїдних гормонів він стимулює ріст і диференціацію клітин. Це зв'язування з рецепторами ТТГ активує два пострецепторні каскади: один включає аденілілциклазу, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного циклічного АМФ та фосфорилування протеїнкінази А, а також до активації цито-

зольних та ядерних білків-мішеней; інший — залежний від інозиту і включає шлях, залежний від фосфоліпази С, інозитол-фосфату Ca<sup>2+</sup>/діацилглицерину, що призводить до посилення утворення перекису водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Крім того, хоча шлях цАМФ бере більшу участь у зростанні клітин, їх диференціації та секреції гормонів ЩЗ (Т<sub>4</sub>-Т<sub>3</sub>), інозитол-залежний шлях регулює опосередковане H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> йодування тиреоглобуліну [16].

У 2013 році М. Nordio та R. Rajalich досліджували ефективність перорального лікування міо-інозитолом жінок із субклінічним гіпотиреозом, пов'язаним з АІТ. Сорок вісім пацієнток, у яких рівень ТТГ становив від 4,01 до 9,99 мМО/л на тлі позитивних титрів антитіл до ТПО і тиреоглобуліну, були розподілені на дві групи, які отримували або 600 мг міо-інозиту та 83 мкг селену, або лише 83 мкг селену протягом шести місяців. Наприкінці дослідження автори виявили вірогідне покращення показників функціонального стану ЩЗ у групі жінок, які отримували комбіноване лікування міо-інозитолом та селеном: зниження рівня ТТГ на 31 % (від 4,4 ± 0,9 до 3,1 ± 0,6 мМО/мл), зниження рівня антитіл до ТПО на 44 % та зменшення рівня антитіл до ТГ на 48 % (p < 0,01 для кожного показника). На відміну від цього, у жінок групи, яка отримувала лише селен, спостерігалось зниження лише рівня антитіл, без зміни рівня ТТГ [17].

Подальші дослідження також підтверджують позитивний вплив міо-інозиту. G. Morgante та співавт. досліджу-

**Таблиця 1. Вік та антропометричні показники пацієнток досліджуваних груп**

Показник	Пацієнтки першої групи (n = 49)	Пацієнтки другої групи (n = 49)
Вік, роки	28,46 ± 4,80	29,14 ± 5,20
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,12 ± 3,90	29,76 ± 3,60
Доза левотироксину, мкг/добу	37,5 ± 12,5	37,5 ± 12,5

**Таблиця 2. Досліджувані показники рівня вітаміну D, функціонального стану щитоподібної залози, титру АТ ТПО, індексу НОМА в обох обстежуваних групах до лікування**

Показник	Пацієнтки першої групи (n = 49)	Пацієнтки другої групи (n = 49)	P
25(OH)D, нг/мл	16,8 ± 6,4	15,6 ± 6,6	> 0,05
ТТГ, мМО/л	5,2 ± 1,2	5,5 ± 1,4	> 0,05
T <sub>4</sub> вільний, пмоль/л	12,1 ± 1,7	11,8 ± 1,6	> 0,05
T <sub>3</sub> вільний, пмоль/л	3,1 ± 0,6	2,8 ± 0,7	> 0,05
АТ ТПО, МО/мл	598,4 ± 118,8	542,0 ± 120,2	> 0,05
Індекс НОМА	5,8 ± 1,2	5,3 ± 0,9	> 0,05

**Таблиця 3. Досліджувані показники рівня вітаміну D, функціонального стану щитоподібної залози, титру АТ ТПО, індексу НОМА в обох обстежуваних групах після трьох місяців лікування**

Показник	Пацієнтки першої групи (n = 49)	Пацієнтки другої групи (n = 49)	P
25(OH)D, нг/мл	33,2 ± 0,8	32,6 ± 1,2	> 0,05
ТТГ, мМО/л	2,7 ± 0,8	3,6 ± 1,2	< 0,05
T <sub>4</sub> вільний, пмоль/л	15,4 ± 2,1	15,1 ± 1,9	> 0,05
T <sub>3</sub> вільний, пмоль/л	3,8 ± 0,5	3,3 ± 0,7	> 0,05
АТ ТПО, МО/мл	296,6 ± 80,4	376,2 ± 96,4	< 0,05
Індекс НОМА	3,9 ± 0,9	4,6 ± 0,8	> 0,05

вали поширеність субклінічного гіпотиреозу у пацієток з інсулінорезистентністю на тлі синдрому полікістозних яєчників та можливий ефект міо-інозитулу як сенсбілізатора інсуліну. Через 6 місяців лікування міо-інозитолом у поєднанні з метформіном рівень ТТГ вірогідно зменшився (з  $4,00 \pm 1,98$  до  $2,35 \pm 1,65$  мМО/л) порівняно з показниками в групі жінок, які використовували лише метформін [18].

