

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 20, № 5, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 5, 2024

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:

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 26.09.2024 р., протокол № 2

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 10,46
Тираж 3000 прим. Зам. 2024-iej-141.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрїївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна
(Івано-Франківськ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)	Резніков О.Г. (Київ, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Сергієнко О.О. (Львів, Україна)
Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)
Власенко М.В. (Вінниця, Україна)	Соколова Л.К. (Київ, Україна)
Геруш І.В. (Чернівці, Україна)	Тронько М.Д. (Київ, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Караченцев Ю.І. (Харків, Україна)	Prof. Alekna Vidmantas (Вільнюс, Литва)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Czupryniak Leszek (Варшава, Польща)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Holick Michael (Бостон, США)
Коваль С.М. (Харків, Україна)	Prof. Mascarenhas Mário Rui G. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota Maria F.A. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas Nikolaos (Александруполіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė Lina (Каунас, Литва)
Лучицький С.В. (Київ, Україна)	Prof. Standl Eberhard (Мюнхен, Німеччина)
Маньковський Б.М. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Yki-Järvinen Hannele (Гельсінкі, Фінляндія)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)
Паламарчук В.О. (Київ, Україна)	
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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

© Буковинський державний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 20, № 5, 2024

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
v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations
on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.
Order of the MES from 21.02.2024 № 220*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the
resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution
“Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine”
(26.09.2024, Protocol № 2)*

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

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 10,46
Circulation 3000. Order 2024-iej-141.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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

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

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

Publisher Zaslavsky O. Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)	Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)
Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)
Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)	Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas M. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mankovsky B.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Zimmet P. (Melbourne, Australia)
Palamarchuk V.O. (Kyiv, Ukraine)	
Pasyechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

© Bukovinian State Medical University, 2024
© Zaslavsky O. Yu., 2024

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Караченцев Ю.І., Гончарова О.А., Дубовик В.М., Герасименко Л.В., Побеленський К.О.</i> Вплив стресу на клітинний імунітет у хворих на автоімунну тиреоїдну патологію 6	<i>Yu.I. Karachentsev, O.A. Goncharova, V.M. Dubovyk, L.V. Gerasymenko, K.O. Pobelensky</i> Influence of stress on cellular immunity in patients with autoimmune thyroid pathology 6
<i>Писарук А.В., Саєнко Я.А., Маньковський Б.М.</i> Оцінка кардіометаболічного віку та темпу старіння у людей з цукровим діабетом 2-го типу 12	<i>A.V. Pysaruk, Ya.A. Saenko, B.M. Mankovsky</i> Assessment of cardiometabolic age and aging rate in individuals with type 2 diabetes 12
<i>Лурін І.А., Хорошун Е.М., Селюкова Н.Ю., Рехвіашвілі М.А., Макаров В.В., Бойко М.О., Негодуйко В.В., Місюра К.В.</i> Гормональний стан чоловіків-комбатантів залежно від обсягу ранового ушкодження тіла 18	<i>I.A. Lurin, E.M. Khoroshun, N.Yu. Seliukova, M. Rekhviashvili, V.V. Makarov, M.O. Boiko, V.V. Nehoduiko, K.V. Misiura</i> The hormonal status of male combatants depending on the volume of body wounding 18
<i>Царик І.О., Пашковська Н.В., Паньків В.І., Пашковський В.М.</i> Дисліпідемія при латентному автоімунному діабеті дорослих: зв'язок із вітаміном D 26	<i>I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska, V.I. Pankiv, V.M. Pashkovskyy</i> Dyslipidemia in latent autoimmune diabetes in adults: the relationship with vitamin D 26
<i>Булдигіна Ю.В., Зелінська Г.В., Таращенко Ю.М., Шляхтич С.Л., Кефелі-Яновська О.І., Улищенко В.В.</i> До питання ризику злоякісності токсичних аденом і проблем їх передопераційної діагностики 33	<i>Yu.V. Buldygina, H.V. Zelinska, Yu.M. Tarashchenko, S.L. Shlyakhtych, O.I. Kefeli-Yanovska, V.V. Ulishchenko</i> Questions about a risk of malignancy of toxic adenomas and the problems of their preoperative diagnosis 33
<i>Крицький Т.І., Пасечко Н.В., Наумова Л.В.</i> Медичні інформаційні пошукові системи в менеджменті цукрового діабету 39	<i>T.I. Krytskyy, N.V. Pasyechko, L.V. Naumova</i> Medical information retrieval systems in diabetes management 39
<i>Протас Н.М., Костіцька І.О., Белінський М.В.</i> Гепатоцентричний підхід до досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу в осіб з неалкогольним стеатогепатитом 44	<i>N.M. Protas, I.O. Kostitska, M.V. Bielinskiy</i> Hepatocentric approach to achieving compensation of diabetes mellitus in people with non-alcoholic steatohepatitis 44
<i>Секрет Т.В., Власенко М.В.</i> Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння 52	<i>T.V. Sekret, M.V. Vlasenko</i> Endothelial dysfunction in patients with different obesity phenotypes 52
<i>Фармага М.Л., Віленський А.Б., Алейнік В.А.</i> Комплексний підхід до реабілітації пацієнтів з ампутованими кінцівками та метаболічними розладами у мультидисциплінарній команді благодійної організації «Благодійний фонд «СУПЕРЛЮДИ» 58	<i>M.L. Farmaha, A.B. Vilenskiy, V.A. Aleynik</i> A comprehensive approach to rehabilitation interventions in patients with limb amputation and metabolic disorders in the multidisciplinary team of the Charitable Organization “Charitable Fund “Superhumans” 58

<p><i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Васюк В.Л., Никитюк Л.А., Юзвенко В.С., Мікулець Л.В.</i> Зв'язок між діабетичним дистресом та соціально-демографічними чинниками в дорослих хворих в Україні 63</p> <p><i>Шкала Л.В., Мальчевська Т.Й., Пленова О.М., Шкала О.В.</i> Аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу при лікуванні серцево-судинних захворювань: особливості клінічного випадку 69</p> <p><i>Данилів О.Д., Шепітько В.І., Стецюк Є.В., Борута Н.В.</i> Морфометричні та морфологічні особливості трійчастого вузла шурів при експериментальній моделі асептичного запалення і введенні кріоконсервованої плаценти 76</p>	<p><i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko, V.L. Vasiuk, L.A. Nykytiuk, V.S. Yuzvenko, L.V. Mikulets</i> Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine 63</p> <p><i>L.V. Shkala, T.Y. Malchevska, O.M. Plienova, O.V. Shkala</i> Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 during the treatment of cardiovascular diseases: features of a clinical case 69</p> <p><i>O.D. Danyliv, V.I. Shepitko, Ye.V. Steisuk, N.V. Boruta</i> Morphometric and morphological characteristics of the trigeminal ganglion of rats in an experimental model of aseptic inflammation and introduced cryopreserved placenta 76</p>
---	---

Клінічний випадок

Clinical Case

<p><i>Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.</i> Ефективність використання системи безперервного моніторингу глюкози для встановлення неочевидних причин гіперглікемії. Клінічний випадок 83</p> <p><i>Afrim Zeqiraj</i> Вплив COVID-19 на рівень анти тиреоїдних антитіл. Клінічний випадок 87</p>	<p><i>A.M. Urbanovych, F.V. Laniush</i> Efficacy of continuous glucose monitoring for finding unusual causes of hyperglycemia: a clinical case 83</p> <p><i>Afrim Zeqiraj</i> The effect of COVID-19 on the presentation of thyroid antibodies. Case report 87</p>
---	--

Караченцев Ю.І.^{1,2}, Гончарова О.А.^{1,2}, Дубовик В.М.²,
Герасименко Л.В.², Побеленський К.О.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Вплив стресу на клітинний імунітет у хворих на автоімунну тиреоїдну патологію

Резюме. Актуальність. Автоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ), які включають дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і автоімунний тиреоїдит (АІТ), є найчастішими органоспецифічними автоімунними захворюваннями. Оскільки останнім часом населення України перебуває в стані хронічного стресу, пов'язаного з військовими діями на території держави, важливим є з'ясувати характер впливу стресу на клітинний імунітет у хворих на автоімунну тиреоїдну патологію. **Мета:** встановити особливості клітинної ланки імунної відповіді на стрес у хворих із автоімунним тиреоїдитом і дифузним токсичним зобом. **Матеріали та методи.** У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено 60 пацієнтів із автоімунною тиреоїдною патологією, зокрема 32 пацієнти із АІТ та 28 з ДТЗ. Серед них було 24 хворі із вперше виявленою під час збройного конфлікту АЗЩЗ (12 хворих на ДТЗ та 12 хворих на АІТ) та 36 — із тривалим перебігом хвороби (16 хворих на ДТЗ та 20 хворих на АІТ, маніфестація відбулась до 2022 року). Для характеристики імунного гомеостазу в пацієнтів із АЗЩЗ визначені відносні (%) рівні CD3, CD4, CD8, CD16 та CD22. Як інтегральні критерії регуляторної та ефекторної ланок імунітету було розраховано імунорегуляторні індекси (ІРІ): супресії — CD4/CD8 як один із ключових показників імунного статусу, а також індекси допомоги В-клітинам — CD4/CD16 та CD8/CD16. **Результати.** Наявність ДТЗ, вперше виявленого у воєнний час, супроводжується вірогідним зниженням CD3 порівняно з тривалим перебігом ДТЗ ($55,67 \pm 1,08$ проти $59,12 \pm 1,14$, $P < 0,05$). Водночас у групі хворих на АІТ, вперше виявлений під час воєнних дій, зниження CD3 було менш вираженим, ніж на тлі ДТЗ ($58,30 \pm 2,12$ проти $55,67 \pm 1,08$). Чинник воєнного часу сприяє більш вираженому зниженню CD3 на тлі ДТЗ проти АІТ ($55,67 \pm 1,08$ проти $58,30 \pm 2,12$). На тлі ДТЗ і АІТ у підгрупах із вперше виявленим захворюванням рівні CD4 були вищими, ніж за тривалого перебігу цих патологій ($36,33 \pm 1,47$ проти $38,87 \pm 1,12$ при ДТЗ та $35,35 \pm 1,08$ проти $36,33 \pm 1,47$ при АІТ). У хворих на ДТЗ показник CD16 був нижчим при виявленні захворювання під час воєнних дій та вірогідно відрізнявся від групи з тривалим перебігом захворювання ($16,58 \pm 0,94$ проти $18,68 \pm 0,82$, $P < 0,05$). У хворих на ДТЗ, вперше виявлений під час війни, рівень CD22 був вірогідно нижчим, ніж за тривалого перебігу ДТЗ ($20,00 \pm 1,01$ проти $23,19 \pm 1,09$, $P < 0,05$). У групах хворих із уперше виявленим АІТ або ДТЗ під час війни вірогідної різниці між рівнями CD22 не встановлено, але на тлі АІТ показники були більшими, ніж при ДТЗ ($22,53 \pm 1,41$ проти $20,00 \pm 1,01$). Водночас при тривалому перебігу АІТ і ДТЗ рівні CD22 були вищими в групі з ДТЗ ($21,65 \pm 1,58$ проти $23,19 \pm 1,09$). **Висновки.** У хворих на ДТЗ і АІТ показники клітинної імунної відповіді мають різнопланову спрямованість, яка залежить, зокрема, і від часу захворювання та стресу, який її обумовив. Імунорегуляторні індекси супресії та допомоги В-клітинам вірогідно відрізняються залежно від типу автоімунного захворювання та часу його маніфестації.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб; автоімунний тиреоїдит; клітинний імунітет; хронічний стрес; воєнний стан

Вступ

Автоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ), які включають дифузний токсичний зоб (ДТЗ) та автоімунний тиреоїдит (АІТ), належать до найчастіших органоспецифічних автоімунних захворювань [1]. Вважають, що АЗЩЗ є результатом поєднання генетичної схильності та факторів довкілля, серед яких помітну роль відіграє стрес [2, 3].

Доведено, що хронічний стрес викликає викид кортизолу та адреналіну (гормонів стресу), які здатні запустити вироблення інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-4, ІЛ-6 і ІЛ-10 та інгібувати вироблення ІЛ-12 [4, 5]. Також вони можуть безпосередньо стимулювати Т-хелпери: Th2, Th17 або Th1, одночасно індукуючи апоптоз у регуляторних Т-клітинах [6–8]. Слід мати на увазі, що ДТЗ найчастіше пов'язаний зі стресом. Навпаки, АІТ демонструє менш послідовну кореляцію [9, 10].

Для АІТ переважно притаманна Т-клітинно-опосередкована імунна відповідь, що призводить до руйнування ЩЗ, і, отже, часто ця хвороба проявляється гіпотиреозом [11]. Крім того, часто виявляються автоантитіла (АТ) до тканини ЩЗ у вигляді АТ до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну [12].

Навпаки, ДТЗ у першу чергу характеризується опосередкованою антигенами імунною відповіддю, що призводить до надлишкового вироблення гормонів ЩЗ. Це призводить до гіпертиреозу через наявність АТ до рецепторів тиреотропного гормону [13, 14]. Нещодавній метааналіз, у якому взяли участь 2892 особи, показав, що стрес є важливим чинником виникнення ДТЗ, причому такий зв'язок був сильнішим у пацієнтів жіночої статі і слабшим — у літніх пацієнтів [4].

Мета дослідження: встановити особливості клітинної ланки імунної відповіді на стрес у хворих на автоімунний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб.

Матеріали та методи

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено 60 пацієнтів із автоімунною тиреоїдною патологією, зокрема 32 пацієнти із АІТ віком 37–72 роки ($52,09 \pm 2,25$) та 28 — з ДТЗ віком 31–73 роки ($53,45 \pm 2,37$). Серед них було 24 хворі із вперше виявленими під час збройного конфлікту АІТ і ДТЗ та 36 — із тривалим перебігом хво-

роби (маніфестація відбулась до 2022 року). Відповідно, аналіз стану клітинної ланки імунної відповіді у хворих на АІТ та ДТЗ проведено у чотирьох підгрупах:

- 1) 12 хворих на ДТЗ, вперше виявлений під час воєнного стану;
- 2) 16 хворих на ДТЗ з тривалим перебігом хвороби;
- 3) 12 хворих на АІТ, вперше виявлений під час воєнного стану;
- 4) 20 хворих на АІТ із тривалим перебігом хвороби.

Для характеристики імунного гомеостазу у пацієнтів з АЗЩЗ визначені відносні (%) рівні CD3 (зрілі Т-лімфоцити, лабораторна норма 50–80 %), CD4 (Т-лімфоцити хелпери-індуктори, норма 33–46 %), CD8 (Т-лімфоцити супресори-цитотоксичні, норма 17–30 %), CD16 (натуральні кілери — НК-клітини, норма 12–23 %) та CD22 (антитілопродукуючі В-лімфоцити, норма 17–31 %). Для виявлення популяції Т- та В-лімфоцитів людини використовували еритроцитарні діагностикуми виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум» (м. Харків, Україна). Облік результатів проводився за допомогою композиційно-морфологічного аналізу на світловому мікроскопі з імерсійною системою Granum W 10 Віпо (ТОВ «Лабораторія Гранум», м. Харків, Україна). Як інтегральні критерії регуляторної та ефекторної ланок імунітету було розраховано імунорегуляторні індекси (ІРІ): супресії — CD4/CD8 як один з ключових показників імунного статусу, а також індекси допомоги В-клітинам — CD4/CD16 та CD8/CD16.

Статистична обробка одержаних даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel і Statistica 6.0. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалася значущою при $P < 0,05$.

Робота виконана в рамках НДР «Дослідити особливості перебігу автоімунної тиреоїдної патології в умовах воєнного стану». Шифр теми: АМН 01.24. Державний реєстраційний номер: 0124U000659.

Результати

Одержані результати обстеження наведено у чотирьох таблицях, які дають змогу порівняти імунологічні показники у групах хворих на ДТЗ, діагностований уперше під час військових дій і раніше (табл. 1), в анало-

Таблиця 1. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на ДТЗ залежно від терміну маніфестації захворювання

Показники	ДТЗ, діагностований під час війни (n = 12)	ДТЗ тривалого перебігу (n = 16)	P
Вік, роки	$55,50 \pm 2,98$	$51,93 \pm 3,25$	—
Тривалість захворювання, роки	$1,04 \pm 0,19$	$8,53 \pm 1,24$	$< 0,001$
CD3	$55,67 \pm 1,08$	$59,12 \pm 1,14$	$< 0,05$
CD4	$36,33 \pm 1,47$	$38,87 \pm 1,12$	
CD8	$22,50 \pm 1,26$	$23,56 \pm 1,37$	
CD16	$16,58 \pm 0,94$	$18,68 \pm 0,82$	$< 0,05$
CD22	$20,00 \pm 1,01$	$23,19 \pm 1,09$	$< 0,05$
CD4/CD8	$2,95 \pm 0,32$	$1,70 \pm 0,07$	$< 0,001$
CD4/CD16	$2,38 \pm 0,07$	$2,15 \pm 0,09$	$< 0,05$
CD8/CD16	$1,44 \pm 0,07$	$1,26 \pm 0,05$	$< 0,05$

гічних групах хворих на АІТ (табл. 2), а також наведено порівняння реакції на стрес у хворих на АІТ і ДТЗ, виявлені на тлі військових дій, та у хворих з вже діагностованою до цього патологією (табл. 3 та 4).

Рівень клітин CD3 є інтегральним показником Т-клітинної ланки імунітету: практично всі зрілі Т-лімфоцити експресують на поверхні CD3 маркерні молекули. CD3 бере участь в активації Т-лімфоцитів.

Дані проведеного дослідження свідчать про те, що на тлі АІТ і ДТЗ спостерігається зниження рівня CD3, причому однаковою мірою ($57,90 \pm 1,06$ при АІТ і $57,64 \pm 1,26$ при ДТЗ). Аналіз даних відносно рівня

CD3 на тлі хронічного стресу, обумовленого воєнним станом, показав, що наявність ДТЗ, вперше виявленого у воєнний час, супроводжується вірогідно більшим зниженням CD3 порівняно з тривалим перебігом ДТЗ ($55,67 \pm 1,08$ проти $59,12 \pm 1,14$, $P < 0,05$).