Подальші дослідження оцінювали ефект лікування міо-інозитолом у більшій когорті пацієнтів. Клінічне випробування на 86 пацієнтах із субклінічним гіпотиреозом та АІТ, які отримували 600 мг міо-інозитулу та 83 мкг селену протягом шести місяців, продемонструвало вірогідне зниження рівня ТТГ (з  $4,32 \pm 0,06$  мМО/л до  $3,12 \pm 0,09$  мМО/л;  $p \leq 0,001$ ). Крім того, ці пацієнти повідомили про значне покращення якості життя, оцінене за допомогою суб'єктивного симптоматичного тесту [19].

Опубліковане у 2018 році дослідження продемонструвало ефективність і безпеку призначення міо-інозитулу та селену у вагітних жінок. Пацієнтки з рівнем ТТГ від 1,6 до 2,5 мМО/мл додатково отримували 600 мг міо-інозитулу та 83 мкг селену упродовж першого та другого триместрів. Результати показали стабілізацію показників ТТГ і в<sub>T<sub>4</sub></sub>, що можна розцінювати як профілактику субклінічного гіпотиреозу [20].

Окрім поліпшення рівня ТТГ, що свідчить про покращений синтез тиреоглобуліну тиреоцитами, міо-інозитол позитивно впливає на рівень антитиреоїдних антитіл і зменшує активність аутоімунного процесу. АІТ характеризується підвищеним рівнем інтерферону  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), який стимулює природні клітини-кілери та лімфоцити CD4+ та CD8+ до секреції цитокіну CXCL10. CXCL10 є важливим маркером запалення ЩЗ [21].

У нещодавніх дослідженнях порівнювали гістологічні зразки ЩЗ у здорових пацієнтів із пацієнтами з незлоякісними вузловими захворюваннями, фолікулярною аденомою та карциномою ЩЗ, зосереджуючи увагу на потенційній ролі міо-інозитулу при вузлових тиреоїдних захворюваннях. Дослідження визначило міо-інозитол як можливий маркер злоякісної пухлини ЩЗ [22]. Інше ретроспективне дослідження вивчало вплив прийому 600 мг міо-інозитулу протягом 6 місяців на доброякісні вузли у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та АІТ. Автори виявили суттєво позитивні результати щодо зменшення діаметра (з  $16,72 \pm 1,32$  до  $12,44 \pm 1,81$  мм) і кількості вузлів (з  $1,39 \pm 0,16$  до  $1,05 \pm 0,15$ ) [23].

Сучасні клінічні дослідження все більше підтверджують корисність міо-інозитулу для лікування субклінічного гіпотиреозу [24, 25]. Цей підхід дозволяє уникнути прогресування явного гіпотиреозу та сповільнити початок або відтермінувати збільшення дози постійної гормональної терапії у цих пацієнтів, розширивши терапевтичне використання міо-інозитулу та формуючи подальші клінічні дослідження щодо лікування субклінічного гіпотиреозу.

## Висновки

1. Серед 98 обстежених пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом у 89 (90,81 %) відзначався дефіцит вітаміну D.

2. Був виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та рівнем антитіл до ТПО ( $r = -0,189$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Призначення міо-інозитулу разом з вітаміном D призвело до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, покращення функціонального стану щитоподібної залози, а також до зниження титру антитіл до ТПО та індексу НОМА.

**Конфлікт інтересів.** Автори констатують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

**Внесок кожного автора у написання статті:** Пасечко Н.В. — концепція та дизайн дослідження, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Кульчінська В.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Кадубець С.В. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

## Список літератури

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14(5). 301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
2. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillén-Grima F., Galofré J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(3). 923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
3. Tkachenko V.I., Maksymets Ya.A., Vydyborets N.V., Kovalenko O.F. Analysis of the prevalence of thyroid pathology and morbidity in the middle of the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017. *International Journal of Endocrinology.* 2018. 14(3). 279-284. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426. (in Ukrainian)
4. Tronko M., Brenner A.V., Bogdanova T., Shpak V., Olynyk V., Cahoon E.K., Drozdovitch V. et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer.* 2017. 141(8). 1585-1588. doi: 10.1002/ijc.30857.
5. Yalamanchi S., Cooper D.S. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015. 27(6). 406-15. doi: 10.1097/GCO.0000000000000226.
6. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
7. Dong A.C., Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019. 29(2). 278-289. doi: 10.1089/thy.2018.0475.
8. Ahmad S., Geraci S.A., Koch C.A. Thyroid disease in pregnancy (Women's Health Series). *South. Med. J.* 2013. 106(9). 532-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3182a66610.
9. Benvenga S., Antonelli A. Inositol(s) in thyroid function, growth and autoimmunity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016. 17(4). 471-484. doi: 10.1007/s11154-016-9370-3.
10. Chhetri D.R. Myo-Inositol and Its Derivatives: Their Emerging Role in the Treatment of Human Diseases. *Front. Pharmacol.* 2019. 10. 1172. doi: 10.3389/fphar.2019.01172.
11. Croze M.L., Soulage C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013. 95(10). 1811-27. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.011.

12. Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Paparo S.R., Caruso C., Benvenega S., Fallahi P., Antonelli A. The protective effect of myo-inositol on human thyrocytes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2018. 19(4). 355-362. doi: 10.1007/s11154-018-9476-x.
13. Reeh K., Summers P.A., Gould I.R. et al. Design, synthesis and evaluation of a tripodal receptor for phosphatidylinositol phosphates. *Sci. Rep.* 2020. 10. 18450. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75484-w>
14. Song F., Zhang J., Zhao Y., Chen W., Li L., Xi Z. Synthesis and antitumor activity of inositol phosphotriester analogues. *Org. Biomol. Chem.* 2012. 10. 3642. doi: 10.1039/c2ob00031h.
15. Aiba T., Sato M., Umegaki D., Iwasaki T., Kambe N., Fukase K., Fijimoto Y. Regioselective phosphorylation of myo-inositol with BINOL-derived phosphoramidites and its application for protozoan lysophosphatidylinositol. *Org. Biomol. Chem.* 2016. 14. 6672. doi: 10.1039/C6OB01062H.
16. Frej A.D., Clark J., Le Roy C.I., Lilla S., Thomason P.A., Otto G.P., Churchill G. et al. The Inositol-3-Phosphate Synthase Biosynthetic Enzyme Has Distinct Catalytic and Metabolic Roles. *Mol. Cell. Biol.* 2016. 36(10). 1464-79. doi: 10.1128/MCB.00039-16.
17. Nordio M., Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. *J. Thyroid Res.* 2013. 2013. 424163. doi: 10.1155/2013/424163.
18. Morgante G., Musacchio M.C., Orvieto R., Massaro M.G., De Leo V. Alterations in Thyroid Function Among the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Gynecol. Endocrinol.* 2013. 29(11). 967-9. doi: 10.3109/09513590.2013.829445.
19. Nordio M., Basciani S. Treatment with Myo-Inositol and Selenium Ensures Euthyroidism in Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 2017. 2549491. doi: 10.1155/2017/2549491.
20. Porcaro G., Angelozzi P. Myo-Inositol and Selenium Prevent Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: An Observational Study. *Obstetric.* 2018. 1(2). e164.
21. Fallahi P., Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Paparo S.R., Caruso C., Guglielmi G., Antonelli A. Myo-inositol in autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2018. 19(4). 349-354. doi: 10.1007/s11154-018-9477-9.
22. Deja S., Dawiskiba T., Balcerzak W., Orczyk-Pawilowicz M., Glód M., Pawelka D., Mlynarz P. Follicular adenomas exhibit a unique metabolic profile. <sup>1</sup>H NMR studies of thyroid lesions. *PLoS One.* 2013. 8(12). e84637. doi: 10.1371/journal.pone.0084637.
23. Nordio M., Basciani S. Evaluation of Thyroid Nodule Characteristics in Subclinical Hypothyroid Patients Under a Myo-Inositol Plus Selenium Treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. 22(7). 2153-9. doi: 10.26355/eurrev\_201804\_14749.
24. Benvenega S., Nordio M., Laganà A.S., Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. 12. 662582. doi: 10.3389/fendo.2021.662582.
25. Pankiv I.V., Pashkovska N., Koval G., Pidubna A., Marchuk Yu., Abramova N., Tsaryk I. Efficacy of a combined administration of myo-inositol and vitamin D in patients with autoimmune thyroiditis. *Endocrine Abstracts. 23rd European Congress of Endocrinology.* 2021. Vol. 73. PEP10.4. doi: 10.1530/endoabs.73.PEP10.4.

Отримано/Received 03.06.2021

Рецензовано/Revised 14.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2021

**Information about authors.**

N.V. Pasyechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Veronika Kulchinska, graduate student of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, phone: +38 (097) 848 42 06; <https://orcid.org/0000-0003-2048-7576>

S.V. Kadubets, 6<sup>th</sup> year student of Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomia2208@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>

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

**Authors' contribution.** Pasyechko N.V. — conception and design of the study, critical preview of the article, final approval of the article; Kulchinska V.M. — collecting material, analysis and interpretation of the material, writing the article; Kadubets S.V. — analysis and interpretation of the material, writing the article.

N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska, S.V. Kadubets  
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

### Myo-inositol supplementation in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and obesity on the background of vitamin D deficiency

**Abstract. Background.** In recent years, thyroid diseases occupy the top places in the structure of the endocrine pathology. There exists a tight functional relationship between the thyroid and reproductive systems, which leads to a high probability of the development of combined disorders in one of these links of homeostasis. The problem of reproductive health disorders is of particular concern around the world and is relevant to the study of the impact of thyroid diseases on both fertility and pregnancy, especially in conditions of comorbidity. The purpose of the study was to investigate the effect of myo-inositol on the reproductive function of women with subclinical hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis and obesity. **Materials and methods.** The study included 98 patients aged 18–40 years with subclinical hypothyroidism, overweight, or obesity on the background of autoimmune thyroiditis. They were randomly subdivided into two groups. Patients of the first group (n = 49) before the basic treatment received myo-inositol at a dose of 2000 mg/day

and cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day. Patients of the second group (n = 49) before the basic treatment received only cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day. **Results.** Vitamin D deficiency was observed in 90.81 % of women with subclinical hypothyroidism, and vitamin D insufficiency in 9.19 %. A negative correlation was found between the level of 25(OH)D and the level of TPO-Ab (r = -0.189; p < 0.05). There was a weak negative correlation between the level of 25(OH)D and the level of the HOMA-IR (r = -0.168; p < 0.05). The administration of myo-inositol together with vitamin D led to a significant increase in the content of 25(OH)D, as well as to a decrease in the titer of TPO-Ab. **Conclusions.** The positive effect of myo-inositol drugs together with vitamin D on the functional state of the thyroid gland, on the level of TPO-Ab and HOMA-IR in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and obesity has been established.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism; myo-inositol; vitamin D

## Вплив йодної недостатності на перебіг рекурентної респіраторної інфекції в дітей, які мешкають у йододефіцитному регіоні

**Резюме. Актуальність.** Наслідком дефіциту йоду є зниження секреції тиреоїдних гормонів, що негативно впливає на імунну систему з розвитком соматичних та схильністю до частих респіраторних захворювань. **Мета:** вивчити йодну забезпеченість організму дітей із рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ) шляхом дослідження органіфікованої та неорганічної фракцій йоду в сироватці крові та екскреції йоду з сечею. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося методом простої вибірки з урахуванням особливостей клініки респіраторного захворювання. Проведено клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження 60 дітей віком від 3 до 11 років із діагнозом РРІ. Досліджували концентрацію йоду в сечі, рівень неорганічного й органіфікованого йоду у крові. **Результати.** У клінічній картині спостерігалися типові для РРІ симптоми інтоксикації, лихоманка та катаральні симптоми. У дітей із тяжким перебігом РРІ чітко простежується зниження рівня показника йодурії до 57,34 мкг/л ( $p < 0,05$ ), вмісту загального й органіфікованого йоду у крові — на 31,12 і 39,11 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. При цьому концентрація неорганічного йоду була вірогідно вищою ( $p < 0,001$ ). Такі результати свідчать про «неправильний» субклітинний розподіл йоду на фракції при запальному процесі, зумовленому РРІ. У дітей із виявленим йодним дефіцитом відзначається більш тяжкий перебіг РРІ. Виявлено помірно негативний зв'язок рівня органіфікованого та неорганічного йоду ( $r = -0,515$ ,  $p < 0,05$ ) і прямий зв'язок між концентрацією загального й органіфікованого йоду ( $r = 0,899$ ,  $p < 0,05$ ) у крові. **Висновки.** Перебіг РРІ в пацієнтів із йодним дефіцитом характеризується зростанням рівня неорганічного йоду, зниженням рівня органіфікованого та загального йоду. Поглиблення цих змін корелює з тяжкістю респіраторного захворювання.

**Ключові слова:** діти; дефіцит йоду; рекурентні респіраторні інфекції; органіфікований і неорганічний йод

### Вступ

Сьогодні для визначення повторних респіраторних захворювань використовується поняття «recurrent respiratory infections» (рекурентні респіраторні інфекції (РРІ)) [1]. Часті гострі РРІ притаманні насамперед дітям раннього віку з недостатнім імунітетом. Імунна система немовлят характеризується наявністю пасивного гуморального імунітету, що забезпечується материнськими антитілами, незрілою функцією й активацією власних імунних клітин, імунною відповіддю за типом Th2 [2]. Найвищої активності гуморальний і клітинний імунітет досягає лише на 5–6-му році життя.

Однак у деяких дітей дозрівання імунної системи розпочинається пізно, тому вони мають незрілу систему антиінфекційної резистентності, що проявляється у РРІ [3].

Великий вплив на організм, зокрема на імунологічну реактивність, чинить дефіцит йоду, особливо в населення, яке проживає за умов йодної ендемії [4]. Порушення, що виникають через дефіцит йоду (ДЙ), часто не мають яскравих зовнішніх ознак, проте є причиною багатьох захворювань.