Водночас у групі хворих на АІТ, вперше виявлений під час воєнних дій, зниження CD3 було менш вираженим, ніж на тлі ДТЗ ($58,30 \pm 2,12$ проти $55,67 \pm 1,08$). Тривалий перебіг АІТ супроводжувався дещо більшим зниженням цього показника порівняно з групою із вперше виявленим за воєнного часу АІТ ($57,36 \pm 1,09$ проти $58,30 \pm 2,12$). Привертає увагу, що чинник воєнного часу

Таблиця 2. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на АІТ залежно від терміну маніфестації захворювання

Показники	АІТ, вперше виявлений під час війни (n = 12)	АІТ тривалого перебігу (n = 20)	P
Вік, роки	$48,46 \pm 3,17$	$54,45 \pm 2,89$	
Тривалість захворювання, роки	$1,81 \pm 0,69$	$13,60 \pm 2,37$	$< 0,001$
CD3	$58,30 \pm 2,12$	$57,36 \pm 1,09$	
CD4	$35,35 \pm 1,08$	$38,55 \pm 0,71$	$< 0,01$
CD8	$22,23 \pm 1,17$	$23,00 \pm 0,81$	
CD16	$18,00 \pm 1,14$	$17,45 \pm 0,80$	
CD22	$22,53 \pm 1,41$	$21,65 \pm 1,58$	
CD4/CD8	$1,81 \pm 1,10$	$1,70 \pm 0,05$	
CD4/CD16	$2,02 \pm 0,10$	$2,29 \pm 0,10$	$< 0,05$
CD8/CD16	$1,20 \pm 0,05$	$1,40 \pm 0,08$	$< 0,01$

Таблиця 3. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на аутоімунну тиреоїдну патологію, вперше виявлену під час військових дій

Показники	АІТ, вперше виявлений під час війни (n = 12)	ДТЗ, вперше виявлений під час війни (n = 12)	P
Вік, роки	$48,46 \pm 3,17$	$55,50 \pm 2,98$	$< 0,05$
Тривалість захворювання, роки	$1,81 \pm 0,69$	$1,04 \pm 0,19$	
CD3	$58,30 \pm 2,12$	$55,67 \pm 1,08$	
CD4	$35,35 \pm 1,08$	$36,33 \pm 1,47$	
CD8	$22,23 \pm 1,17$	$22,50 \pm 1,26$	
CD16	$18,00 \pm 1,14$	$16,58 \pm 0,94$	
CD22	$22,53 \pm 1,41$	$20,00 \pm 1,01$	
CD4/CD8	$1,81 \pm 1,10$	$2,95 \pm 0,32$	$< 0,05$
CD4/CD16	$2,02 \pm 0,10$	$2,38 \pm 0,07$	
CD8/CD16	$1,20 \pm 0,05$	$1,44 \pm 0,07$	$< 0,05$

Таблиця 4. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на аутоімунну тиреоїдну патологію, яка маніфестувала до 2022 року

Показники	АІТ тривалого перебігу (n = 20)	ДТЗ тривалого перебігу (n = 16)	P
Вік, роки	$54,45 \pm 2,89$	$51,93 \pm 3,25$	
Тривалість захворювання, роки	$13,60 \pm 2,37$	$8,53 \pm 1,24$	$< 0,05$
CD3	$57,36 \pm 1,09$	$59,12 \pm 1,14$	
CD4	$38,55 \pm 0,71$	$38,87 \pm 1,12$	
CD8	$23,00 \pm 0,81$	$23,56 \pm 1,37$	
CD16	$17,45 \pm 0,80$	$18,68 \pm 0,82$	
CD22	$21,65 \pm 1,58$	$23,19 \pm 1,09$	
CD4/CD8	$1,70 \pm 0,05$	$1,70 \pm 0,07$	
CD4/CD16	$2,29 \pm 0,10$	$2,15 \pm 0,09$	
CD8/CD16	$1,40 \pm 0,08$	$1,26 \pm 0,05$	

сприяє більш вираженому зниженню CD3 на тлі ДТЗ проти АІТ ($55,67 \pm 1,08$ проти $58,30 \pm 2,12$), що можна пов'язати з особливостями імуногенезу при АІТ і ДТЗ.

CD4-лімфоцити є головними регуляторними клітинами імунної відповіді, які впливають на її спрямованість та ефективність. Вони стабілізують рецептори антиген-презентуючих клітин та Т-хелперів під час антигенної презентації. У плані функціонування CD4 розподіляються на два види хелперних лімфоцитів: Th1 і Th2-клітини, які продукують різні цитокіни. Функціональний стан CD4 визначають за дискримінаційними цитокінами: Th1 — за секрецією INF- γ , а Th2 — за секрецією IL-4.

В усіх обстежених підгрупах хворих на АІТ або ДТЗ рівні CD4 були у межах норми. Майже однаковими були показники у підгрупах і з уперше виявленим під час війни АІТ і ДТЗ ($35,35 \pm 1,08$ проти $36,33 \pm 1,47$), і з тривалим перебігом цих захворювань ($38,55 \pm 0,71$ проти $38,87 \pm 1,12$). Водночас на тлі ДТЗ і АІТ у підгрупах із вперше виявленим захворюванням рівні CD4 були вищими, ніж при тривалому перебігу цих тиреоїдних патологій ($36,33 \pm 1,47$ проти $38,87 \pm 1,12$ при ДТЗ та $35,35 \pm 1,08$ проти $36,33 \pm 1,47$ при АІТ). Цей факт можна пов'язати або з меншим терміном захворювання, або зі стресовим станом на тлі воєнного стану.

CD8 стабілізують взаємодію між рецепторами цитотоксичних Т-лімфоцитів і клітинами-мішенями під час імунного розпізнавання останніх. Саме вони завдають кінцевого пошкоджуючого удару по мішенях імунної агресії. Можна констатувати, що показники CD8 у групах, що захворіли під час війни та з тривалим перебігом АІТ або ДТЗ, вірогідно не відрізнялися і були аналогічними при вказаних варіантах автоімунної тиреоїдної патології: АІТ — $22,23 \pm 1,17$ проти $23,00 \pm 0,81$; ДТЗ — $22,50 \pm 1,26$ проти $23,56 \pm 1,37$.

CD16 (NK-клітини) — це натуральні кілери, які мають цитотоксичний вплив на інфіковані та пухлинні клітини, але, на відміну від цитолітиків, не здатні розпізнавати антигени мішені специфічним імунним способом. Вони розпізнають їх за припиненням експресії молекул HLA1. У хворих на ДТЗ цей показник був нижчим при виявленні захворювання під час воєнних дій та вірогідно відрізнявся від групи з тривалим перебігом захворювання ($16,58 \pm 0,94$ проти $18,68 \pm 0,82$, $P < 0,05$). На тлі АІТ рівні CD16 у вказаних підгрупах були майже подібними ($18,00 \pm 1,14$ проти $17,45 \pm 0,80$), але спрямованість зміни показника була іншою — відбувалося зниження залежно від терміну захворювання.

У підгрупах із вперше виявленими АЗЩЗ вірогідної різниці у рівнях CD16 не встановлено, хоча на тлі АІТ цей показник був дещо більшим ($18,00 \pm 1,14$ при АІТ проти $16,58 \pm 0,94$ при ДТЗ). Водночас у підгрупах із тривалим перебігом патологій CD16 був $17,45 \pm 0,80$ при АІТ і $18,68 \pm 0,82$ при ДТЗ. В обох випадках ці результати були на верхній межі нормальних значень.

CD22 беруть участь у регуляції активування та проліферації В-клітин. Привертає увагу, що у хворих на ДТЗ, вперше виявлений під час війни, рівень CD22 був вірогідно нижчим, ніж за тривалого перебігу ДТЗ ($20,00 \pm 1,01$ проти $23,19 \pm 1,09$, $P < 0,05$). При цьому у хворих на АІТ рівні CD22 у розглянутих групах не мали

вірогідної різниці ($22,53 \pm 1,41$ при вперше виявленому АІТ проти $21,65 \pm 1,58$ при тривалому його перебігу). У групах хворих із вперше виявленими АІТ або ДТЗ під час війни вірогідної різниці між рівнями CD22 не встановлено, але на тлі АІТ показники були більшими, ніж при ДТЗ ($22,53 \pm 1,41$ проти $20,00 \pm 1,01$). Водночас при тривалому перебігу АІТ і ДТЗ рівні CD22 були вищими в групі з ДТЗ ($21,65 \pm 1,58$ проти $23,19 \pm 1,09$), але вірогідної різниці не встановлено.

Як інтегральні критерії регуляторної та ефекторної ланок імунітету проаналізовано імунорегуляторні індекси (ІРІ), а саме ІРІ супресії (CD4/CD8) — один із ключових показників імунного стану, а також індекси допомоги В-клітинам — CD4/CD16 та CD8/CD16. За одержаними нами даними, саме ІРІ були показниками, що мали вірогідну різницю між підгрупами із вперше виявленим або тривало існуючим автоімунним процесом у ЩЗ. У групі хворих на ДТЗ при порівнянні строку захворювання вірогідно вищими були всі три ІРІ (супресії та допомоги В-лімфоцитам) за умов діагностики під час воєнного часу (CD4/CD8 — $2,95 \pm 0,32$ проти $1,70 \pm 0,07$, $P < 0,001$; CD4/CD16 — $2,38 \pm 0,07$ проти $2,15 \pm 0,09$, $P < 0,05$; та CD8/CD16 — $1,44 \pm 0,07$ проти $1,26 \pm 0,05$, $P < 0,05$). На тлі АІТ, навпаки, вірогідно вищими були ІРІ допомоги В-клітинам CD4/CD16 та CD8/CD16 за умов тривалого перебігу патології ($2,02 \pm 0,10$ проти $2,29 \pm 0,10$, $P < 0,05$; та $1,20 \pm 0,05$ проти $1,40 \pm 0,08$, $P < 0,01$, відповідно).

При порівнянні хворих із вперше виявленими під час війни АЗЩЗ досліджені ІРІ (CD4/CD8 та CD8/CD16) були вищими на тлі ДТЗ ($1,81 \pm 1,10$ при АІТ проти $2,95 \pm 0,32$ при ДТЗ, $P < 0,05$ для CD4/CD8 та $1,20 \pm 0,05$ при АІТ проти $1,44 \pm 0,07$ при ДТЗ, $P < 0,05$ для CD8/CD16). Водночас у підгрупах із тривалим перебігом АІТ і ДТЗ вірогідної різниці цих індексів не виявлено.

Обговорення

Інтерпретація одержаних результатів має низку особливостей, зокрема:

- оцінювати показники можна тільки в комплексі з клінічною картиною захворювання;
- більш інформативним є комплексний аналіз імунограм, ніж оцінка будь-якого окремого показника;
- реальну інформацію щодо змін імунограми надають значні відхилення показників (на 20–40 % від норми);
- першочергове значення має співвідношення показників імунограми між окремими підгрупами.

У нашому дослідженні ці умови були дотримані. Хворих спостерігали ендокринологи, імунологічні дослідження були комплексними, аналіз одержаних імунологічних показників порівнювали між групами хворих на ДТЗ та АІТ, а також у підгрупах із вперше виявленими АЗЩЗ у період воєнних дій або з тривалим перебігом хвороби.

Отримані дані свідчать, що найбільш суттєві імунологічні зміни значною мірою стосуються хворих на ДТЗ залежно від тривалості захворювання. Виявлені вірогідне зниження показників CD3, CD16, CD22 ($P < 0,05$) та підвищення всіх ІРІ (CD4/CD8 — $P < 0,001$; CD4/

CD16 — $P < 0,05$ та CD8/CD16 — $P < 0,05$) у групі із вперше виявленим ДТЗ на тлі воєнних дій можуть свідчити про додатковий вплив хронічного стресу на зміни імунного статусу хворих. Ці дані підтверджують дані багатьох авторів про вплив стресу на клітинний імунітет у хворих на ДТЗ [15–17].

Відносно хворих на АІТ вірогідні зміни зі зниженням показників CD4 ($P < 0,01$) та ІРІ допомоги В-клітинам (CD4/CD16 — $P < 0,05$ та CD8/CD16 — $P < 0,01$) характеризували групу хворих із вперше виявленим АІТ під час воєнного стану. Ці дані також підтверджують результати досліджень інших авторів [18–20] щодо впливу стресового чинника на АІТ.

Різноспрямовані зміни ІРІ залежно від типу аутоімунної тиреоїдної патології обумовлюють важливість отриманих результатів і обґрунтовують можливість їх використання в практичній медицині.

Висновки

Імуногенез найбільш поширених аутоімунних захворювань щитоподібної залози (дифузний токсичний зоб та аутоімунний тиреоїдит) має свої особливості.

У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози показники клітинної імунної відповіді мають різнопланову спрямованість, яка залежить, зокрема, і від часу захворювання та стресу, що її обумовив.

Імунорегуляторні індекси супресії та допомоги В-клітинам вірогідно відрізняються залежно від типу аутоімунного захворювання та часу його маніфестації.

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

Список літератури

- Rossini A, Cassibba S, Perticone F, Benatti SV, Venturelli S, Carioli G, et al. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: A single-center, prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 8;14:1126683. doi: 10.3389/fendo.2023.1126683. PMID: 36967795; PMCID: PMC10031076.
- Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*. 2023 Mar 16;12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918. PMID: 36980259; PMCID: PMC10047067.
- Willems JJA, van Twist DJL, Peeters RP, Mostard GJM, van Wijngaarden RFATL. Stress-Induced Graves Disease: Spontaneous Recovery After Stress Relief. *J Endocr Soc*. 2023 Dec 13;8(1):bvad157. doi: 10.1210/jendso/bvad157. PMID: 38148855; PMCID: PMC10750305.
- Wang J, Chen Z, Carru C, Capobianco G, Sedda S, Li Z. What is the impact of stress on the onset and anti-thyroid drug therapy in patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2023 Sep 12;23(1):194. doi: 10.1186/s12902-023-01450-y. PMID: 37700292; PMCID: PMC10496195.
- Kustrimovic N, Gallo D, Piantanida E, Bartalena L, Lai A, Zerbinati N, et al. Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Graves' Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:16432. https://doi.org/10.3390/ijms242216432.
- Gallo D, Bruno A, Gallazzi M, Cattaneo SAM, Veronesi G, Genoni A, et al. Immunomodulatory role of vitamin D and selenium supplementation in newly diagnosed Graves' disease patients during

methimazole treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 14;14:1145811. doi: 10.3389/fendo.2023.1145811.

7. Gallo D, De Vito A, Roncoroni R, et al. A potential role of human RNASET2 overexpression in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocrine*. 2023;79:55–59. https://doi.org/10.1007/s12020-022-03207-4.

8. Morshed SA, Davies TF. Understanding Thyroid Cell Stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e66–9. doi: 10.1210/clinem/dgz193. PMID: 31711166; PMCID: PMC7047584.

9. Vaivode I, Zake T, Strele I, Upmale-Engela S, Gogins D, Gerson G, et al. Stress-Related Immune Response and Selenium Status in Autoimmune Thyroid Disease Patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24:2440. https://doi.org/10.3390/ijms24032440.

10. Kravchenko VI, Grossman AB, Rakov OV, Kovzun OI, Pankiv VI, Simurov O.V. Selenium Supply and Thyroid Condition in Graves' Disease in the Region of Iodine Deficiency. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;75(1):26–33. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.1.04.

11. Pankiv V, Yuzvenko T, Koval S, Singh K, Pankiv I, Sehgal T, Lytvynova O. Correlation of vitamin D level with thyroid status and TSH antibody titers in patients with Graves' disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(4):305–309. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208482.

12. Lozano AX, Chaudhuri AA, Nene A, Bacchiocchi A, Earland N, Vesely MD, et al. T Cell Characteristics Associated With Toxicity to Immune Checkpoint Blockade in Patients With Melanoma. *Nat Med*. 2022;28:1–10. doi: 10.1038/s41591-021-01623-z.

13. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388.

14. Chen Z, Wang Y, Ding X, Zhang M, He M, Zhao Y, et al. The proportion of peripheral blood tregs among the CD4+ T cells of autoimmune thyroid disease patients: a meta-analysis. *Endocr J*. 2020;67:317–26. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0307.

15. Markomanolaki ZS, Tigani X, Siamatras T, Bacopoulou F, Tsartsalis A, Artemiadis A, et al. Stress Management in Women with Hashimoto's thyroiditis: A Randomized Controlled Trial. *J Mol Biochem*. 2019;8(1):3–12. PMID: 31404454; PMCID: PMC6688766.

16. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M, de Vincentis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.

17. Wu J, Li J, Yan Z, Yu X, Huang H. Higher prevalence of thyroid-specific autoantibodies (TPOAb and TgAb) is related to a higher prevalence of fractures in females: results from NHANES 2007–2010. *Osteoporos Int*. 2024 Jul;35(7):1213–1221. doi: 10.1007/s00198-024-07083-8.

18. Corso A, Engel H, Müller F, et al. Early life stress in women with autoimmune thyroid disorders. *Sci Rep*. 2023;13:22341. https://doi.org/10.1038/s41598-023-49993-3.

19. Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:52. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y.

20. Lanzolla G, Marcocci C, Marinò M. Oxidative Stress in Graves Disease and Graves Orbitopathy. *European Thyroid Journal*. 2020;9(1_Suppl):40–50. Retrieved Jul 9, 2024, from https://doi.org/10.1159/000509615.