За результатами Загальнонаціонального дослідження споживання населенням мікронутрієнтів, прове-

деного в 2002 р. Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка та Інститутом гігієни праці НАМН України за підтримки Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), можна стверджувати, що дефіцит йоду є актуальним для всієї території України [5]. Наслідком ДЙ є зниження секреції тиреоїдних гормонів, що негативно впливає на імунну систему з розвитком соматичних та схильністю до частих респіраторних захворювань [6, 7].

Щитоподібна залоза (ЩЗ) — єдина біологічна система, що чинить гормональний вплив на всі види обміну речовин в організмі, сприяючи адаптації до змінних факторів навколишнього середовища. При хронічному ДЙ знижена продукція гормонів ЩЗ зумовлює пригнічення клітинної та гуморальної ланок неспецифічного захисту організму [8]. При цьому скорочується тривалість життя В-лімфоцитів і знижується секреція антитіл, що призводить до гальмування активності природних клітин-кілерів, які відіграють головну роль у протиінфекційному захисті.

З огляду на те, що Західний регіон України вважається найбільш ендемічним щодо зоба через клімато-географічні особливості (гори, передгір'я, рівнини), у 2000–2005 та у 2018–2020 рр. були проведені скринінгові дослідження вмісту йоду в сечі дітей референтних груп, які проживають у різних клімато-географічних зонах Чернівецької області. Дослідження встановили на території Чернівецької області зони легкого (рівнинна зона та м. Чернівці) та середнього (передгір'я та гірська зона) ступеня ДЙ [9].

З огляду на те, що розвиток інфекційного процесу на тлі хронічного ДЙ призводить до більш тяжкого перебігу основного захворювання, схильності до рецидивів і розвитку ускладнень, важливим є визначення впливу ДЙ на частоту та перебіг РРІ. У випадку ДЙ щитоподібна залоза піддається хронічній гіперстимуляції внаслідок зниження інтратиреоїдного пулу йоду [10].

**Мета дослідження** — встановити йодне забезпечення організму дітей із РРІ шляхом дослідження органіфікованого та неорганічної фракції йоду в сироватці крові й екскреції йоду з сечею.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилося методом простої вибірки з урахуванням особливостей клініки респіраторного захворювання. Проведено клінічно- лабора-

торне та інструментальне обстеження 60 дітей віком від 3 до 11 років з діагнозом РРІ відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Грип» [11]. Вірусологічне дослідження проводилось методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментного аналізу в вірусологічній лабораторії обласної СЕС. Рівень внутрішньоклітинного неорганічного й органіфікованого йоду у крові визначали за методикою [12]. Кількість органіфікованого (пов'язаного з білками) йоду розраховували за різницею вмісту загального та неорганічного йоду. Вміст йоду в сечі визначали з використанням мікрометодики [13].

Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності, концепції інформованої згоди та урахування основних положень GCP ICH та Гельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) та позитивний висновок локальної комісії з біомедичної етики при Чернівецькій обласній дитячій лікарні (протокол № 8 від 14.02.2020).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерних програм Excel for Windows та Statistica 10.0 for Windows з використанням методів варіаційної статистики.

## Результати

Серед усіх обстежених хворих грип А (H3N2) підтвердили в 33 осіб (рис. 1).

У клінічній картині відзначались типові для РРІ симптоми інтоксикації, лихоманка та катаральні симптоми (рис. 2, 3). У 10,2 % дітей РРІ перебігала без катаральних явищ. В основній частки дітей відзначалась наявність симптомів ринофарингіту. Ізольована симптоматика риніту реєструвалась у 23,3 %. За ступенем тяжкості катарального синдрому діти розподілилися наступним чином: легкий ступінь — 23,3 %, середній — 43,3 %, тяжкий — 33,3 %.

Аналіз вираженості лихоманки показав, що в більш ніж половині випадків спостерігалось підвищення температури тіла до 38–39 °С, ще в третині — до 39–40 °С, а в решти хворих або температура тіла була суб-

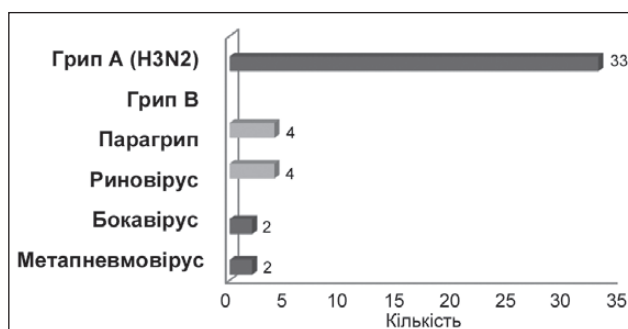


Рисунок 1. Результат вірусологічного дослідження дітей

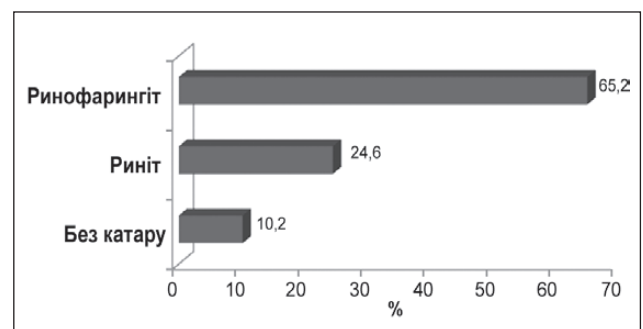


Рисунок 2. Частота катарального синдрому

фебрильною, або спостерігався гіпотермічний синдром.

Кожна десята дитина скаржилась на головний біль. Але ці дані є суб'єктивними, оскільки діти молодшого віку не завжди можуть диференціювати свої відчуття. Тому найчастіше головний біль був виявлений у дітей старшого шкільного віку.

Залежно від йодного забезпечення всі пацієнти були розподілені на дві групи. Критерієм розподілу пацієнтів на групи був ступінь йодного забезпечення організму, який оцінювався відповідно до результатів визначення йоду в сечі і вивчення медіани йодурії (Me): I група — 26 дітей із PPI та оптимальним йодним забезпеченням (медіана йодурії становила 157,47 [111,64–172,85] мкг/л); II група — 34 дитини з PPI та недостатнім йодним забезпеченням. Медіана йодурії становила 57,98 [38,65–97,65] мкг/л, що свідчить про дефіцит йоду в організмі (табл. 1).

У процесі проведеного дослідження при вивченні йодного забезпечення пацієнтів II групи з PPI відзначається тенденція до зменшення концентрації даного мікроелемента в сечі на тлі тяжкості основного захворювання. Так, при середньотяжкому перебігу PPI медіана йодурії була на рівні 76,26 мкг/л, що доводить наявність помірного ДЙ. У дітей із тяжким перебігом PPI чітко простежується зниження рівня показника йодурії до 57,34 мкг/л ( $p < 0,05$ ), тоді як у дітей із легким перебігом PPI, навпаки, більша частка мала достатній рівень йоду та медіана йодурії становила 112,93 мкг/л ( $p < 0,05$ ).

У механізмах розвитку йододефіцитних захворювань велике значення мають зміни інтратиреоїдного пулу йоду. В умовах достатнього йодного забезпечення весь інтратиреоїдний йод розподілений на такі біохімічні фракції: велика частка йоду представлена органіфікованим і загальним йодом, невелику кількість становить неорганічний йод [5].

З цією метою для вивчення йодної забезпеченості дітей груп спостереження було проведено дослідження вмісту загального йоду і його подальшого внутріш-

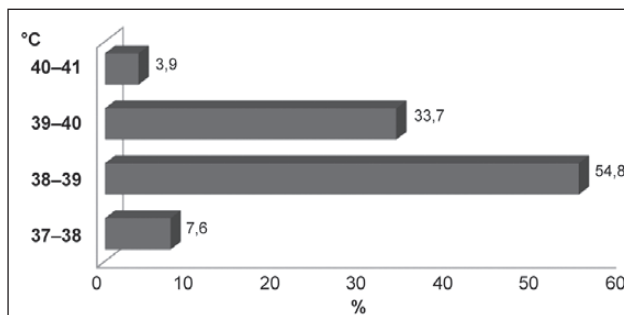


Рисунок 3. Розподіл дітей за показниками температури тіла

ньоклітинного розподілу на фракції (органіфікований і неорганічний йод) у крові, яке оцінювали залежно від тяжкості клінічного перебігу PPI.

За результатами дослідження встановлено, що в дітей із PPI вміст загального і органіфікованого йоду в крові є вірогідно нижчим (на 31,12 і 39,11 % ( $p < 0,001$ ) відповідно) порівняно з групою здорових дітей. При цьому концентрація неорганічного йоду була вірогідно вищою ( $p < 0,001$ ). Такі результати свідчать про «неправильний» субклітинний розподіл йоду на фракції при запальному процесі, зумовленому PPI (табл. 2).

## Обговорення

В механізмах розвитку йододефіцитних захворювань велике значення мають зміни інтратиреоїдного пулу йоду. Визначення концентрації йоду в депонуючих тканинах, крові, а також внутрішньоклітинний розподіл інтратиреоїдного пулу йоду на його органічні і неорганічні фракції відображає експозицію цього елемента протягом тривалого часу, що може бути індивідуальним показником обміну йоду в організмі людини. Це має велике значення при оцінці стану здоров'я населення, яке проживає в умовах йодного дефіциту [14].