Отримано/Received 22.04.2024

Рецензовано/Revised 18.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2024 ■

Information about authors

Yuri Karachentsev, MD, DSc, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Head of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yi.karachentsev@knmu.edu.ua; Head of the Department of Endocrine Surgery, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>

Olga Goncharova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; phone: +380 (50) 323-39-13; Senior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Viktor Dubovyk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology and Gynecology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: dvn0467@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>

Leonid Gerasymenko, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology and Gynecology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: admin@ipep.com.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2865-8897>

Kostyantyn Pobelensky, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: admin@ipep.com.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

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

Yu.I. Karachentsev^{1,2}, O.A. Goncharova^{1,2}, V.M. Dubovyk², L.V. Gerasymenko², K.O. Pobelensky²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Influence of stress on cellular immunity in patients with autoimmune thyroid pathology

Abstract. Background. Autoimmune thyroid diseases (AITDs), which include diffuse toxic goiter (DTG), or Graves' disease, and autoimmune thyroiditis (AIT), are the most common organ-specific autoimmune diseases. Since recently the population of Ukraine is in a state of chronic stress associated with military operations on the territory of our country, it is important to clarify the nature of stress impact on cellular immunity in patients with autoimmune thyroid pathology. The purpose of the study was to establish the features of the cellular link of the immune response to stress in patients with autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter. **Materials and methods.** Sixty patients with AITDs were examined in the clinic of V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 32 patients with AIT and 28 with DTG. In 24 cases, AITDs were newly diagnosed during the armed conflict (12 patients with DTG and 12 patients with AIT), and in 36 cases, the disease had a long course (16 patients with DTG and 20 patients with AIT, the manifestation took place until 2022). The relative (%) levels of CD3, CD4, CD8, CD16 and CD22 were determined in order to characterize immune homeostasis in patients with AITDs. Immunoregulatory indices were calculated as integral criteria of regulatory and effector links of immunity: suppression — CD4/CD8 as one of the key indicators of immune status, as well as indices of B cell help — CD4/CD16 and CD8/CD16. **Results.** The presence of DTG newly diagnosed in wartime is accompanied by a significant decrease in CD3 compared to the long-term course (55.67 ± 1.08 vs. 59.12 ± 1.14 , $P < 0.05$). At the same time, in the group of patients with AIT newly diagnosed

during military operations, a decrease in CD3 was less pronounced than on the background of DTG (58.30 ± 2.12 vs. 55.67 ± 1.08). The wartime factor contributes to a more pronounced decrease in CD3 against the background of DTG versus AIT (55.67 ± 1.08 vs. 58.30 ± 2.12). Against the background of DTG and AIT in subgroups with newly diagnosed disease, CD4 levels were higher than in the long-term course (36.33 ± 1.47 vs. 38.87 ± 1.12 in DTG and 35.35 ± 1.08 vs. 36.33 ± 1.47 in AIT). CD16 was lower in patients with DTG when the disease was detected during military operations and probably differed from the group with a long course of the disease (16.58 ± 0.94 vs. 18.68 ± 0.82 , $P < 0.05$). CD22 level was significantly lower in patients with DTG newly diagnosed during the war than at the long course (20.00 ± 1.01 vs. 23.19 ± 1.09 , $P < 0.05$). The groups of patients with AIT or DTG newly diagnosed during the war had no significant difference in the levels of CD22 but on the background of AIT, the indicators were higher than in DTG (22.53 ± 1.41 vs. 20.00 ± 1.01). At the same time, with a long course of AIT and DTG, CD22 levels were higher in the DTG group (21.65 ± 1.58 vs. 23.19 ± 1.09). **Conclusions.** In patients with DTG and AIT, indicators of the cellular immune response have a multidirectional orientation, which depends, among other things, on the time of the disease and the stress that caused it. Immunoregulatory indices of suppression and B cell help significantly differ depending on the type of autoimmune disease and the time of its manifestation.

Keywords: diffuse toxic goiter (Graves' disease); autoimmune thyroiditis; cellular immunity; chronic stress; wartime

Писарук А.В.¹, Саєнко Я.А.^{1,2}, Маньковський Б.М.¹

¹ ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

² ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Оцінка кардіометаболічного віку та темпу старіння у людей з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. У процесі старіння виникають зміни органів і систем, що сприяють розвитку асоційованої з віком патології. Прискорене старіння характеризується метаболічними порушеннями, які створюють умови для розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Розвиток ЦД2 у людей похилого та старечого віку можна розглядати як прискорене метаболічне старіння. У разі поєднання ЦД2 з кардіоваскулярною патологією у літньому та старечому віці має місце кардіометаболічний тип старіння. Для оцінки темпу цього процесу доцільно використовувати формулу розрахунку біологічного віку (БВ) за показниками серцево-судинної системи та метаболізму. У цьому випадку парціальний БВ можна назвати кардіометаболічним віком. Його величина оцінюватиме ступінь порушень гемодинаміки та метаболізму. **Мета.** Розробка простого методу оцінки кардіометаболічного віку та його розрахунок у людей з цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з кардіоваскулярною патологією.

Матеріали та методи. Обстежено 155 практично здорових людей (без ЦД2, серцево-судинної та ниркової патології), віком від 30 до 80 років, 23 хворі на ЦД2 без супутніх захворювань, 92 хворі на ЦД2 із супутньою артеріальною гіпертензією, 55 хворих на ЦД2 з супутньою гіпертонічною та ішемічною хворобою серця, 72 хворі на ЦД2 з хронічною хворобою нирок та 25 хворих на ЦД2 з периферичною нейропатією. Всім обстежуваним визначали антропометричні показники, вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск. В сироватці крові визначали рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької та високої щільності, креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації, АсТ, АлТ, альбумінурію. Для розробки математичної моделі БВ застосували метод покрокової множинної регресії за допомогою статистичного пакета StatSoft Statistica (USA). Темп старіння оцінювали за різницею біологічного та хронологічного віку (ХВ). **Результати.** Розрахунок БВ у практично здорових людей за отриманою нами формулою показав, що середня абсолютна похибка розрахунку віку становила $7,79 \pm 0,49$ року. Коригування систематичної похибки регресійного методу значно збільшило точність розрахунку БВ ($R^2 = 0,78$; $p < 0,00001$; похибка розрахунку віку становила $4,80 \pm 0,32$ року). Розрахунок БВ у людей з патологією показав, що він значно перевищує їх ХВ, у середньому на $12,7 \pm 1,9$ року у хворих на ЦД2 без супутніх захворювань та від $14,5 \pm 2,0$ до $19,1 \pm 1,5$ року за наявності супутньої патології чи ускладнень ЦД2. Отриманий результат свідчить про прискорення кардіометаболічного старіння у людей з ЦД2 та збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок та полінейропатії. **Висновки.** Розроблений нами спосіб оцінки темпу кардіометаболічного старіння має досить високу точність і може бути застосований для оцінки ризику розвитку ЦД2 у поєднанні з кардіоваскулярною патологією.

Ключові слова: кардіометаболічний вік; математична модель; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Загальна концепція біологічного віку (БВ) полягає в припущенні, що індивідуальна швидкість старіння може значною мірою змінюватися [1, 2]. Визначення БВ проводиться з метою оцінки ризику розвитку асоційованої з віком патології та оцінки впливу про-

філактичних і лікувальних заходів [3]. Розрахунок БВ у більшості робіт полягає у вимірюванні кількісних показників, іменованих біологічними маркерами старіння [4]. Вони повинні досить високо корелювати з віком, бути доступними для вимірювання у клінічних умовах та незначно залежати від актуальних патологічних ста-

нів [5, 6]. Як біологічні маркери можуть виступати різні показники: анатомічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, генетичні та епігенетичні [7, 8]. В сучасному науковому світі на сьогодні немає загальноприйнятого набору таких маркерів.

БВ може як збігатися з хронологічним віком (ХВ), і в цьому випадку процес старіння оцінюється як нормальний, фізіологічний, так і значно перевищувати хронологічний — тоді старіння оцінюється як пришвидшене. Величина різниці між біологічним та хронологічним віком, що характеризує пришвидшене старіння, залежить від похибки визначення БВ. Коли ця різниця перевищує величину стандартної похибки, старіння можна вважати пришвидшеним [9].

Загальноприйнятим математичним методом оцінки біологічного віку є розрахунок рівняння множинної регресії (MLR), що пов'язує хронологічний вік та низку кількісних показників [10]. Для визначення коефіцієнтів цього рівняння використовують дані обстеження практично здорових людей різного віку. Щоб визначити БВ обстежуваного, йому проводять низку досліджень і за отриманим рівнянням розраховують його вік. При значному перевищенні розрахункового віку людини над ХВ робиться висновок про пришвидшене старіння.

Відомо, що в процесі старіння виникають зміни органів і систем, що сприяють розвитку низки захворювань, зокрема цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Люди, які прискорено старіють, мають високий ризик розвитку асоційованої з віком патології [4]. Прискорене старіння сприяє розвитку метаболічного синдрому: збільшенню маси тіла, артеріального тиску, зниженню толерантності до вуглеводів та дисліпідемії [9]. Зазначені зміни призводять до розвитку ЦД2. ЦД2 є однією з провідних причин розвитку хронічної хвороби нирок, ампутацій нижніх кінцівок, інфарктів міокарда, інсультів та загалом передчасної смерті дорослих працездатного віку. Однією з провідних причин смертності пацієнтів з ЦД2 є кардіоваскулярні захворювання, від яких помирає близько 65–75 % хворих. У результаті проведених клінічних та епідеміологічних досліджень були виявлені фактори ризику розвитку ускладнень у пацієнтів з ЦД2, як-от гіперглікемія, дисліпідемія й артеріальна гіпертензія [11].

Розвиток ЦД2 у людей похилого та старечого віку можна розглядати як прискорене метаболічне старіння. Тому для кількісної оцінки цього прискорення можна використовувати розрахунок метаболічного віку та темпу метаболічного старіння [12]. У разі поєднання ЦД2 з кардіоваскулярною патологією у літньому та старечому віці відзначається кардіометаболічний тип старіння. Для оцінки темпу цього процесу логічно використовувати формулу розрахунку БВ за показниками серцево-судинної системи та метаболізму. У цьому випадку парціальний БВ можна назвати кардіометаболічним віком. Його величина оцінюватиме ступінь порушень гемодинаміки та метаболізму.

Мета роботи: розробка простого методу оцінки кардіометаболічного віку та його розрахунок у людей з цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з кардіоваскулярною патологією.

Матеріали та методи

Дослідження виконане відповідно до вимог дотримання етичних норм та принципів Гельсінської декларації. Всім учасникам до початку дослідження було надано детальну письмову інформацію про дослідження. Програму обстеження, інформацію для пацієнта та форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні розглянуто та затверджено етичною комісією. Кожна особа, включена в дослідження, добровільно підписала форму згоди щодо участі у ньому.

Обстежено 155 практично здорових людей (без ЦД, серцево-судинної та ниркової патології) віком від 30 до 80 років, 23 хворі на ЦД2 без супутніх захворювань, 92 хворі на ЦД2 із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), 55 хворих на ЦД2 із АГ та ішемічною хворобою серця (ІХС), 72 хворі на ЦД2 з хронічною хворобою нирок (ХНН) та 25 хворих на ЦД2 з периферичною нейропатією (ПН). Усім обстежуваним вимірювали масу тіла та зріст за допомогою повірених електронних ваг і портативного стадіометра, обвід талії (ОТ) та обвід стегон (ОС), у положенні стоячи вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск у положенні сидячи (САТ і ДАТ). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла у кілограмах до квадрату зросту у метрах.

Усім хворим проводили забір венозної крові натще. У сироватці крові визначали рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької (ХС-ЛПНЩ), високої щільності (ХС-ЛПВЩ), креатиніну. Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі.

Для аналізу отриманих даних використані методи варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Статистичну значущість різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності середніх величин вважалися значущими при $p < 0,05$.

Для розробки математичної моделі БВ застосовували метод покрокової множинної регресії з корекцією систематичної похибки за віком [9, 12].

Результати

Антропометрична характеристика досліджуваних осіб наведена у табл. 1. Як видно з отриманих даних, зріст обстежених людей в різних групах вірогідно не відрізняється. Маса тіла вища, порівняно з контрольною групою (здорові люди), лише у групі хворих на ЦД2 у поєднанні з АГ. ОТ вірогідно вищий за контрольну у всіх групах обстежених людей. ІМТ також вірогідно вищий, порівняно з контролем, у всіх групах обстежених, окрім хворих на ЦД2 без супутніх захворювань.

Виходячи з цих даних, можемо дійти висновку, що група здорових людей характеризується надмірною масою (ІМТ 25–29,9 кг/м²), а групи людей з патологією мають I ступінь ожиріння (ІМТ 30–34,9 кг/м²). Нормальним показник ОТ вважається, якщо він не перевищує 80 см у жінок і 94 см у чоловіків. Високий ризик передчасної смерті від порушень вуглеводного обміну та хвороб серця пов'язаний з ОТ, більшим за 88 см у жінок та 102 см у чоловіків [9]. Обстежені нами люди з ЦД2 та

Таблиця 1. Антропометрична характеристика досліджених осіб

Групи обстежених	Зріст, м	Обвід талії, см	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²
Здорові люди	1,70 ± 0,01	101,60 ± 1,23	86,33 ± 2,19	29,86 ± 0,68
ЦД2	1,74 ± 0,02	111,60 ± 1,65**	93,91 ± 3,63	31,08 ± 1,12
ЦД2 + АГ	1,68 ± 0,01	108,80 ± 1,39**	95,06 ± 1,98*	33,67 ± 0,67**
ЦД2 + АГ + ІХС	1,67 ± 0,02	112,10 ± 1,14**	92,12 ± 2,40	33,02 ± 0,70*
ЦД2 + ХНН	1,69 ± 0,01	111,30 ± 1,67**	93,13 ± 2,17	32,61 ± 0,68*
ЦД2 + ПН	1,74 ± 0,02	114,20 ± 2,30**	93,11 ± 1,54	30,76 ± 0,48

Примітки: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ порівняно зі здоровими людьми.

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції Пірсона (R) між вивченими показниками й хронологічним віком здорових людей

Показники	R	R ²
Маса тіла, кг	-0,16	0,026
Зріст, см	-0,45*	0,203*
ІМТ, кг/м ²	-0,01	0,0001
Обвід талії, см	0,05	0,0025
Обвід стегон, см	0,01	0,0001
Обвід талії/обвід стегон	0,10	0,010
Обвід талії/зріст ² , см/м ²	0,41*	0,168*
САТ, мм рт.ст.	0,24*	0,058*
ДАТ, мм рт.ст.	0,22	0,048
САТ/ДАТ	0,26*	0,068*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	0,23*	0,053
Глікований гемоглобін, %	0,44*	0,194
Креатинін у плазмі крові, ммоль/л	0,21	0,044
ШКФ, мл/хв	-0,46*	0,212*
Холестерин, ммоль/л	0,06	0,004
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	-0,11	0,012
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	0,13	0,017
Тригліцериди, ммоль/л	0,11	0,012
Аспаратамінотрансфераза, Од/л	-0,08	0,064
Аланінамінотрансфераза, Од/л	-0,10	0,010

Примітка: * — вірогідність коефіцієнта кореляції, $p < 0,05$.

серцево-судинними захворюваннями мали в середньому обвід талії вище від 102 см, що підтверджує цей факт.

Попереднім етапом розрахунку формули БВ був аналіз залежності вивчених показників від віку практично здорових людей (табл. 2). Це необхідно для відбору найбільш інформативних показників моделі біологічного віку.

Як свідчать отримані дані, низка показників вірогідно корелює із віком. Це такі показники, як зріст, відношення ОТ до зросту в квадраті, систолічний і пульсовий артеріальний тиск, рівень глюкози у плазмі крові та глікований гемоглобін (HbA1c), а також швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Водночас показники ліпідного обміну та рівень трансаміназу у крові вірогідно не корелюють із віком і тому не можуть використовуватися для побудови формули БВ.

Деякі пари показників, що фізіологічно пов'язані, високо корелюють між собою. Це показники систолічного і пульсового артеріального тиску, а також рівень цукру крові та HbA1c. Вони містять дублюючу інформацію, і тому в моделі БВ повинен бути використаний лише один з них, який має більш високу кореляцію з віком.

Використання покрової множинної регресії дозволило відібрати найбільш інформативні показники і отримати рівняння, що пов'яже вік обстежених людей з цими показниками (табл. 3).

Стандартизований коефіцієнт регресії (b^*) дає оцінку значущості показника для розрахунку БВ. У табл. 3 всі показники розташовані в порядку зменшення величини цього коефіцієнта. Найзначніші показники — це ШКФ та HbA1c. Вони мають найвищу кореляцію із віком (табл. 2).

Таблиця 3. Результати розрахунку параметрів рівняння множинної регресії (у програмі Statistica 7.0)

Показники	b^*	SE of b^*	b	SE of b	t (156)	p-value
Intercept			7,672	13,886	0,552	0,581409
ШКФ, мл/хв	-0,333	0,064	-0,248	0,048	-5,190	0,000001
Глікований гемоглобін, %	0,290	0,065	9,520	2,141	4,446	0,000017
Обвід талії/зріст ² , см/м ²	0,164	0,067	0,375	0,152	2,463	0,014875
Стать (1 — чоловіки, 2 — жінки)	-0,192	0,065	-4,903	1,658	-2,958	0,003584
САТ/ДАТ, мм рт.ст.	0,124	0,065	0,121	0,063	1,910	0,058015
Коефіцієнт множинної кореляції з віком: $R = 0,633$; $R^2 = 0,401$; Adjusted $R^2 = 0,382$; $F(5, 155) = 20,77$; $p < 0,0001$						

Примітки: R — коефіцієнт множинної кореляції показників з хронологічним віком; R^2 — коефіцієнт детермінації моделі; Adjusted R^2 — скоригований R-квадрат (враховують кількість предикторів у моделі); F — критерій Фішера; t — критерій Стюдента; p — оцінка значущості моделі; SE of estimate — стандартна похибка оцінки; Intercept — вільний член рівняння; b — коефіцієнт регресії; b^* — стандартизований коефіцієнт регресії; SE of b^* — стандартизована похибка коефіцієнта.

Для написання формули розрахунку віку використовуємо колонку *b* табл. 3, яка містить коефіцієнти регресії для кожного показника:

$$Y = 7,672 - 4,90 X1 + 0,375 X2 + 0,121 X3 + 9,52 X4 - 0,248 X5,$$

де *Y* — розрахунковий вік, років; *X1* — стать (1 — чоловік, 2 — жінка); *X2* — обвід талії/зріст², см/м²; *X3* — САТ/ДАТ, мм рт.ст.; *X4* — глікований гемоглобін, %; *X5* — швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв.

Середня абсолютна похибка розрахунку віку становила 7,79 ± 0,49 року.

Розрахунковий вік (*Y*) за рівнянням множинної регресії має систематичну похибку, пов'язану з тим, що лінія регресії не проходить через початок координат [12]. Для коригування цієї похибки використовується така формула:

$$BV = Y + 0,6 XВ - 32,4.$$

На рис. 1 показано співвідношення між біологічним (кардіометаболічним) та хронологічним віком обстежених здорових людей. Видно, що розкид точок навколо лінії регресії невеликий і коефіцієнт множинної кореляції високий ($R^2 = 0,78$; $p < 0,00001$). Середня абсолютна похибка розрахунку віку становила 4,80 ± 0,32 року.

У табл. 4 наведено середні значення показників, що входять до формули кардіометаболічного віку, у різних групах обстежених людей. У всіх групах хворих на ЦД2 вірогідно вище співвідношення ОТ/зріст², а також рівень НbA1c у крові порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$). Високе співвідношення ОТ/зріст² свідчить про вісцеральне ожиріння, яке є відомим фактором ризику розвитку ЦД2. При поєднанні ЦД2 з АГ вірогідно

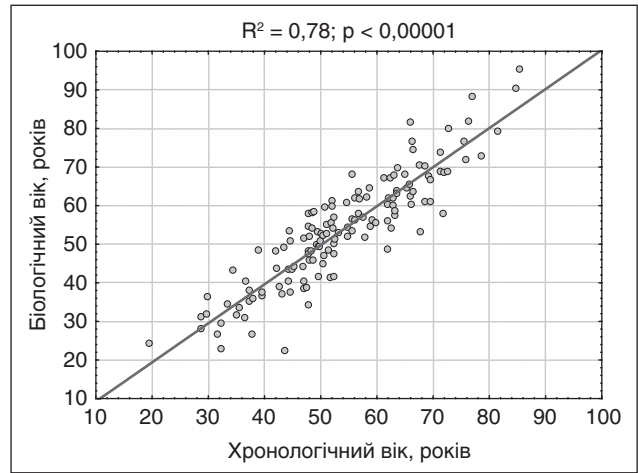


Рисунок 1. Кореляція між біологічним (кардіометаболічним) і хронологічним віком практично здорових людей

збільшується пульсовий артеріальний тиск ($p < 0,05$). При поєднанні ЦД2 з хронічною хворобою нирок вірогідно зменшується ШКФ, що свідчить про погіршення функції нирок ($p < 0,05$). Так само ШКФ знижується у хворих на ЦД2 у поєднанні з АГ та ІХС.