У випадку йодного дефіциту ЩЗ піддається хронічній гіперстимуляції внаслідок зниження ін-

Таблиця 1. Медіана йодурії в дітей із PPI, Me (Q25–Q75)

Перебіг PPI	Рівень екскреції йоду із сечею (мкг/л), кількість дітей (%)				Me йоду (мкг/л)
	< 20	21–49	50–99	100–199	
Тяжкий (n = 14)	0	71,4	28,6	0	57,34 [33,15–61,21]*
Середній (n = 26)	0	38,4	30,7	30,7	76,26 [40,83–109,23]*
Легкий (n = 20)	0	0	35,0	65,0	112,93 [58,88–122,43]*

Примітка: \* — різниця між показниками у групах є вірогідною ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Показники внутрішньоклітинного розподілу йоду в дітей із PPI, мкг/г

Показник	Діти з PPI (n = 60)	Здорові діти (n = 17)
Неорганічний йод	11,33 [10,43–13,92]*	7,89 [7,14–8,03]
Органіфікований йод	107,21 [91,12–129,47]*	137,11 [130,45–140,89]
Загальний йод	116,87 [109,45–136,33]*	147,14 [142,71–153,67]

Примітка: \* —  $p < 0,001$ .

тратиреоїдного пулу йоду, що за умови нетривалої дії веде до дифузного збільшення всієї ЩЗ, тоді як тривалий вплив призводить до утворення вузлового зоба [15, 16].

Зміна вмісту і неправильний субклітинний розподіл йоду в організмі супроводжуються морфоструктурною перебудовою тканини ЩЗ. В умовах йодного дефіциту гіперплазований епітелій залози втрачає здатність органіфікувати йод, внаслідок чого збільшується концентрація інтраіреїдного неорганічного йоду, що призводить до розвитку гіпотироксинемії і зниження протиінфекційного захисту організму дитини [17].

У нашому дослідженні встановлено, що в дітей із виявленим йодним дефіцитом відзначається більш тяжкий перебіг РРІ. При проведенні кореляційного аналізу виявлених значень у дітей із тяжким перебігом РРІ встановлено тісний взаємозв'язок змін вмісту внутрішньоклітинного пулу йоду у крові з тяжкістю патологічного процесу. Зокрема, виявлений помірно негативний зв'язок рівня органіфікованого і неорганічного йоду ( $r = -0,515$ ,  $p < 0,05$ ) і прямий зв'язок між концентрацією загального й органіфікованого йоду ( $r = 0,899$ ,  $p < 0,05$ ) у крові. Відзначено тенденцію до зниження загальної й органіфікованої фракції йоду і помірного підвищення концентрації неорганічного йоду в організмі дітей.

## Висновки

1. У дітей найчастіше відзначається легкий та середньої тяжкості перебіг рекурентної респіраторної інфекції.

2. Забезпеченість організму йодом детермінує тяжкість перебігу рекурентної респіраторної інфекції.

3. Перебіг рекурентної респіраторної інфекції в пацієнтів із йодним дефіцитом характеризується зростанням рівня неорганічного йоду, зниженням органіфікованого та загального йоду, поглиблення цих змін корелює з тяжкістю респіраторного захворювання.

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

## Список літератури

1. Van Meel E.R., den Dekker H.T., Elbert N.J., Jansen P.W., Moll H.A., Reiss I.K., de Jongste J.C. et al. A population-based prospective cohort study examining the influence of early-life respiratory tract infections on school-age lung function and asthma. *Thorax*. 2018. 73(2). 167-173. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210149.
2. El-Azami-El-Idrissi M., Lakhdar-Idrissi M., Chaouki S., Atmani S., Bouharrou A., Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan. Afr. Med. J.* 2016. 24. 53. doi: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481.
3. Li Y., Fu X., Ma J. et al. Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nat. Commun.* 2019. 10(1). 2288. doi: 10.1038/s41467-019-10294-x.

4. Pecora F., Persico F., Argentiero A., Neglia C., Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 2020. 12(10). 3198. doi: 10.3390/nu12103198.

5. Kravchenko V.I., Medvedev B.K. The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(2). 111-118. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552. (in Ukrainian)

6. Verheesen R.H., Traksel R.A.M. Iodine, a preventive and curative agent in the COVID-19 pandemic? *Med. Hypotheses*. 2020. 144. 109860. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109860.

7. Iannaccone M., Ianni A., Elgendy R., Martino C., Giannin M., Cerretani L., Dacasto M., Martino G. Iodine Supplemented Diet Positively Affect Immune Response and Dairy Product Quality in Friesian Cow. *Animals (Basel)*. 2019. 9(11). 866. doi: 10.3390/ani9110866.