При порівнянні показників у групах хворих на ЦД2 у поєднанні із серцево-судинною патологією та хронічною хворобою нирок з групою хворих на ЦД2 без супутньої патології виявлено більш високі значення НbA1c та нижчі показники ШКФ.

Отримана нами формула БВ використана для розрахунку кардіометаболічного віку та темпу старіння хворих на ЦД2 без супутньої патології, із серцево-судинною та іншою патологією (табл. 5).

Таблиця 4. Середні значення показників у хворих на ЦД2 без супутньої патології та у поєднанні з різною патологією

Захворювання	ОТ/зріст ² , см/м ²	САТ/ДАТ, мм рт.ст.	Глікований гемоглобін, %	ШКФ, мл/хв
Здорові люди	35,15 ± 0,50	50,5 ± 1,1	5,60 ± 0,03	75,6 ± 1,4
ЦД2	37,1 ± 0,7*	52,9 ± 2,8	6,82 ± 0,19*	78,7 ± 2,9
ЦД2 + АГ	39,8 ± 1,7*	55,9 ± 1,7*	7,43 ± 0,15**	73,3 ± 2,0
ЦД2 + АГ + ІХС	37,27 ± 0,70*	52,1 ± 1,5	8,09 ± 0,23**	62,9 ± 2,0**
ЦД2 + ХНН	39,1 ± 0,7*	52,7 ± 1,5	7,39 ± 0,17**	47,3 ± 1,4**
ЦД2 + ПН	37,7 ± 0,9*	51,6 ± 1,8	7,74 ± 0,40*	74,0 ± 2,1

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно зі здоровими людьми; # — $p < 0,05$ порівняно з хворими на ЦД без супутньої патології.

Таблиця 5. Біологічний вік і темп старіння (БВ-ХВ) хворих на ЦД2 без супутньої патології та у поєднанні з різною патологією

Захворювання	Хронологічний вік, років	Біологічний вік, років	БВ-ХВ, років
Здорові люди	53,9 ± 1,1	53,6 ± 1,2	-0,23 ± 0,52
ЦД2	55,8 ± 2,5	68,4 ± 2,9	12,7 ± 1,9*
ЦД2 + АГ	60,5 ± 1,2	75,0 ± 1,7	14,5 ± 2,0*
ЦД2 + АГ + ІХС	65,3 ± 1,2	84,3 ± 2,0	18,7 ± 1,9**
ЦД2 + ХНН	67,6 ± 1,0	86,1 ± 1,7	19,1 ± 1,5**
ЦД2 + ПН	62,1 ± 1,8	79,6 ± 3,3	18,0 ± 2,8*

Примітки: * — $p < 0,001$ порівняно зі здоровими людьми; # — $p < 0,05$ порівняно із хворими на ЦД2 без супутньої патології.

Обговорення

Використання оцінки БВ при патології не завжди коректно. Так, розраховувати БВ у молодих осіб при захворюваннях, які не є проявом прискореного старіння, неправильно. Можна зробити хибний висновок про прискорення старіння тому, що у формулу розрахунку БВ зазвичай входять клінічні показники, які змінюються не тільки при старінні, але й при низці захворювань. Водночас пов'язану з віком патологію в людей похилого віку прийнято розглядати як прояв прискореного старіння, і розрахунок БВ у цьому випадку дозволяє оцінити темп старіння.

У роботі N. Dahour et al. [13] застосований саме такий підхід у хворих на ЦД2. Для розрахунку БВ автори використовували такі клінічні лабораторні показники, як альбумін, HbA1c, креатинін, азот сечовини, холестерин, САТ, ДАТ, ЧСС. Однак ДАТ і ЧСС мали слабку кореляцію з віком ($r^2 = 0,03$). Було розглянуто різні математичні методи побудови моделей БВ. Метод множинної лінійної регресії без корекції похибки за віком виявився недостатньо точним ($r^2 = 0,41$; $p < 0,0001$). Цей результат практично збігається з тим, що має наша модель БВ. Точність розрахунку БВ значно підвищилася, коли автори застосували метод P. Klemes, S. Doubal [14] ($r^2 = 0,65$; $p < 0,0001$). Цей метод використовує величину ХВ для підвищення точності розрахунків БВ. Наш підхід із корекцією систематичної похибки рівняння регресії за допомогою використання ХВ [12] дав високу точність розрахунку БВ ($r^2 = 0,78$; $p < 0,0001$). Для оцінки темпу старіння автори роботи використовували, як це заведено, розрахунок різниці між БВ та ХВ. За їх даними, ця різниця у хворих на ЦД2 становила 12 років, що дуже близько до наших даних.

Як видно з отриманих (табл. 5) даних, БВ людей з патологією значно перевищує їх ХВ, у середньому на $12,7 \pm 1,9$ року у хворих на ЦД2 без супутніх захворювань та від $14,5 \pm 2,0$ до $19,1 \pm 1,5$ року за наявності супутньої патології чи ускладнень ЦД2. Отриманий результат свідчить про прискорення кардіометаболічного старіння у людей з ЦД2 та збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок та периферичної нейропатії.

Численні дослідження підтверджують концепцію прискореного старіння при ЦД2: скорочення теломер та прискорені вікові зміни метилювання певних сайтів ДНК [15]. Гіперглікемія прискорює старіння колагену й ендотеліальних клітин судин [16, 17].

Золотим стандартом для розрахунку БВ вважаються епігенетичні маркери (рівні метилювання певних сайтів ДНК). Однак ці методи виявилися дорогими та трудомісткими, і їх важко застосовувати у клінічній практиці. Таким чином, можливість розрахунку БВ на основі клінічних біомаркерів є потужним інструментом для прогнозування розвитку вікових захворювань, як-от серцево-судинні захворювання та ЦД2.

Наше дослідження показало можливість вимірювати швидкість старіння за допомогою доступних клінічних біомаркерів. Розроблений нами метод оцінки БВ та темпу старіння, заснований на доступних у клінічній практиці показниках, дозволяє дати інтегральну оцінку ступеня вікових і патологічних змін серцево-судинної

системи та метаболізму. Цей метод може використовуватися для оцінки ризику розвитку ускладнень ЦД2 та ефективності лікувальних заходів.

Висновки

Розроблений нами спосіб оцінки темпу кардіометаболічного старіння має досить високу точність і може бути застосований для оцінки ризику розвитку ЦД2 у поєднанні з кардіоваскулярною патологією.

Використаний нами підхід для оцінки темпу кардіометаболічного старіння вимагає верифікації на досить великій новій групі практично здорових людей. Можливий розвиток та вдосконалення методу шляхом використання даних більш складних методів дослідження.

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 НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Внесок авторів. Маньковський Б.М. — ідея дослідження, редагування рукопису; Писарук А.В. — статистичний аналіз даних, розробка математичної моделі кардіометаболічного віку, написання рукопису; Саєнко Я.А. — збір, аналіз та інтерпретація даних, написання рукопису.

Список літератури

1. Ho K.M., Morgan D.J., Johnstone M., Edibam C. Biological age is superior to chronological age in predicting hospital mortality of the critically ill. *Intern. Emerg. Med.* 2023 Oct. 18(7). 2019–2028. doi: 10.1007/s11739-023-03397-3. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37635161; PMCID: PMC10543822.
2. Maltoni R., Ravaoli S., Bronte G., Mazza M., Cerchione C., Massa I. et al. Chronological age or biological age: What drives the choice of adjuvant treatment in elderly breast cancer patients? *Transl. Oncol.* 2022 Jan. 15(1). 101300. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101300. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34864401; PMCID: PMC8640726.
3. Hamczyk M.R., Nevado R.M., Baretino A., Fuster V., Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Mar 3. 75(8). 919–930. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062. PMID: 32130928.
4. Bernabeu E., McCartney D.L., Gadd D.A., Hillary R.F., Lu A.T., Murphy L. et al. Refining epigenetic prediction of chronological and biological age. *Genome Med.* 2023 Feb 28. 15(1). 12. doi: 10.1186/s13073-023-01161-y. PMID: 36855161; PMCID: PMC9976489.
5. Tsyryuk O., Tseyslyer Y., Strubchevska K., Kozyk M., Ostapchenko D., Korotkyi O. et al. Relationship between vitamin D deficiency and metabolic disorders. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(1). 45–52. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241>.
6. Belskya D., Caspic A., Houtsc R. et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015. 30(112). 4104–110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
7. Burkle A., Moreno-Villanueva M., Bernhard J. et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2015. 151. 2–12. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.006.
8. Moreno-Villanuevaa M., Caprib M., Breusinge N. et al. MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort. *Mech. Ageing Dev.* 2015. 151. 18–25. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.007.

9. Chailurkit L.O., Thongmung N., Vathesatogkit P., Sritara P., Ongphiphadhanakul B. Biological age as estimated by baseline circulating metabolites is associated with incident diabetes and mortality. *J. Nutr. Health Aging.* 2024 Feb. 28(2). 100032. doi: 10.1016/j.jnha.2023.100032. Epub 2024 Jan 2. PMID: 38388109.
10. Pisaruk A., Antoniuk-Shcheglova I., Naskalova S., Bondarenko O., Shatylo V. Assessment of the rate of human aging by clinical biochemical tests. *Aging and Longevity.* 2021. 2 (1). 42-46. doi: 10.47855/jal9020-2021-1-4.
11. Hamsanathan S., Anthonymuthu T., Prosser D., Lokshin A., Greenspan S.L., Resnick N.M. et al. A molecular index for biological age identified from the metabolome and senescence-associated secretome in humans. *Aging Cell.* 2024 Mar 7. e14104. doi: 10.1111/accel.14104. Epub ahead of print. PMID: 38454639.
12. Pisaruk A.V. A simple method for correction of the systematic error in calculating biological age by the multiple regression equation. *Aging and Longevity.* 2021. 2(1). 26-31. doi: 10.47855/jal9020-2021-1-2.
13. Bahour N., Cortez B., Pan H. et al. Diabetes mellitus correlates with increased biological age as indicated by clinical biomarkers. *Geroscience.* 2022. 44. 415-427. doi: 10.1007/s11357-021-00469-0.
14. Klemra P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech. Ageing Dev.* 2006 Mar. 127(3). 240-8. doi: 10.1016/j.mad.2005.10.004. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16318865.
15. Monickaraj F., Aravind S., Gokulakrishnan K., Sathishkumar C., Prabu P., Prabu D. et al. Accelerated aging as evidenced by increased telomere shortening and mitochondrial DNA depletion in patients with type 2 diabetes. *Mol. Cell Biochem.* 2012 Jun. 365(1-2). 343-50. doi: 10.1007/s11010-012-1276-0. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22411737.
16. Yokoi T., Fukuo K., Yasuda O., Hotta M., Miyazaki J., Takemura Y. et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 mediates cellular senescence induced by high glucose in endothelial cells. *Diabetes.* 2006 Jun. 55(6). 1660-5. doi: 10.2337/db05-1607. PMID: 16731828.
17. Kuki S., Imanishi T., Kobayashi K., Matsuo Y., Obana M., Akasaka T. Hyperglycemia accelerated endothelial progenitor cell senescence via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ. J.* 2006 Aug. 70(8). 1076-81. doi: 10.1253/circj.70.1076. PMID: 16864945.

Отримано/Received 08.01.2024

Рецензовано/Revised 12.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 18.03.2024 ■

Information about authors

Anatoly Pysaruk, MD, DSc, PhD, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: avpysaruk54@gmail.com; Scopus: 6602970515; https://orcid.org/0000-0002-6832-8614

Yanina Saenko, PhD, Leading Research Fellow, Head of the Department of the Study of Age-Associated Cardiometabolic Diseases, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ig@geront.kiev.ua; Endocrinologist, Department of Cardiometabolic Diseases, State Institution "Center of Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Scopus: 56299768200; https://orcid.org/0000-0003-1953-1066

Boris Mankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ig@geront.kiev.ua; Scopus: 57204863140; https://orcid.org/0000-0001-8289-3604

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Sciences of Ukraine according to the plan of research works of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine".

Authors' contribution. B.M. Mankovsky — research idea, manuscript editing; A.V. Pysaruk — statistical data analysis, development of a mathematical model of cardiometabolic age, manuscript writing; Ya.A. Saenko — data collection, analysis and interpretation, manuscript writing.

A.V. Pysaruk¹, Ya.A. Saenko^{1,2}, B.M. Mankovsky¹

¹ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² State Institution "Center of Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Assessment of cardiometabolic age and aging rate in individuals with type 2 diabetes

Abstract. Background. Aging is associated with changes in organs and systems that contribute to the development of age-related pathology. Accelerated aging is characterized by metabolic disorders that create conditions for the development of type 2 diabetes (T2D). The development of T2D in older individuals can be considered as accelerated metabolic aging. In cases of T2D combined with cardiovascular pathology in the elderly, there is a cardiometabolic type of aging. To assess the rate of this process, it is advisable to use a formula for calculating biological age (BA) based on cardiovascular and metabolic parameters. In this case, partial BA can be called cardiometabolic age. Its value will assess the degree of hemodynamic and metabolic disturbances. The purpose of the study was to develop a simple method for assessing cardiometabolic age and to calculate it in individuals with T2D combined with cardiovascular pathology. **Materials and methods.** A total of 155 practically healthy individuals (without T2D, cardiovascular, and renal pathology) aged 30 to 80 years were examined, 23 patients with T2D without comorbidities, 92 with T2D and concomitant hypertension, 55 with T2D, concomitant hypertension and ischemic heart disease, 72 with T2D and chronic kidney disease, and 25 patients with T2D and peripheral neuropathy. All participants had anthropometric measurements taken, systolic and diastolic blood pressure measured. Serum levels of total cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoprotein

cholesterol, creatinine, glomerular filtration rate, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and albuminuria were determined. A stepwise multiple regression method using the StatSoft Statistica package (USA) was used to develop the BA mathematical model. Aging rate was assessed by the difference between biological and chronological age. **Results.** Calculation of BA in practically healthy individuals using our formula showed that the average absolute error of calculation was 7.79 ± 0.49 years. Correction of the systematic error of the regression method significantly increased the accuracy of BA calculation ($R^2 = 0.78$; $p < 0.00001$; age calculation error was 4.80 ± 0.32 years). Calculation of BA in individuals with pathology showed that it significantly exceeded their chronological age, on average by 12.7 ± 1.9 years in patients with T2D without comorbidities and from 14.5 ± 2.0 to 19.1 ± 1.5 years in the presence of comorbidities or T2D complications. The obtained result indicates accelerated cardiometabolic aging in individuals with T2D and an increased risk of developing cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and polyneuropathy. **Conclusion.** The method developed by us for assessing the rate of cardiometabolic aging has a sufficiently high accuracy and can be used to predict the risk of developing T2D in combination with cardiovascular pathology.

Keywords: cardiometabolic age; mathematical model; type 2 diabetes

УДК 612.616.31:616-001.4-057.36

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1419>Лурін І.А.^{1,2}, Хорошун Е.М.^{3,4}, Селюкова Н.Ю.^{5,6}, Рехвіашвілі М.А.⁷,
Макаров В.В.^{3,4}, Бойко М.О.⁵, Негодуйко В.В.^{3,4}, Місюра К.В.⁵¹ Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна² ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна³ Військово-медичний клінічний центр Північного району Командування Медичних сил, м. Харків, Україна⁴ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна⁵ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна⁶ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна⁷ Перший медичний центр, м. Тбілісі, Грузія

Гормональний стан чоловіків-комбатантів залежно від обсягу ранового ушкодження тіла

Резюме. Актуальність. Від 24 лютого 2022 року триває повномасштабне вторгнення Росії на територію України. Воно призвело до значного зростання кількості осіб, які отримали тілесні та психологічні ушкодження. Після пережитого травматичного досвіду спочатку виникають психологічні зміни, які на пізніх етапах вагомо відбиваються на фізичному стані людини. Гострий стрес, що виникає внаслідок пошкодження тіла, у подальшому може викликати зміни в ендокринній системі людини. Необхідно зауважити, що за весь період війни в Україні дослідження впливу гормонів на швидкість та особливості загоєння бойових травм не проводилися. **Метою** роботи було визначення основних закономірностей між обсягом ранового ушкодження та зміною рівнів деяких гормонів у сироватці крові на різних етапах травматичної хвороби у чоловіків-комбатантів. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 120 чоловіків-воїнів, які були розділені на 4 групи по 30 осіб залежно від обсягу поранення. Перша група — поранення легкого ступеня (малий обсяг); друга — середнього ступеня (середній обсяг); третя — тяжкого ступеня (великий обсяг), четверта — контролю (неушкоджені чоловіки-воїни). Нами була використана певна періодизація залежно від тих процесів, які відбуваються в організмі у конкретний період після отримання травми: 1-ша — 3-тя доба; 4–5-та доба та 14-та доба після поранення. Середній вік поранених становив $34,2 \pm 4,3$ року, середня маса тіла була $78,0 \pm 3,5$ кг. Досліджувалися рівні таких гормонів: соматотропний гормон, тестостерон, адренкортикотропний гормон, альдостерон, тиреотропний гормон, трийодтиронін вільний, тироксин вільний, дегідроепіандростерон-сульфат. **Результати.** Звичайною реакцією ендокринної системи на травму є активація практично всіх її комплексів та ланок. У нашому дослідженні показані основні закономірності між обсягом ранового ушкодження та рівнями досліджуваних гормонів у крові чоловіків-бійців на різних етапах травматичної хвороби. **Висновки.** Незалежно від тяжкості травми в організмі людини виникає метаболічна відповідь, пов'язана з необхідністю функціонування на вищому рівні всіх органів та систем для збереження життя потерпілого, відбувається зміна всіх видів обміну речовин. У гострому періоді травматичної хвороби формуються метаболічні прояви термінової адаптації, пов'язані переважно з катаболічними процесами, потім поступово настає нормалізація гомеостазу з активацією анаболічних процесів. Встановлена позитивна залежність гормональних показників стресового стану від тяжкості та терміну поранення чоловіків-комбатантів. Доцільним є продовження дослідження гормонального стану чоловіків-комбатантів із залученням більшого загалу поранених та деталізацією локалізації поранення, ендокринологічного анамнезу пацієнтів, неврологічного та психічного статусу, параметрів гемодинаміки та системи гомеостазу.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; гормональний статус; травматична хвороба; бойова рана; чоловіки-комбатанти

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бойко Марина Олександрівна, кандидат фармацевтичних наук, старший дослідник, учений секретар, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: nauka@ipep.com, mbnov8@gmail.com; тел.: +380 (95) 508-73-55, +380 (57) 700-40-09

For correspondence: Maryna O. Boiko, PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Academic Secretary, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com, mbnov8@gmail.com; phone: +380 (95) 508-73-55, +380 (57) 700-40-09

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

Вступ

Від 24 лютого 2022 року триває повномасштабне вторгнення Росії на територію України, воно призвело до значного зростання кількості осіб, які отримали тілесні та психологічні ушкодження внаслідок бойових дій, бомбардування, ракетних або мінометних обстрілів [1, 2]. В осіб, які зазнали впливу тяжкої травматичної події, дуже часто розвиваються посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і гострий стресовий розлад.

Це стани психічного здоров'я, які виникають внаслідок травматичної, іноді шокувальної події в житті людини (бойові дії, бойова травма, терористичні атаки, сексуальне насильство тощо) [3, 4]. Після пережитого травматичного досвіду спочатку виникають психологічні зміни, які на пізніх етапах дуже сильно відбиваються на фізичному стані людини, і це може проявлятися навіть через десятки років після отримання травми [5]. Але гострий стрес також може бути викликаний наявністю ранової поверхні на тілі. Рани можуть викликати стрес з різних причин.

Швидкість загоєння бойових травм та власне перебіг ранового процесу залежать від багатьох факторів, одним з яких є гормональний статус пораненого [6, 7]. Необхідно зауважити, що за весь період війни в Україні дослідження впливу гормонів на швидкість та особливості загоєння бойових травм не проводилися. Дані, які репрезентують дослідження іноземних авторів, є достатньо суперечливими, що й обумовлює актуальність цього дослідження саме серед українських військовослужбовців, які отримали травми під час виконання бойових завдань.

Що стосується клінічних проявів вогнепальних поранень, то вони значною мірою залежать від калібру та конфігурації снаряду, який завдав поранення [8]. Локалізація, множинність, супровідне пошкодження судин, нервів, внутрішніх органів та інших важливих анатомічних утворень, загальний стан і гормональний статус пораненого, а також стадія ранового процесу — все це суттєво впливає на перебіг травматичної хвороби [9].

Отже, травматична хвороба — це життя травмованого організму від моменту травми до видужання або загибелі. Починаючи з 70-х років ХХ століття у багатьох роботах була описана характерна періодичність травматичної хвороби, яка, на нашу думку, якнайповніше і більш патогенетично обґрунтовано відображена у класифікації І.І. Дерябіна й О.С. Насонкіна (1987). Ними визначався: перший гострий період, в межах якого виділені: стадія шоку, стадія нестійкої адаптації, стадія стійкої адаптації, другий період — клінічного одужання і третій період — реабілітації.

Таким чином, метою роботи було визначення основних закономірностей між обсягом ранового ушкодження, з одного боку, та змінами рівнів деяких гормонів у сироватці крові на різних етапах травматичної хвороби, з іншого боку, у чоловіків-комбатантів, з огляду на те, що ці зміни є важливими складовими загальних процесів, які обумовлюють перебіг ранового процесу й репаративної регенерації та можуть служити прогностичними маркерами перебігу ранової хвороби.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені відповідно до етичних і морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину й ухвалені комісією з питань етики та біоетики Клініки невідкладної медичної допомоги, Військово-медичного клінічного центру Північного району Командування Медичних сил, м. Харків, Україна. Інформована згода була отримана від усіх учасників, включених у дослідження.

У нашому дослідженні взяли участь 120 чоловіків-воїнів, які були розділені на 4 групи по 30 чоловік залежно від обсягу поранення. Перша група — поранення легкого ступеня (малий обсяг); друга — середнього ступеня (середній обсяг); третя — тяжкого ступеня (великий обсяг), четверта — контроль (неушкоджені чоловіки-воїни).

Нами була використана певна періодизація залежно від тих процесів, які відбуваються в організмі у конкретний період після отримання травми:

1-ша — 3-тя доба: у цей період відбувається гострий стрес/гострий (шоковий) період/катаболічна фаза ранового процесу.

4–5-та доба: імунотоксикоз/період нестійкої адаптації/анаболічна фаза ранового процесу.

14-та доба: розвиток дистрофічних і склеротичних процесів/період стійкої адаптації ранової хвороби/регенерація та загоєння рани.

Середній вік поранених становив $34,2 \pm 4,3$ року, середня маса тіла була $78,0 \pm 3,5$ кг. Досліджувалися рівні таких гормонів: соматотропний гормон (СТГ), тестостерон, адренкортикотропний гормон (АКТГ), альдостерон, тиреотропний гормон (ТТГ), вільний трийодтиронін (T_3), вільний тироксин (T_4), дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С). Забір матеріалу проводили у ранковий час. Контрольні значення брали одноразово від здорових та неушкоджених чоловіків-воїнів зазначеного віку та маси тіла. Концентрації гормонів, що досліджувалися, визначали за допомогою наборів імуноферментного аналізу ТОВ «ХЕМА» (м. Київ, Україна) відповідно до інструкції у складі набору.

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Статистична обробка результатів досліджень проводилася непараметричними методами статистики. Математична обробка даних була проведена за загальноновизнаними методиками з розрахунком середньоарифметичних показників, стандартного відхилення, критерію вірогідності Манна — Уїтні — Вілкоксона. Критичним рівнем вірогідності визначено $p < 0,05$.

Результати

Стереотипною початковою реакцією ендокринної системи на травму є активація практично всіх її комплексів та ланок. Кінцевим результатом розглядається вплив на різноманітні клітинні та міжклітинні структури, мобілізація глюкози, амінокислот, затримка на-

трію та води. Вже з перших хвилин після травми у сироватці крові виявляється збільшення концентрації АКТГ та кортизолу, які регулюють ключові процеси життєдіяльності організму, рівень цих гормонів наростає прямо пропорційно до тяжкості травми. Гіпоталамус — важлива структура, яка координує поведінку, необхідну для індивідуального й колективного виживання. Він регулює ендокринну і вегетативну системи, а також соматичну поведінку. Кортикотропін-релізінг-гормон, що виділяється дугоподібним ядром гіпоталамуса, стимулює АКТГ, який спонукає кору надниркових залоз виробляти кортизол — гормон реакції на стрес [2].

Саме тому першим етапом нашої роботи було дослідження рівня АКТГ у крові пацієнтів залежно від обсягу ранового ушкодження (табл. 1). Так, дані обстеження свідчать про вірогідне підвищення рівнів АКТГ на 1-шу — 3-тю добу після поранення в осіб із середніми та тяжкими пораненнями ($p < 0,001$). Такі підвищення гормонів стресу можуть мати важливе значення для реакції організму на травму, включно зі зменшенням запалення, стимулюванням відновлення тканин і підтримкою адаптації до стресу.

На 4–5-ту добу після поранення збільшувався рівень АКТГ в осіб з легкими пораненнями, але у пацієнтів із середніми та тяжкими пораненнями відзначалося зниження рівнів гормону. Такі зниження досліджуваного гормону можуть свідчити про певні зміни у нейроендокринній відповіді організму на травму та відображати певні адаптаційні процеси, що відбуваються в організмі під час загоювання ран і реабілітації після травматичних подій. Зниження рівня АКТГ може бути ознакою того, що організм переходить з фази активної реакції на стрес до фази відновлення й адаптації.

Щодо рівнів АКТГ, то на 14-ту добу дослідження були виявлені нижчі у 2,2 раза рівні гормону в осіб із середнім ступенем поранень відносно груп з легкими пораненнями ($p < 0,05$) та контролю. В осіб із тяжкими пораненнями концентрація АКТГ була майже у 36 разів нижчою ($p < 0,05$) порівняно з групою легкого ступеня поранень та групою контролю. Таке зниження рівня АКТГ на 14-ту добу при тяжкому пораненні можна пояснити тим, що стресор діє тривалий час без достатньої можливості для відновлення та відпочинку, і це може призвести до стадії виснаження. На цій стадії відбувається виснаження гормональних ресурсів організму, що може мати серйозні наслідки для функціонування систем організму.

Наступним етапом нашої роботи було дослідження рівнів альдостерону (табл. 2). Виявлено вірогідне підвищення рівнів альдостерону на 50 % на 1-шу — 3-тю добу після поранення у пацієнтів із тяжкими травмами відносно групи контролю, та на 40 % — відносно групи з легкими пораненнями ($p < 0,05$). Визначено, що у групі з тяжкими пораненнями рівні альдостерону продовжують зростати на 14-ту добу дослідження, що вірогідно вище, ніж в осіб із легкими та середніми пораненнями в аналогічний термін обстеження ($p < 0,05$), а також є найвищими у всі терміни обстеження осіб з тяжкими пораненнями ($p < 0,05$).

Цікавим фактом є те, що у пацієнтів із тяжкими пораненнями рівень альдостерону зростає навіть на 14-ту добу після поранення, коли вже кровотечі не буває. Це можна пояснити тим, що після травми та стресового впливу організм активує різні механізми для відновлення гомеостазу й адаптації до стресового впливу.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення тиреоїдного статусу організму на різних етапах

Таблиця 1. Рівень адренокортикотропного гормону при пораненнях різного ступеня тяжкості у чоловіків-комбатантів

Період	Ступінь поранення		
	Легкий	Середній	Тяжкий
АКТГ, пг/мл (контроль — 35,25 ± 6,22 пг/мл)			
1-ша — 3-тя доба	28,25 ± 11,58	77,40 ± 0,61 ^{1,2,3,4}	80,25 ± 1,47 ^{1,2,3,4}
4–5-та доба	60,60 ± 5,35 ⁴	6,80 ± 0,21 ^{1,4}	4,90 ± 1,79 ^{1,4}
14-та доба	34,75 ± 6,06	16,25 ± 3,07 ^{1,4}	0,97 ± 0,03 ^{1,4}

Примітки: тут і в табл. 2–6: ¹ — $p < 0,05$, вірогідна різниця з групою легкого поранення; ² — $p < 0,05$, вірогідна різниця з групою поранення на 4–5-ту добу; ³ — $p < 0,05$, вірогідна різниця з групою поранення на 14-ту добу; ⁴ — $p < 0,05$, вірогідна різниця з контрольною групою.

Таблиця 2. Рівень альдостерону при пораненнях різного ступеня тяжкості

Період	Ступінь поранення		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Альдостерон, пг/мл (контроль — 79,03 ± 6,32 пг/мл)			
1-ша — 3-тя доба	96,05 ± 13,40	95,50 ± 23,77	158,30 ± 8,02 ^{1,3,4}
4–5-та доба	89,50 ± 18,57	89,55 ± 15,82	200,20 ± 29,94 ^{1,4}
14-та доба	98,45 ± 16,48	100,85 ± 26,19	307,80 ± 39,31 ^{1,4}

травматичної хвороби залежно від ступеня поранення. Дані наведені у табл. 3.

Рівень ТТГ в осіб із легкими пораненнями не змінювався впродовж усього періоду дослідження. При пораненнях середнього та важкого ступеня реєструвалося вірогідне ($p < 0,05$) його зростання. На 14-ту добу після поранення ТТГ зменшувався ($p < 0,05$) у групі чоловіків із важкими пораненнями.

У всіх обстежених чоловіків рівень T_3 в не зазнавав вірогідних змін впродовж усього терміну дослідження, тобто він не залежав від терміну та обсягу поранення.

У чоловіків, які мали поранення легкого та середнього ступеня, змін у рівнях T_4 в не спостерігали. Але пацієнти з важкими пораненнями мали вірогідно вищі рівні T_4 в упродовж перших п'яти діб після отримання ран. Вже на 14-ту добу в цих чоловіків рівень гормону, що досліджувався, досягав контрольних значень.

Наступним етапом нашої роботи було дослідження рівнів СТГ у чоловіків-комбатантів з різним ступенем поранень. Вплив СТГ на центральну нервову систему опосередковується активацією рецепторів у головному мозку. Центральна передача сигналів рецепторів СТГ регулює різні фізіологічні функції, зокрема метаболізм, секрецію гормонів, реакцію на стрес, просторову пам'ять і пам'ять про страх, впливаючи на певні ділянки мозку [12].

Під час дослідження було зареєстровано вірогідне ($p < 0,05$) зростання СТГ у групі пацієнтів із пораненнями легкого ступеня вже з першої доби після поранення. Такі високі рівні СТГ у чоловіків-комбатантів спостерігалися впродовж всього терміну дослідження (табл. 4).

У групі пацієнтів з пораненнями середнього ступеня тяжкості ми спостерігали вірогідне ($p < 0,05$) збільшення рівня СТГ, яке розпочиналося з першої доби та трималося на високому рівні до п'ятої доби включно після поранення. Але вже через два тижні концентрація гормону росту знизилася майже до рівня контрольних показників (табл. 4).

У групі важких поранених ми реєстрували значну відмінність у показниках на 1-шу — 3-тю добу. На 4–5-ту добу від поранення спостерігалось значне зростання ($p < 0,05$) концентрації СТГ, після чого фіксувалося різке падіння рівня цього гормону ($p < 0,05$) до контрольних показників (табл. 4).

Як відомо, стрес є значним фактором порушення репродуктивної системи та статевої поведінки чоловіків. Саме тому наступною частиною нашого дослідження було визначення рівня тестостерону у чоловіків-комбатантів залежно від обсягу ранового ушкодження. Динаміка рівнів тестостерону, яка була отримана в дослідженні, повністю відповідає даним літератури від-

Таблиця 3. Рівень тиреоїдних гормонів у чоловіків при пораненнях різного ступеня тяжкості

Період	Ступінь поранення		
	Легкий	Середній	Тяжкий
ТТГ, мкМО/мл (контроль — 2,20 ± 0,23 мкМО/мл)			
1-ша — 3-тя доба	2,75 ± 0,20	4,90 ± 0,66 ^{1,4}	5,05 ± 0,52 ^{1,4}
4–5-та доба	2,95 ± 0,79	4,95 ± 0,47 ^{1,4}	5,20 ± 0,33 ^{1,4}
14-та доба	2,80 ± 0,32	3,60 ± 0,76	3,50 ± 0,36 ^{1,3,4}
T_3, пг/мл (контроль — 3,1 ± 0,43 пг/мл)			
1-ша — 3-тя доба	4,10 ± 0,17	5,01 ± 0,36	4,99 ± 0,97
4–5-та доба	5,15 ± 0,99	4,55 ± 0,45	4,67 ± 0,65
14-та доба	4,17 ± 0,63	5,65 ± 0,70	4,55 ± 0,78
T_4, пмоль/л (контроль — 16,4 ± 1,22 пмоль/л)			
1-ша — 3-тя доба	17,30 ± 2,33	19,40 ± 3,56	25,50 ± 2,65 ^{1,4}
4–5-та доба	18,15 ± 1,12	17,85 ± 2,33	25,95 ± 2,30 ^{1,4}
14-та доба	17,55 ± 1,98	18,90 ± 4,00	19,75 ± 3,98

Таблиця 4. Рівні соматотропного гормону у чоловіків-комбатантів при пораненнях різного ступеня тяжкості

Період	Ступінь поранення		
	Легкий	Середній	Тяжкий
СТГ, нг/мл (контроль — 2,05 ± 0,77 нг/мл)			
1-ша — 3-тя доба	11,27 ± 2,32 ⁴	10,66 ± 2,37 ^{3,4}	11,55 ± 2,80 ^{2,3,4}
4–5-та доба	11,02 ± 1,85 ⁴	10,79 ± 2,58 ^{3,4}	20,67 ± 2,94 ^{1,3,4}
14-та доба	12,01 ± 1,68 ⁴	5,35 ± 1,61 ^{1,2}	4,20 ± 1,22 ^{1,2}

Таблиця 5. Рівні тестостерону у чоловіків-комбатантів при пораненнях різного ступеня тяжкості

Період	Ступінь поранення		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Тестостерон, нмоль/л (контроль — 19,01 ± 1,45 нмоль/л)			
1-ша — 3-тя доба	4,47 ± 0,32 ⁴	1,20 ± 0,17 ^{1,3,4}	2,15 ± 0,72 ^{1,2,3,4}
4–5-та доба	4,53 ± 0,85 ⁴	1,85 ± 0,08 ^{1,3,4}	0,70 ± 0,09 ^{1,2,3,4}
14-та доба	4,77 ± 0,68 ⁴	4,00 ± 1,31 ^{2,4}	2,49 ± 0,12 ^{1,2,4}

Таблиця 6. Рівень дегідроепіандростерон-сульфату у чоловіків-комбатантів при пораненнях різного ступеня тяжкості

Період	Ступінь поранення		
	Легкий	Середній	Тяжкий
ДГЕА-С, мкг/дл (контроль — 322,03 ± 12,45 мкг/дл)			
1-ша — 3-тя доба	111,03 ± 5,42 ⁴	110,90 ± 6,12 ^{3,4}	43,75 ± 3,33 ^{1,2,3,4}
4–5-та доба	106,95 ± 7,65 ⁴	107,66 ± 8,08 ^{3,4}	108,34 ± 22,12 ^{2,3,4}
14-та доба	106,25 ± 4,67 ⁴	111,36 ± 13,32 ^{2,4}	58,04 ± 5,12 ^{1,2,3,4}

носно того, що тяжке пошкодження практично завжди супроводжується пригніченням функції статевих залоз, що проявляється зниженням продукції тестостерону, який посилює анаболічні процеси. Найімовірніше, це реакція пристосування для організму, який зазнав ранового ушкодження.

Також відомо, що при нормальному рівні статевих гормонів чітко проявляється реакція з боку нейтрофілів. Найчастіше ці клітини мають нормальну структуру. При зниженні продукції статевих гормонів у рановому ексудаті зустрічаються лише поодинокі нейтрофіли. Тому припустимо стверджувати, що зниження рівня тестостерону є закономірною реакцією, але різке падіння концентрації цього гормону нижче за норму може розглядатися як маркер зниження антибактеріального захисту.

У нашому дослідженні звертає на себе увагу доволі низький рівень тестостерону в усіх молодих чоловіків-комбатантів з будь-яким ступенем поранення (табл. 5).

Можливо, це пояснюється тим, що всі чоловіки були поранені під час бойових дій, тобто вже на момент поранення знаходились у стані хронічного стресу, який, ймовірно, супроводжувався перманентною гіперкортизолемією, що також може бути причиною зниження рівня тестостерону.