8. Bilal M.Y., Dambaeva S., Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A., Beaman K.D. A Role for Iodide and Thyroglobulin in Modulating the Function of Human Immune Cells. *Front. Immunol.* 2017. 8. 1573. doi: 10.3389/fimmu.2017.01573.

9. Sorokman T.V., Bachu M.I. Social and hygienic characteristics of children from the iodine deficiency region. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(1). 111-116. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226438.

10. Júnior D.S.T. Environmental and individual factors associated with protection and predisposition to autoimmune diseases. *Int. J. Health Sci (Qassim)*. 2020. 14(6). 13-23. PMID: 33192227. PMCID: PMC7644454.

11. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care for adults and children "Influenza". Order of the Ministry of Health of Ukraine № 499 of July 16, 2014. *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektologiya. Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektologiya*. 2015. 2(81). 37-43.

12. Arbusova M.I., Mahmudov A.A., Gerasimov G.A., Ilyin A.V. The iodine micromethod for wetting. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2007. 2(3). 15-18. (in Russian)

13. Shidlovsky V.O., Stolyar O.B., Osadchuk D.V. et al. Patent for utility model 45332. Method for determining the concentration of iodine in the biosubstrate. G09B 23/28 (2006.01) 10.11.2009, Bul. № 21. (in Ukrainian)

14. Koukkou E.G., Roupas N.D., Markou K.B. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. *Minerva Med.* 2017. 108(2). 136-146. doi: 10.23736/S0026-4806.17.04923-0.

15. Boelen A., Kwakkel J., Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr. Rev.* 2011. 32(5). 670-93. doi: 10.1210/er.2011-0007.

16. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3. 286-295. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)

17. Walther B., Wechsler D., Schlegel P., Haldimann M. Iodine in Swiss milk depending on production (conventional versus organic) and on processing (raw versus UHT) and the contribution of milk to the human iodine supply. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018. 46. 138-143. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.12.004.

Отримано/Received 24.06.2021

Рецензовано/Revised 22.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2021 ■

**Information about authors**

Sorokman T.V., MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.  
Makarova O.V., MD, PhD, As. Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

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

T.V. Sorokman, O.V. Makarova  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### The effect of iodine deficiency on the course of recurrent respiratory infection in children living in the iodine deficient region

**Abstract. Background.** The consequence of iodine deficiency is a decrease in the secretion of thyroid hormones, which adversely affects the immune system with the development of somatic and predisposition to frequent respiratory diseases. The purpose was to investigate the iodine supply of the body of children with recurrent respiratory infections (RRI) by studying the organification and inorganic fractions of iodine in the serum and excretion of iodine in the urine. **Materials and methods.** The study was conducted by simple sampling, taking into account the characteristics of the clinic course of respiratory disease. Clinical and laboratory and instrumental examination was performed in 60 children aged 3 to 11 years with a diagnosis of RRI. The concentration of iodine in urine, the level of inorganic and organification iodine in the blood were studied. **Results.** The clinical picture presented with the symptoms of intoxication, fever, and catarrhal symptoms typical of RRI. In children with severe RRI experienced a clear decrease in the iodine level to 57.34  $\mu\text{g/l}$  ( $p < 0.05$ ) and a decline

in the blood content of total iodine and iodine organification by 31.12 and 39.11 % ( $p < 0.001$ ), respectively. The concentration of inorganic iodine was significantly higher ( $p < 0.001$ ). Such results indicate a “wrong” subcellular distribution of iodine into fractions in the inflammatory process caused by RRI. The children with detected iodine deficiency demonstrated a more severe course of RRI. There was a moderately negative relationship between the levels of organification and inorganic iodine ( $r = -0.515$ ;  $p < 0.05$ ) and a direct relationship between the blood concentrations of total and organification iodine ( $r = 0.899$ ;  $p < 0.05$ ). **Conclusions.** The course of RRI in patients with iodine deficiency is characterized by an increase in the level of inorganic iodine, a decrease in organification iodine and total iodine, the deepening of these changes correlates with the severity of the respiratory disease.

**Keywords:** children; iodine deficiency; recurrent respiratory infections, organification and inorganic iodine





«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ







AKSIMED.UA • 044 390 00 55



# Еутирокс

Оригінальний левотироксин



-  Удосконалена формула<sup>1-3</sup>
-  Відповідність сучасним<sup>1-3</sup> специфікаційним вимогам
-  Унікальна лінійка з 6 дозувань<sup>4</sup>
-  Інноваційна система захисту від фальсифікації<sup>5</sup>



## ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!



### 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, симпозиумах 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 левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. 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 замінна терапія при гіпотиреозі. Суплементна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при плевритозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових 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 плевритозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миттєва аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, поведомумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищення 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 Хелскає КГГА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Пона інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinetics 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specific cation over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek A. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specific cation 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.