Наступний гормон, який ми досліджували, — ДГЕА-С, що в кількісному плані є основним андрогеном кори надниркових залоз. Його андрогенна активність обумовлена здатністю метаболізуватись у тестостерон в периферичних тканинах.

Згідно з наведеними даними, ми можемо говорити про знижений андрогенний статус пацієнтів із тяжкими пораненнями, про що свідчить падіння концентрації цього гормону впродовж усього терміну обстеження (табл. 6).

Складна взаємодія між кортизолом та ДГЕА-С має вирішальне значення у балансі стресової системи. Зокрема, значно більш високе співвідношення кортизолу/ДГЕА-С пов'язане безпосередньо з депресивними розладами, порушеннями функціонування імунної системи.

Коливання співвідношення кортизолу та ДГЕА-С від 5 : 1 до 6 : 1 означає, що організм перебуває у нормальному стані адаптації до стресу. Коли організм не спроможний підтримувати цей нормальний стан адаптації, він може ввійти у стан дезадаптації, тобто стресу. Тому існує доцільність після визначення кортизолу прорахувати й це співвідношення, а за ним оцінити ступінь адаптивних реакцій у поранених чоловіків.

Обговорення

Звичайною реакцією ендокринної системи на травму є активізація практично всіх її комплексів та ланок. Кінцевим результатом її активації є вплив на різноманітні клітинні та міжклітинні структури. Дослідження основних закономірностей між обсягом ранового ушкодження й рівнями гормонів стресу в крові бійців на різних етапах ранової хвороби може бути важливим для розуміння впливу стресу на загоювання ран і загальний стан організму.

Гормональна реакція на стрес містить низку фізіологічних змін у тілі, зокрема вироблення АКТГ, альдостерону та кортизолу. Збільшення концентрації АКТГ та кортизолу в сироватці крові може спостерігатися навіть у перші хвилини після травми. Встановлення взаємозв'язку між цими факторами може допомогти визначити оптимальні стратегії лікування та реабілітації для людей з ранами, особливо для тих, хто перебуває в ситуаціях стресу, як-от військові дії. Такі дослідження дадуть змогу оптимізувати лікування ран на тлі гострого стресу в бійців [2].

У сучасній літературі активно вивчається питання змін рівнів тиреоїдних гормонів та їх регулятора — ТТГ при інвалідизуючих захворюваннях і травмах різної етіології та топографії [13, 14].

На основі аналізу даних літератури можна дійти висновку, що при гострих станах, які виникають внаслідок зовнішнього травмуючого фактора, у перші 5–7 діб (іноді до 10 діб) зазвичай має місце зростання рівнів ТТГ. Рівні T_4 у цей період можуть як зростати, так і знижуватися, а вміст T_3 при системних тяжких порушеннях зазвичай знижується або взагалі не змінюється [15]. Зростання рівнів T_4 — показник ліпшого прогнозу та певною мірою характеризує ступінь адаптаційних можливостей до виниклих умов. Термін, коли реєструється зниження цих параметрів, може пролонгуватися. Ця пролонгація пропорційна тяжкості поранення [16]. Існують повідомлення про можливість падіння і ТТГ відразу після виникнення важкого поранення чи захворювання, але такі зміни були характерні для летальних випадків, які траплялися найближчим часом [7].

Також необхідно відзначити стимулюючий вплив гормонів щитоподібної залози на репаративні процеси при пораненнях м'яких тканин у людини. Під їх впливом відбувається розвиток та функціональна активність клітин мезенхімальної природи, що значною мірою пояснює активізацію репаративної регенерації. При підвищенні рівня основного обміну в організмі шляхом тиреоїдизації створюються сприятливі умови для трофічної взаємодії сполучнотканинних елементів з новоутвореним епітелієм. Гормони щитоподібної залози посилюють окиснювальні процеси, сприяючи розмноженню та диференціюванню різних клітин [17].

Що ж до видимої стабільності рівнів T_3 при одночасному зростанні T_4 в осіб із пораненнями важкого ступеня, які досліджувалися, то ймовірна причина цього полягає в гальмуванні периферичної конверсії T_4 в T_3 . Цьому сприяють метаболічні порушення при різних патологіях в різних тканинах організму (ацидоз, гіпоксія, оксидативний стрес тощо) [18].

Отже, проведений аналіз сучасних наукових даних і власних досліджень свідчить про наявність кореляційного зв'язку між гормональним статусом щитоподібної залози й обсягом ранового ушкодження, а також вказує на те, що ця проблема до кінця не вирішена, є вельми актуальною та потребує подальшого поглибленого вивчення.

Щодо дослідження СТГ при ПТСР, то була показана тенденція до його збільшення як у нашому дослідженні, так і в інших авторів, і це може бути наслідком взаємодії між нейромедіаторами та нейроендокринною системою у чоловіків із пораненнями [7].

Таким чином, можна стверджувати, що СТГ є критично важливим у різних фізіологічних процесах, включно з реакцією на стрес. Підвищені рівні СТГ після хронічного та/або гострого стресу (у нашому випадку це бойові рани), посилення пам'яті страху забезпечують специфічний механізм, за допомогою якого тривалий стрес може сприяти розвитку ПТСР.

Щодо репродуктивної системи відомо, що рівні андрогенів змінюються залежно від фізичного і психологічного стресу [7]. Але є й такі дослідження, які виявили

збільшення рівня тестостерону під час потенційно стресових подій [19]. Вісь гіпоталамус — гіпофіз — гонади (ГГГ) та статеві гормони можуть модулювати реакції, пов'язані зі стресом, в осіб з ПТСР. Стрес здатен порушувати синтез і секрецію гонадотропінів, а вісь ГГГ також відіграє роль у формуванні структури і функції мозку. Припускають, що тестостерон має анксиолітичну й антидепресивну дію через взаємодію з рецепторами кортикотропін-рилізінг-гормону та рецепторами андрогенів. Загалом складна взаємодія між осями гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози та ГГГ і статевими гормонами підкреслює важливість подальших досліджень для кращого розуміння основних механізмів ПТСР та потенціалу для цілеспрямованих втручань.

Отже, чоловіки, які перебували у зоні бойових дій, особливо якщо отримали поранення, потребують динамічного спостереження андрогенного статусу в мирний час з метою збереження репродуктивного потенціалу як окремої особистості, так і нації в цілому.

Висновки

Незалежно від тяжкості травми в організмі людини виникає метаболічна відповідь, пов'язана з необхідністю функціонування на вищому рівні всіх органів та систем для збереження життя потерпілого, відбувається зміна всіх видів обміну речовин. У гострому періоді травматичної хвороби формуються метаболічні прояви термінової адаптації, пов'язані переважно з катаболічними процесами, потім поступово настає нормалізація гомеостазу з активацією анаболічних процесів.

Встановлена позитивна залежність гормональних показників стресового стану від тяжкості та терміну поранення чоловіків-комбатантів. Доцільним є продовження дослідження гормонального стану чоловіків-комбатантів із залученням більшого загалу поранених та деталізацією локалізації поранення, ендокринологічного анамнезу пацієнтів, неврологічного та психічного статусу, параметрів гемодинаміки та системи гомеостазу.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена власним коштом авторів.

Схвалення до публікації. Усі автори схвалили остаточний варіант рукопису та дали згоду на публікацію.

Внесок авторів. Лурін І.А., Хорошун Е.М., Рехвіашвілі М.А., Макаров В.В., Місюра К.В. — концепція і дизайн дослідження; Селюкова Н.Ю., Бойко М.О. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Негодуйко В.В. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Kurapov A, Kalaitzaki A, Keller V, Danyliuk I, Kowatsch T. The mental health impact of the ongoing Russian-Ukrainian war 6 months after the Russian invasion of Ukraine. *Front Psychiatry*. 2023;14:1134780. doi: 10.3389/fpsy.2023.1134780.

2. Kalaitzaki A, Tamiolaki A. Russia-Ukraine war: jeopardizing the mental health gains already been obtained globally. *Asian J Psychiatry*. 2022;78:103285. doi: 10.1016/j.ajp.2022.103285.
3. Du J, Diao H, Zhou X, et al. Post-traumatic stress disorder: a psychiatric disorder requiring urgent attention. *Med Rev (Berl)*. 2022;2(3):219-43. doi: 10.1515/mr-2022-0012.
4. Wagner G, Glick P, Khammash U, et al. Exposure to violence and its relationship to mental health among young people in Palestine. *East Mediterr Health J*. 2020;26:189-97. doi: 10.26719/2020.26.2.189.
5. Miao XR, Chen QB, Wei K, Tao KM, Lu ZJ. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Mil Med Res*. 2018;5(1):32. doi: 10.1186/s40779-018-0179-0.
6. Lurin IA, Seliukova NYu, Koreneva YM, Boiko MO, Misiura KV, Nehoduiko VV. The changes in the endocrine system of men with post-traumatic stress disorder due to combat operations. *Probl Endocrine Pathol*. 2023;80(4):66-76. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.4.08>.
7. Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, et al. Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain Sci*. 2023;13(7):1010. doi: 10.3390/brainsci13071010.
8. Khoroshun EM, Lurin IA, Makarov VV, Panasenko SI, Negoduyko VV, Shipilov SA, Bunin VV, Salyutin RV. Selective non-operative treatment of gunshot penetrating abdominal wounds. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2024;91(1). <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>.
9. Boychak M. Battle-field therapy or military therapy, battle-field surgery or military surgery? *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2020;1(1):73-83. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-073](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-073).
10. Lochman P, Dušek T. Military surgery and field surgical care in the Czech Army. *Rozhl Chir*. 2023;102(8):309-314. English. doi: 10.33699/PIS.2023.102.8.309-314. PMID: 38286677.
11. Epstein A, Lim R, Johannigman J, Fox CJ, Inaba K, Ver-cruysse GA, Thomas RW, et al.; MD, FACS, MAMSE. Putting Medical Boots on the Ground: Lessons from the War in Ukraine and Applications for Future Conflict with Near-Peer Adversaries. *J Am Coll Surg*. 2023 Aug 1;237(2):364-373. doi: 10.1097/XCS.0000000000000707. *Epub 2023 Apr 24*. PMID: 37459197; PMCID: PMC10344429.
12. Donato JJr, Wasinski F, Furigo IC, Metzger M, Frazão R. Central regulation of metabolism by growth hormone. *Cells*. 2021;10:129. doi: 10.3390/cells10010129.
13. Schultebrucks K, Sijbrandij M, Galatzer-Levy I, et al. Forecasting individual risk for long-term Posttraumatic Stress Disorder in emergency medical settings using biomedical data: A machine learning multicenter cohort study. *Neurobiol Stress*. 2021;14:100297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843920/>.
14. Misiura KV, Lurin IA, Seliukova YN, et al. Changes in the thyroid hormone status of the wounded depending on the volume of wound damage. *Probl Endocrine Pathol*. 2024;1(81):35-40. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.05>.
15. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2157583. doi: 10.1155/2016/2157583.
16. Ding Ch, Liu J, Liu K, et al. Relationship between Prognosis with Dynamic Changes of Thyroid Hormone and Cortisol Hormone in Patients with Severe Craniocerebral Injury. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1883107. <https://doi.org/10.1155/2022/1883107>.
17. Pankiv V. Blood level of thyroid-stimulating hormone as a basic diagnostic marker and criterion of success in the treatment of thyroid diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017;13(2):147-151. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.2.2017.100604>.
18. Mele C, Pagano L, Franciotta D, et al. Thyroid function in the subacute phase of traumatic brain injury: a potential predictor of posttraumatic neurological and functional outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2022;45:379-389. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8783844/pdf/40618_2021_Article_1656.pdf.
19. Choi SY. Synaptic and circuit development of the primary sensory cortex. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1-9. doi: 10.1038/s12276-018-0029-x.

Отримано/Received 03.06.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2024 ■

Information about authors

Ihor A. Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lurinnam@ukr.net; phone: +380 (50) 135-30-39; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Natalia Yu. Seliukova, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Veterinary Medicine and Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: selyk3@gmail.com; Senior Research Fellow State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9657-6888>

Maia Rekhviashvili, MD, DSc, PhD, clinical director, First medical Centre, Endocrinologist, Tbilisi, Georgia, e-mail: rekhviashvili67@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-9482-7284>.

Vitalii Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Medical Forces Command of the Armed Forces of Ukraine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

Maryna O. Boiko, PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Academic Secretary, 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, mbnov8@gmail.com; phone: +380 (95) 508-73-55, +380 (57) 700-40-09; <https://orcid.org/0000-0001-5252-3418>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Kateryna V. Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the 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; phone: +380 (57) 700-40-15; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

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

Information about funding. The source of funding for the publication of the article is the funds of the authors.

Approval for publication. All authors approved the final version of the manuscript and gave consent for publication.

Authors' contribution. I.A. Lurin, E.M. Khoroshun, M. Rekhviashvili, V.V. Makarov, K.V. Misiura — concept and research design; N.Yu. Seliukova, M.O. Boiko — data analysis, writing the text of the article; V.V. Nehoduiko — concept and research design, collection and analysis of data obtained.

I.A. Lurin^{1,2}, E.M. Khoroshun^{3,4}, N.Yu. Seliukova^{5,6}, M. Rekhviashvili⁷, V.V. Makarov^{3,4}, M.O. Boiko⁵, V.V. Nehoduiko^{1,2}, K.V. Misiura⁵

¹ National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² SI "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

³ Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Medical Forces Command of the Armed Forces of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁵ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

⁶ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

⁷ First medical Centre, Tbilisi, Georgia

The hormonal status of male combatants depending on the volume of body wounding

Abstract. Background. The massive Russian military aggression against Ukraine has been continuing from February 24, 2022, and has caused the number of individuals who received combat wounds and psychological trauma to be significantly increased. After experienced traumatic events, the psychological changes appear first. They further strongly impact the physical condition of people. The acute stress which occurred after body injuring can further lead to the altering in the endocrine system. It is necessary to point out that during military conflict in Ukraine, the studying of hormonal influence on the particularities and rate of wound healing hasn't been carried out. Therefore, the purpose of this work was to determine the connection between wound volume and altering of some hormone levels in blood serum at different stages of wound healing process in male combatants. **Materials and methods.** One hundred and twenty male combatants who were divided into 4 groups of 30 individuals depending on the wound volume have taken part in our investigation. The first group was the minor injuries; the second group — the moderate wounding; the third group was the serious injuries, and the fourth group (controls) included not wounded combatants. The certain periodization has been used depending on the processes which occur in the body in particular period: days 1–3, 4–5 and day 14 after wounding. The average age of patients was 34.2 ± 4.3 years, average body mass was 78.0 ± 3.5 kg. The concentrations of human

growth hormone, testosterone, adrenocorticotrophic hormone, aldosterone, thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine, free levothyroxine and dehydroepiandrosterone sulfate were evaluated.

Results. The activating of practically all chains and complexes of endocrine system is its usual reaction to the injury. The main links between wound volume and serum hormone levels of combatants at the different stages of wound healing process have been revealed in our research. **Conclusions.** The metabolic response which occurs in human body independently of trauma severity is associated with necessity of the functioning of all organs and systems at the highest level in order to save lives of victims. The altering of all kinds of metabolism occurs. The metabolic signs of urgent adaptation are formed in the acute period of wound healing process related to katabolic processes. After that, the normalization of homeostasis with activating of anabolic processes gradually occurs. A positive correlation was found between the hormone levels and severity and term of injuring of male combatants. The continuation of monitoring the hormonal status of male combatants with the involvement of large number of participants and detailing of wound localization, endocrinological history, neurological and mental status, hemodynamic parameters and the system of homeostasis is appropriate.

Keywords: post-traumatic stress disorder; hormonal status; wound healing; combat wound; male combatants

I.O. Tsaryk¹, N.V. Pashkovska¹, V.I. Pankiv², V.M. Pashkovskyy¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Dyslipidemia in latent autoimmune diabetes in adults: the relationship with vitamin D

Abstract. Background. Among the heterogeneous types of diabetes, latent autoimmune diabetes in adults (LADA) attracts the most attention today. Despite the large number of studies on dyslipidemia in diabetes and its relationship with vitamin D deficiency, data on the course of these conditions in patients with LADA are practically absent. The purpose of our study was to determine the characteristics of lipid metabolism in patients with LADA and its phenotypes compared to classical type 1 diabetes mellitus (T1DM) depending on vitamin D status. **Materials and methods.** We study 56 patients with DM: 34 individuals with LADA and 22 with classical T1DM. They underwent a number of general clinical laboratory tests, study of carbohydrate metabolism, liver function, the blood lipid spectrum, vitamin D status. **Results.** Analysis of the lipid metabolism indicators in patients with LADA compared to data of patients with classical T1DM showed that dyslipidemia was observed in all experimental groups. In the LADA group, the degree of dyslipidemia according to indicators of lipid metabolism (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), atherogenic index) was higher than in T1DM, which indicates a higher frequency of dyslipidemia in this subtype of autoimmune diabetes in particular and, accordingly, the metabolic syndrome in general. These changes, in our opinion, are caused by the heterogeneous nature of LADA with the involvement of mechanisms of insulin resistance in its development and course. **Conclusions.** Vitamin D deficiency is associated with lipid metabolism disorders, in particular, with an increase in TG and a decrease in HDL-C, as well as with LADA decompensation, which indicates the need for its normalization in this type of diabetes regardless of the phenotype.

Keywords: diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; LADA; autoimmune diabetes; phenotypes; lipids; dyslipidemia; metabolic syndrome; insulin resistance; vitamin D

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a complex problem today, as it represents a significant percentage of the burden on the health care system of all countries. The constant growth of morbidity, disability and mortality prompts scientists and doctors to study this disease, improve diagnostic approaches, use modern pathogenetically based treatment, and also emphasize the need to prevent the development of both diabetes and its complications.

Among the heterogeneous types of diabetes, latent autoimmune diabetes in adults (LADA) attracts the most attention today, as combine features of classical type 1 diabe-

tes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and according to the updated classification of the American Diabetes Association (ADA) (2022) refers to the group of T1DM [1].

LADA is a fairly advanced type of diabetes, but it is underdiagnosed. In contrast to classical T1DM, hereditary non-autoimmune β -cell dysfunction and moderate insulin resistance play an important role in the pathogenesis of LADA. A significant part of LADA care remains without an established diagnosis and, accordingly, without adequate therapy. Later, the rather rapid development of insulin dependence forces one to think about the correctness of the

established diagnosis, although at that time the considerable amount of β -cells had already died [2].

Talking about the complications of DM, it is clear that as a result of T1DM, diabetic microvascular and macrovascular pathology affects the length of life and its quality in the long term [3, 4]. It has been proven that the presence of dyslipidemia increases the frequency and severity of these chronic diabetic complications [5].

Diabetic dyslipidemia is characterized by a decrease in the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and an increase in the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) [6]. This is a significantly successful risk of development and progression of cardiovascular pathology [7].

According to the literature, the presence of dyslipidemia and hypertension in LADA is more frequent than in patients with classical T1DM, but less frequent than in T2DM [8] competing for an intermediate cardiovascular risk between the two classical types of diabetes.

Vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) is a global health problem which affect people of all ethnicities and ages. It increases the risk of developing DM, dyslipidemia and other chronic diseases [9]. In addition to calcium metabolism and bone mineralization, vitamin D regulates cell proliferation and differentiation, protects numerous tissues from oxidative damage, plays a role in immunity and metabolism, and controls the expression of numerous genes. Vitamin D binds to vitamin D receptors (VDRs), a subclass of nuclear receptors that are found in almost all cells of the body and are essential for the regulation of a variety of biological processes. It is believed that vitamin D deficiency changes VDR, which leads to dysfunction of many organs [10]. In contrast, VDR is highly expressed in pancreatic beta-cells, indicating the importance of vitamin D in the regulation of insulin production. Moreover, numerous studies link vitamin D deficiency with beta-cell dysfunction and insulin resistance (IR) in T2DM [11]. Recent observational studies, randomized controlled trials, and meta-analyses confirm that vitamin D or active administration of vitamin D is effective in preventing T1DM and T2DM [12].

The relationship between vitamin D deficiency and serum lipid levels has become a topic of research worldwide. Several studies have linked vitamin D deficiency to dyslipidemia, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. In turn, it has been shown that vitamin D supplementation can improve the lipid profile [13–15].

However, the association between IR and dyslipidemia is supported by considerable evidence. IR is associated with changes in the metabolism of lipids and lipoproteins, which leads to atherogenic dyslipidemia and an increased risk of cardiovascular diseases [16]. In addition, numerous studies have found a link between diabetes, especially type 2, and dyslipidemia [17, 18], while other studies have found an association between prediabetes and dyslipidemia [19].

Despite the large number of studies devoted to dyslipidemia in diabetes and its relationship with vitamin D deficiency, data on the course of these conditions in patients with LADA are practically absent.

The purpose of our study was to determine the characteristics of lipid metabolism in patients with LADA and its

phenotypes in comparison with classical T1DM depending on vitamin D status.

Materials and methods

56 patients with DM were examined. The patients were divided into two groups: 34 individuals with LADA and 22 patients with classical T1DM. The control group included 20 practically healthy individuals.

The diagnosis of DM was established according to the Standards of Medical Care in Diabetes of the American Diabetes Association (ADA) 2024 [20], the consensus report of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) on the management of T1DM in adults [21], the diagnosis of LADA — according to the recommendations of the Immunology of Diabetes Society (IDS, 2005) [22] and the consensus of R. Buzzetti et al. (2020) [23]. Recently, extended characteristics of LADA were proposed, which include the age of manifestation of DM — over 30 years; family/personal history of autoimmunity; a lower frequency of metabolic syndrome compared to T2DM; at the same time, there is no difference in cardiovascular outcomes for patients with LADA and patients with T2DM; a slower decrease in the levels of C-peptide than in TDM1; positivity for antiGAD as the most sensitive marker (rarely for other antibodies — ICA, IA-2A ab, ZnT8A and to tetraspanin 7); lack of need for insulin therapy at the onset of diabetes.

According to the main phenotypes, patients with LADA were divided into 2 groups: LADA1 — phenotype with high titers of antiGAD ≥ 180 Ud/ml and LADA2 — with low antibody titers — from 18 to 180 Ud/ml [24].

All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination. Anthropometric methods included determination of body weight and height with calculation of BMI, measurement of waist circumference (WC) and hip circumference (HC) with calculation of WC/HC ratio. The patient's complaints, medical history, life history, hereditary history were collected in detail.

At the time of the study, the duration of the disease in patients with LADA was 7 [4.0; 10.0] years, in patients with T1DM — 13 [8.0; 19.0] years.

In 44.1 % of patients with LADA and 77.3 % of patients with T1DM, body mass index (BMI) was within the normal range, underweight was registered in 4.5 % of patients with T1DM, overweight — in 29.4 % of patients with LADA and 18.2 % representatives of the T1DM group. Obesity of degrees I and II was established in 20.6 and 5.9 % of patients with LADA, respectively.

Normal distribution of adipose tissue was recorded in 55.9 % of patients with LADA and 81.8 % of patients with T1DM, metabolically unhealthy phenotype of distribution of adipose tissue by abdominal type — in 44.1 and 18.2 % of patients with LADA and TDM1, respectively.

All patients in the T1DM group were on a basal-bolus regimen of insulin therapy. The vast majority of patients with LADA (55.9 %) were on oral hypoglycemic therapy with metformin, sulfonylurea drugs and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in monotherapy or in combination, the remaining patients (44.1 %) received a combination of insulin and oral hypoglycemic drugs.

General blood test, indicators of carbohydrate metabolism (fasting glycemia, glycated hemoglobin (HbA_{1c})), vitamin D concentration, indicators of liver function, lipid metabolism were determined.

The blood lipid spectrum was studied according to the content of total cholesterol (TC), TG, LDL-C and HDL-C in the blood plasma. Atherogenic index (AI) was calculated by standard formula.

According to the 2022 Central and Eastern European Expert Consensus on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency, concentrations < 20 ng/mL were considered as a deficiency, concentrations between 21 and 29 ng/mL as insufficiency, and serum levels > 30 ng/mL as a normal value [25].

Statistical methods. Mathematical processing of the obtained data was carried out using Statistica 13.3 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2016 programs. Quantitative data are presented in the form of median (Me) and interquartile range (Q25-Q75). Before testing the statistical hypotheses, coefficients of asymmetry and kurtosis were determined using the Hahn-Shapiro-Wilk test to analyze the normality of the distribution of values in randomized samples. Non-normal distribution of data was established in most groups, so the non-parametric Mann-Whitney U-test was used for further calculations. Analysis of variance using the Kruskal-Wallis test was used to assess the probable difference between 3 or more groups. Analysis of qualitative features was performed using one- and two-sided Fisher's exact test. Differences were considered reliable at a significance level of $p < 0.05$ (taking into account the Bonferroni correction).

To conduct a correlation analysis with a non-normal distribution of the sample, we used the non-parametric Spearman rank correlation coefficient in the Statistica 13.3 StatSoft Inc. program. The strength of the correlation relationship was interpreted according to the following gradations: $|r| < 0.3$ —

weak correlation relationship; $0.3 \leq |r| < 0.7$ — connection of medium severity; $|r| \geq 0.7$ is a strong connection. A difference between groups was considered probable when the level of significance (p) was less than 0.05.

Results

As can be seen from the above data (Table 1), in the LADA group, TC increased by 84.8 % relative to the control group ($p < 0.001$). In DM1, the level of TC was 33.7 % higher than in control, but 27.7 % lower in contrast to LADA ($p < 0.05$).

Analyzing the fractions of lipoproteins, it was found that in the LADA group, the concentration of LDL-C increased by 2.3 times compared to the control ($p = 0.000$). In the T1DM group, the level of LDL-C was 73.3 % higher compared to the control group ($p = 0.000$), but was 23.1 % lower when compared to the LADA group ($p < 0.05$).

The level of HDL-C in the LADA group was 43.3 % lower than in the control group ($p = 0.000$). The level of HDL-C in T1DM was 18.5 % lower than in the control group ($p = 0.000$), while it was 43.6 % higher than in the LADA group ($p < 0.01$).

The TG level significantly increased in the experimental groups relative to the control: 6.2 times in LADA patients and 4.2 times in T1DM group ($p = 0.001$). In patients with T1DM, the content of TG in blood serum was 32.8 % significantly lower than that in LADA group ($p < 0.05$).

Changes in integral AI in the patients of the experimental groups were as follows: in LADA, AI increased by 4.9 times compared to the control ($p < 0.001$); in T1DM this indicator was 3.9 times higher than in the control ($p = 0.000$), but 19.7 % lower than in LADA ($p < 0.05$).

Therefore, the lipidogram indicators differed in all experimental groups: they were the worst in patients with LADA with a smaller degree of changes in T1DM group.

Table 1. Indicators of lipid metabolism and vitamin D level in patients with LADA compared with classical type 1 diabetes mellitus

Indicators	Control, n = 20	LADA, n = 34	T1DM, n = 22
TC, mmol/L	3.23 [2.25; 4.33]	5.97 [4.74; 6.43] $p_1 = 0.000$	4.32 [3.88; 4.90] $p_1 = 0.032$ $p_2 = 0.041$
LDL-C, mmol/L	1.65 [1.29; 2.47]	3.72 [2.91; 4.52] $p_1 = 0.000$	2.86 [2.16; 3.22] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.017$
HDL-C, mmol/L	1.78 [1.42; 2.45]	1.01 [0.82; 1.38] $p_1 = 0.000$	1.45 [1.15; 1.62] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.007$
TG, mmol/L	0.99 [0.78; 1.43]	6.18 [4.10; 8.18] $p_1 = 0.000$	4.15 [3.42; 5.50] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.015$
AI	0.81 [0.58; 1.76]	3.96 [2.21; 4.69] $p_1 = 0.000$	3.18 [1.70; 3.93] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.008$
25(OH)D, ng/mL	43.16 [31.12; 62.48]	27.09 [14.30; 32.19] $p_1 = 0.000$	15.26 [9.38; 26.15] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.021$

Notes: n — the number of observations; p_1 — probability of changes in relation to control; p_2 — probability of changes in relation to LADA.

As the results of the study showed, the content of cholecalciferol was probably lower in the experimental groups compared to the control group: by 37.2 % in LADA ($p < 0.001$) and by 2.8 times in T1DM ($p < 0.001$). Comparing the data of patients with LADA and T1DM, the content of cholecalciferol was lower by 43.7 % in the case of classical T1DM ($p < 0.05$).

Regarding the analysis of changes in similar indicators in patients with different phenotypes of LADA and T1DM (Table 2), they were as follows: the indicator of TC was higher in LADA1 by 41.2 % compared to the control, in LADA2 — by 2.1 times compared to the control ($p < 0.001$) and by 49.8 % relative to LADA1 ($p < 0.05$). In DM1, this indicator was 33.7 % higher than in the control group ($p < 0.05$), but lower than in LADA2 by 36.7 %, with no significant changes relative to LADA1 ($p = 0.000$).

The level of LDL-C in the LADA1 group was 43 % higher than that in the control ($p < 0.05$), in LADA2 it was 3 times higher than in the control group and 2.1 times higher than in LADA1 ($p = 0.000$). In the T1DM group, the level of LDL-C was 73.3 % higher than the level of the control group, but 41.4 % lower than that in LADA2 ($p = 0.000$).

The level of TG was significantly higher in patients with LADA1, LADA2, and T1DM by 5, 7.3, and 4.2 times compared to the control group, respectively ($p = 0.000$). In LADA2, this level increased by 44.5 % compared to LADA1 ($p < 0.01$), and in T1DM, the TG level was lower than that in LADA1 and LADA2 by 16.5 ($p < 0.05$) and 42.2 %, respectively ($p = 0.000$).

AI was the highest in LADA2: a significant increase of 6.1 times compared to control ($p < 0.001$), by 31.8 % compared to LADA1 ($p < 0.05$) and by 55 % compared to the T1DM group ($p = 0.000$); a similar indicator in LADA1 was 4.6 times more likely compared to the control group ($p = 0.000$). In T1DM, AI was 15 % lower compared to the LADA1 group ($p < 0.05$).

Next, we compare indicators of vitamin D status between LADA phenotypes and obtained the following results: in patients with LADA1, the level of vitamin D was 2.4 times lower compared to controls with a high degree of probability ($p < 0.001$). In LADA2 phenotype it was lower by 37.7 % compared to the control group ($p < 0.001$), but higher by 47.9 % than in LADA1 group ($p < 0.05$). In T1DM group the vitamin D level was 2.8 times lower compared to control ($p < 0.001$) and 43.2 % lower than in LADA2 ($p < 0.05$).

The data of linear regression analysis of correlations between indicators of lipid metabolism and anthropometry, physical examination, beta-cells function, vitamin D level in patients with LADA1, direct correlations of medium strength were recorded between TC level and HbA_{1c} ($r = 0.543$; $p < 0.05$); TG and age of patients ($r = 0.328$; $p < 0.05$), age of manifestation of diabetes ($r = 0.342$; $p < 0.05$), BMI ($r = 0.416$; $p < 0.05$); AI and the level of HbA_{1c} ($r = 0.553$; $p < 0.05$); negative correlations of average strength — between the content of LDL-C and body weight ($r = -0.359$; $p < 0.05$); vitamin D level and TG ($r = -0.359$; $p < 0.05$), HbA_{1c} ($r = -0.318$; $p < 0.05$).

In LADA2 direct correlations of average strength were recorded between TC and the age of onset of diabetes ($r = 0.481$; $p < 0.05$); TG level and age of manifestation of the

Table 2. Indicators of lipid metabolism and vitamin D level in patients with LADA1 and LADA2 compared to classical type 1 diabetes mellitus

Indicators	Control, n = 20	LADA1, n = 18	LADA2, n = 16	T1DM, n = 22
TC, mmol/L	3.23 [2.25; 4.33]	4.56 [3.12; 4.90] $p_1 = 0.000$	6.83 [4.53; 7.13] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.041$	4.32 [3.88; 4.90] $p_1 = 0.032$ $p_2 = 0.347$ $p_3 = 0.000$
LDL-C, mmol/L	1.65 [1.29; 2.47]	2.36 [2.18; 2.86] $p_1 = 0.023$	4.88 [3.98; 5.32] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.000$	2.86 [2.16; 3.22] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.319$ $p_3 = 0.000$
HDL-C, mmol/L	1.78 [1.42; 2.45]	1.25 [1.02; 1.42] $p_1 = 0.001$	0.97 [0.76; 1.11] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.008$	1.45 [1.15; 1.62] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.047$ $p_3 = 0.000$
TG, mmol/L	0.99 [0.78; 1.43]	4.97 [3.82; 6.14] $p_1 = 0.000$	7.18 [5.75; 8.92] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.008$	4.15 [3.42; 5.50] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.040$ $p_3 = 0.000$
AI	0.81 [0.58; 1.76]	3.74 [2.76; 4.36] $p_1 = 0.000$	4.93 [3.35; 5.07] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.042$	3.18 [1.70; 3.93] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.038$ $p_3 = 0.000$
25(OH)D, ng/ml	43.16 [31.12; 62.48]	18.17 [12.46; 26.30] $p_1 = 0.000$	26.87 [21.19; 39.90] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.048$	15.26 [9.38; 26.15] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.417$ $p_3 = 0.016$

Notes: n — the number of observations; p_1 — probability of changes in relation to control; p_2 — probability of changes in relation to LADA1; p_3 — probability of changes in relation to LADA2.

main disease ($r = 0.563$; $p < 0.05$), age of patients ($r = 0.318$; $p < 0.05$); AI and age of onset of diabetes ($r = 0.463$; $p < 0.05$); HDL-C and vitamin D level ($r = 0.456$; $p < 0.05$); inverse correlations of the average strength — between the HDL-C indicator and WC ($r = -0.401$; $p < 0.05$), TG level and vitamin D ($r = -0.416$; $p < 0.05$); vitamin D level and BMI ($r = -0.437$; $p < 0.05$), fasting glycemia ($r = -0.436$; $p < 0.05$), HbA_{1c} ($r = -0.487$; $p < 0.05$), HOMA-IR ($r = -0.583$; $p < 0.05$).

Discussion

Analysis of the results of lipid metabolism indicators in patients with LADA compared to data of patients with classical T1DM showed that dyslipidemia was observed in all experimental groups. In the LADA group, the degree of dyslipidemia according to indicators of lipid metabolism (TC, LDL-C, HDL-C, TG, AI) was higher than in T1DM, which indicates a higher frequency of dyslipidemia in this subtype of autoimmune diabetes in particular and, accordingly, the metabolic syndrome (MS) in general. These changes, in our opinion, are caused by the heterogeneous nature of LADA with the involvement of mechanisms of insulin resistance (IR) in its development and course.

As is known, IR is the basis of the pathophysiology of T2DM and is the main cause of the MS. Clinical studies have shown that the degree of IR in LADA patients is lower than in T2DM, but higher compared to that in T1DM patients [26]. Using the homeostasis assessment model for insulin resistance (HOMA-IR) and the quantitative insulin sensitivity test index (QUICKI-IR), it was found that the degree of IR in LADA patients was similar to that in T2DM patients [27]. Another study found that the risk of MS in LADA was higher than in T1DM, which was associated with a higher degree of IR [28]. This suggests that IR is also important in the pathophysiology of LADA and justifies the need to prescribe insulin sensitizers in the treatment of patients with this subtype of diabetes.

Another study found that, similar to T2DM, LADA patients aged ≥ 60 years have a higher degree of IR than younger patients [29]. LADA can be accompanied by non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and such patients have more pronounced metabolic abnormalities, greater IR, and a higher prevalence of MS. In addition, there is an independent correlation between fasting C-peptide levels and NAFLD in LADA patients [30].

The interpretation of patient data against the background of different LADA phenotypes showed that in all parameters, patients with the LADA2 phenotype had a significant deterioration of the lipid profile, compared to LADA1 and T1DM. All this indicates a greater degree of dyslipidemia in the LADA2 phenotype and the latter's similarity to T2DM, due to the combination of two main pathophysiological mechanisms: autoimmunity and IR.

It is noteworthy that when comparing the obtained data of patients with the LADA1 and T1DM, the indicators of TC and LDL-C did not differ, instead, there was a decrease in HDL-C and an increase in TG and AI in LADA1 compared to classical T1DM, which indicates a higher degree of the manifestation of dyslipidemic component of the MS in LADA, approaching that in T2DM.

According to the data of the correlation analysis, probable connections were established between the development of dyslipidemia and vitamin D deficiency. In particular, in the LADA1 group, lower levels of vitamin D are associated with higher TG values and worse compensation of the underlying disease according to the HbA_{1c} indicator. In LADA2, lower vitamin D concentrations are associated with higher TG levels, lower HDL-C, higher BMI, and worse diabetes compensation, as well as with a higher degree of insulin resistance, which proves that this subtype of diabetes is more closely related to classical T2DM.

The positive effect of vitamin D has also been confirmed for patients with classic T1DM in terms of reducing the level of autoimmunity and delaying the complete death of beta-cells in such patients. In particular, Panjiyar et al. reported a case-control study of 72 subjects, 42 of whom received vitamin D at a dose of 3000 IU/day and demonstrated a significantly smaller decrease in C-peptide in the group receiving additional vitamin D therapy and better HbA_{1c} levels [31].

Recent studies [32, 33] showed that approximately 50 % of patients with T2DM are vitamin D deficient, and vitamin D levels influence insulin secretion, sensitivity, and resistance. Study by Sun et al. [34] demonstrated that patients who received tablet form of vitamin D in addition to standard diabetes treatment had a greater reduction in fasting and 2-hour postprandial glycemia, HbA_{1c}, and a greater increase in 25(OH)D than in the standard DM therapy group. In addition, patients taking vitamin D showed lower levels of TG and TC, but higher levels of HDL-C than those who were not taking it. These results indicate that vitamin D supplementation may improve glucose and lipid metabolism in patients with insulin-resistant T2DM. Vitamin D can improve insulin sensitivity, creating a positive effect on glucose metabolism. According to numerous studies, by increasing the expression of the insulin receptor and promoting glucose transport, vitamin D helps to lower blood glucose levels and alleviate impaired glucose metabolism in patients with T2DM. In addition, vitamin D also regulates lipid metabolism. This can reduce the level of inflammatory factors released by adipocytes, thus reducing insulin resistance. In addition, vitamin D can regulate leptin production, promote fatty acid oxidation and help lower blood lipids [35].

Since LADA is a heterogeneous type of DM in which the fundamental features of both classical types of diabetes are closely intertwined, the mechanisms described above may help patients to reduce the existing insulin resistance and slow down the autoimmune death of beta-cells, which will improve the course of DM and the quality of life of LADA patients.

Conclusions

LADA is accompanied by dyslipidemia, while the lipiogram indicators have the greatest degree of atherogenic manifestations in the case of LADA2 phenotype with the least degree of changes in classical T1DM. In terms of lipid metabolism, the LADA1 group occupies an intermediate position between classical T1DM and LADA2, which indicates a lower frequency of dyslipidemia in this LADA phenotype compared to LADA2, but higher than in classical

DM1 due to the presence of certain pathogenetic links inherent in T2DM. In T1DM and LADA1, the indicators of TC and LDL-C do not differ, while HDL-C, TG and IA are higher in LADA1, which indicates a higher frequency of the dyslipidemic component of MS in this category of patients. Vitamin D deficiency is associated with lipid metabolism disorders, in particular, with an increase of TG and a decrease of HDL-C, as well as with LADA decompensation, which indicates the need for its normalization in this type of diabetes regardless of the phenotype.

References

- Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) probably represents a mixed population of autoimmune (type 1) and non-autoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care*. 2021 June;44(6):1243-51. doi: 10.2337/dc20-2834.
- Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab. (Seoul)*. 2018;33(2):147-59. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147.
- Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, Wajchenberg BL, Maranhão RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes during intensive insulin treatment. *Lipids Health Dis*. 2013;11:12-15. doi: 10.1186/1476-511X-12-15.
- DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
- Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, Demir K, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):20-6. doi: 10.4274/Jcrpe.893.
- Van Name MA, Cheng P, Gal RL, Kollman C, Lynch J, Nelson B, Tamborlane WV; Pediatric Diabetes Consortium. Children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Pediatric Diabetes Consortium Registries: comparing clinical characteristics and glycaemic control. *Diabet Med*. 2020 May;37(5):863-867. doi: 10.1111/dme.14233.
- Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5163-70. doi: 10.1210/jc.2010-0958.
- Brophy S, Davies H, Stephens JW, Prior SL, Atkinson M, Bain S, Williams R. Adiponectin levels in people with Latent Autoimmune Diabetes — a case control study. *BMC Res Notes*. 2010 Nov 22;3:317. doi: 10.1186/1756-0500-3-317.
- Atia T, Abdelzaher MH, Nassar SA, Gafar HH, Hussein MAM, Kaabi AMY, Sakr HI. Investigating the relationship between vitamin D deficiency and glycemia status and lipid profile in nondiabetics and prediabetics in the Saudi population. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 24;102(47):e36322. doi: 10.1097/MD.00000000000036322.
- Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. 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.
- Atia T, Iqbal MZ, Fathy AH, et al. Vitamin D supplementation could enhance the effectiveness of glibenclamide in treating diabetes and preventing diabetic nephropathy: a Biochemical, Histological and Immunohistochemical Study. *J Evid Based Integr Med*. 2022;27:2515690X-221116403.
- Kawahara T, Okada Y, Tanaka Y. Vitamin D efficacy in type 1 and type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab*. 2024 Apr 25. doi: 10.1007/s00774-024-01509-3.
- AlQuaiz AM, Kazi A, Youssef RM, Alshehri N, Alduraywish SA. Association between standardized vitamin 25(OH)D and dyslipidemia: a community-based study in Riyadh, Saudi Arabia. *Environ Health Prev Med*. 2020 Jan 15;25(1):4. doi: 10.1186/s12199-019-0841-5.
- Surdu AM, Pinzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Căinap SS, Lazea C, et al. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021 Feb 9;9(2):172. doi: 10.3390/biomedicines9020172.
- Hung M, Birmingham WC, Ocampo M, Mohajeri A. The Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2023 Aug 11;15(16):3547. doi: 10.3390/nu15163547.
- Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 17;18(12):127. doi: 10.1007/s11892-018-1101-6.
- Banach M, Surma S, Reiner Z, Katsiki N, Penson PE, Fras Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes — it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Nov 28;21(1):263. doi: 10.1186/s12933-022-01684-5.
- Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, et al.; Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
- Sundharan S, Ramchandran S, Jatale R, et al. Dyslipidemia in prediabetes population: a retrospective study of 91780 cases. *Int J Health Sci Res*. 2022;12:132-9.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes — 2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1; 47(Suppl. 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
- Richard IG Holt, J Hans DeVries, Amy Hess-Fischl, Irl B Hirsch, M Sue Kirkman, Tomasz Klupa, et al.; The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov 1;44(11):2589-625. doi: 10.2337/dci21-0043.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsen O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2206-12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7.
- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
- Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Zhou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 May;31(4):411-20. doi: 10.1002/dmrr.2626.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.
- Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic Characteristics of GAD Antibody-Positive Recently Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004;53:3193-200. doi: 10.2337/diabetes.53.12.3193.
- Tripathy D, Carlsson AL, Chiu HK, Tsai EC., Juneja R, et al. Equivalent Insulin Resistance in Latent Autoimmune Diabetes in

Adults (LADA) and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:237-44. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.013.

28. Li X, Cao C, Tang X, Yan X, Zhou H, Liu J, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Determinants in Newly-Diagnosed Adult-Onset Diabetes in China: A Multi-Center, Cross-Sectional Survey. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2019;10:661. doi: 10.3389/fendo.2019.00661.

29. Niu X, Luo S, Li X, Xie Z, Xiang Y, Huang G, et al. Identification of a Distinct Phenotype of Elderly Latent Autoimmune Diabetes in Adults: LADA China Study 8. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35:e3068. doi: 10.1002/dmrr.3068.

30. Yu TP, Zhao CC, Chen MY, Lu JX, Li LX, Jia WP. The Relationship Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome in Patients With Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018;98:2398-402. doi: 10.3760/cma.j.isn.0376-2491.2018.30.006.

31. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhalla AK. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018; 2018(3):111-117. doi: 10.5114/pedm.2018.80992.

32. Pieńkowska A, Janicka J, Duda M, Dżwonnik K, Lip K, et al. Controversial Impact of Vitamin D Supplementation on Reducing Insulin Resistance and Prevention of Type 2 Diabetes in Patients with Prediabetes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023 Feb 16;15(4):983. doi: 10.3390/nu15040983.

33. Fong C, Alesi S, Mousa A, Moran LJ, Deed G, et al. Efficacy and Safety of Nutrient Supplements for Glycaemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: An Umbrella Review and Hierarchical Evidence Synthesis. *Nutrients.* 2022 May 30;14(11):2295. doi: 10.3390/nu14112295.

34. Sun LJ, Lu JX, Li XY, Zheng TS, Zhan XR. Effects of vitamin D supplementation on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and risk factors for insulin resistance. *World J Diabetes.* 2023 Oct 15;14(10):1514-1523. doi: 10.4239/wjd.v14.i10.1514.

35. Ebadi SA, Sharifi L, Rashidi E, Ebadi SS, Khalili S, Sadeghi S, et al. Supplementation with vitamin D and insulin homeostasis in healthy overweight and obese adults: A randomized clinical trial. *Obes Res Clin Pract.* 2021 May-Jun;15(3):256-261. doi: 10.1016/j.orep.2021.03.004.

Received 30.05.2024

Revised 20.08.2024

Accepted 05.09.2024 ■

Information about authors

Iryna Tsaryk, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5781-2558>

Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Valeriy Pashkovskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: Pashkovskyy.Valerii@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6066-371X>

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

Information about funding. The research is a part of the planned research and development work of the Bukovinian State Medical University "Clinical-pathogenic justification of differentiated treatment of patients with combined pathology of internal organs" (state registration number 0122U002209).

Authors' contribution. Iryna Tsaryk — results of study, writing of the text; Nataliia Pashkovska — conceptualization, results of study, writing of the text, review and editing; Volodymyr Pankiv — review and editing; Valeriy Pashkovskyy — review and editing.

Царик І.О.¹, Пашковська Н.В.¹, Паньків В.І.², Пашковський В.М.¹

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Дисліпідемія при латентному автоімунному діабеті дорослих: зв'язок із вітаміном D

Резюме. Актуальність. Серед гетерогенних типів цукрового діабету (ЦД) найбільшу увагу сьогодні привертає латентний автоімунний діабет дорослих (LADA). Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених дисліпідемії при ЦД та її зв'язку з дефіцитом вітаміну D, дані про перебіг цих станів у хворих на LADA практично відсутні. **Метою** нашого дослідження було визначити особливості ліпідного обміну в осіб із LADA та його фенотипи порівняно з класичним цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) залежно від статусу вітаміну D. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів із ЦД: 34 особи з LADA та 22 — з класичним ЦД1. Хворим проводили ряд загальноклінічних лабораторних обстежень, визначали показники вуглеводного обміну, функції печінки, ліпідного спектра крові, вміст вітаміну D. **Результати.** Аналіз показників ліпідного обміну при LADA порівняно з даними осіб із класичним ЦД1 виявив, що дисліпідемія спостерігалася в усіх дослідних групах. У групі LADA ступінь дисліпідемії за

показниками ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), індекс атерогенності) був вищим, ніж при ЦД1, що свідчить про більшу частоту дисліпідемії при цьому підтипі LADA зокрема та, відповідно, метаболічного синдрому загалом. Ці зміни, на нашу думку, зумовлені гетерогенністю LADA із залученням до його розвитку та перебігу механізмів інсулінорезистентності. **Висновки.** Дефіцит вітаміну D пов'язаний із порушенням ліпідного обміну, зокрема з підвищенням рівнів ТГ і зниженням ХС ЛПВЩ, а також з декомпенсацією LADA, що свідчить про необхідність його нормалізації при цьому типі ЦД незалежно від фенотипу.

Ключові слова: цукровий діабет; латентний автоімунний діабет дорослих; автоімунний діабет; фенотипи; ліпіди; дисліпідемія; метаболічний синдром; інсулінорезистентність; вітамін D

УДК 616.441-07(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1421>Булдигіна Ю.В.¹, Зелінська Г.В.¹, Таращенко Ю.М.¹,
Шляхтич С.Л.², Кефелі-Яновська О.І.³, Уліщенко В.В.³¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3», м. Київ, Україна³ Навчально-науковий центр неперервної професійної освіти, Інститут післядипломної освіти,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

До питання ризику злоякісності токсичних аденом і проблем їх передопераційної діагностики

Резюме. Метою дослідження було вивчення цитоморфологічної структури автономно функціонуючих вузлів щитоподібної залози (ЩЗ) та вивчення поширеності раку в цій групі на основі ретроспективного аналізу лабораторних, інструментальних та морфологічних досліджень. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено пацієнтів з токсичною аденомою (ТА), які проходили лікування в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) протягом 2010–2019 років. За допомогою медичної інформаційної системи TerDer з клінічної бази даних ІЕОР відібрано пацієнтів з ТА, яких було прооперовано у відділі хірургії ендокринних залоз за цей період. Групу хворих становили 188 пацієнтів з ТА ЩЗ — 156 (83 %) жінок і 32 (17 %) чоловіки. Середній вік пацієнтів $53,9 \pm 1,2$ року. Для вивчення структурного стану ЩЗ досліджувались результати ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, цитологічні, імуноцитохімічні та морфологічні характеристики ТА. У хворих з вузловим/багатовузловим зобом оцінено розміри вузлових утворень, проаналізовано дані цитологічного та імуноцитохімічного досліджень. Вивчали поширеність раку ЩЗ серед пацієнтів з ТА на основі гістологічних висновків. **Результати.** За даними УЗД, розміри ТА перебували в межах від 1,1 до 8,6 см. Середній розмір ТА становив $4,30 \pm 0,09$ см. Ехографічні ознаки васкуляризації вузлів були зафіксовані у 36 % пацієнтів. Мікрокальцинати спостерігали у 9,4 % пацієнтів. В усіх випадках вузли мали правильну форму, у 83,9 % — чіткий контур, в 16,1 % — нерівний контур. У 67,1 % випадків вузли були описані як ізоехогенні, у 32,9 % відзначали помірно знижену ехогенність вузлів. Тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) з цитологічним дослідженням проведена у 121 пацієнта. У 88,5 % пацієнтів цитологічні висновки відповідали Bethesda II (вузловий зоб або аденоматозні вузли), у 9,1 % — Bethesda IV (фолікулярні неоплазії), у 0,8 % — Bethesda III (утворення з ознаками атиpii епітелію), у 0,8 % — підозри на малігнізацію (Bethesda V). У 0,8 % пацієнтів цитологічний висновок не був інформативний. Частота виявлення раку ЩЗ серед загальної кількості пацієнтів з ТА становила 3/188 (1,6 %) пацієнтів. Детальний аналіз цих випадків продемонстрував, що 1 з цих пацієнтів мав неінвазивну інкапсульовану папілярну карциному з оксифільно-клітинними змінами (цитологічно в цьому випадку встановлена фолікулярна неоплазія з оксифільно-клітинною метаплазією (Bethesda IV), 1 — фолікулярну карциному і 1 — пухлину з неясним потенціалом малігнізації (цитологічно в цих випадках виявлені аденоматозні вузли (Bethesda II)). **Висновки.** Розміри токсичної аденоми перебували в межах від 11 до 86 мм. Частота виявлення раку ЩЗ серед загальної кількості пацієнтів з ТА — 1,6 %. Наявність гіперфункціонуючих ТА ЩЗ не може повністю виключити наявність малігнізації. Комплексні ультразвукові дослідження з проведенням ТАПБ з різних ділянок вузлів можна розглядати як адекватний підхід для виключення малігнізації серед токсичних аденом. **Ключові слова:** щитоподібна залоза; вузли щитоподібної залози; токсична аденома; рак щитоподібної залози; тиреотоксикоз; цитологічні дослідження

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Булдігіна Юлія Валеріївна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ загальної ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com

For correspondence: Yuliya Buldygina, MD, DSc, PhD, Leading Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, 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: Yuliya.buldygina@icloud.com

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

Вступ

Вважається, що рак щитоподібної залози (ЩЗ), який проявляється у вигляді автономно функціонуючого вузла — токсичної аденоми (ТА), трапляється доволі рідко і становить близько 3 % [1, 2]. Це призвело до рекомендацій кількома настановчими групами не виконувати тонкогolkову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) при таких ураженнях, незалежно від їх розміру [3, 4].

Так, сучасні настанови щодо диференціальної діагностики та лікування вузлів ЩЗ рекомендують клінічну оцінку та вимірювання рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці і в пацієнтів із низьким рівнем ТТГ та виконувати скінтиграфію ЩЗ з подальшою стратифікацією ризику злоякісності лише для нетоксичних вузлів [5, 6].

Однак деякі дослідження показали, що поширеність раку ЩЗ у контексті гіперфункції ЩЗ низька, але не є незначною. Це підкреслює необхідність подальших досліджень ризику злоякісності гіперфункціонуючих тиреоїдних вузлів [7, 8]. Так, метааналіз 76 обсерваційних досліджень, що порівнюють рівень злоякісності гіперфункціонуючих вузлів з нетоксичними вузлами ЩЗ, продемонстрував знижений рівень злоякісності таких вузлів. При цьому показник не був таким низьким, як очікувалося раніше [9]. Результати цього огляду спонукали поставити під сумнів значно поширену рекомендацію уникати після проведення скінтиграфії подальшої оцінки гіперфункціонуючих вузлів. До цього існувала думка, що такі вузли мають значно нижчий рівень злоякісності, аніж нетоксичні. Низка досліджень наводить доволі високу частоту злоякісних новоутворень у гіперфункціонуючих вузлах, яка перебуває в межах від 10 до 34 % [10–12].

Щодо передопераційної діагностики злоякісності ТА, деякі автори вказують на низьку діагностичну ефективність цитологічного дослідження [11]. Підсумовуючи дані літератури, слід зазначити, що питання злоякісності токсичних аденом та пошуку діагностичних маркерів малігнізації є актуальним і потребує подальшого вивчення.

Метою дослідження було вивчення цитоморфологічної структури автономно функціонуючих вузлів ЩЗ та вивчення поширеності раку в цій групі на основі ретроспективного аналізу лабораторних, інструментальних і морфологічних досліджень.

Матеріали та методи

У дослідження залучені 188 пацієнтів з ТА, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) протягом 2010–2019 років. За допомогою медичної інформаційної системи TerDep [13] з клінічної бази даних ІЕОР відібрано пацієнтів з ТА, яких було прооперовано у відділі хірургії ендокринних залоз. Виконання означеного дослідження узгоджено з біоетичним комітетом ІЕОР (дозвіл від 12.04.2019 за № 28/1-КЕ).

Критерієм включення в групу дослідження був підтверджений діагноз «токсична аденома або вузловий/багатовузловий зоб з тиреотоксикозом» за ре-

зультатами клінічних, лабораторних, інструментальних (скінтиграфія ЩЗ з I^{131}), морфологічних методів обстеження. Критерієм виключення була відсутність тиреотоксикозу та накопичення радіоактивного йоду при скінтиграфії ЩЗ з I^{131} .

Гормональні дослідження виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas 411 фірми Roshe Diagnostics GmbH (Німеччина). Визначали вміст ТТГ, вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), загальних/стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ). Референтні значення для ТТГ становили 0,27–4,20 мкМО/мл, для vT_4 — 0,93–1,71 нг/дл, для vT_3 — 2,02–4,43 пг/мл. Референтні значення для АТ рТТГ становили: для позитивного результату АТ рТТГ > 1,75 МО/л, для негативного — < 1,75 МО/мл.

Для вивчення структурного стану ЩЗ досліджувались: результати ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, цитологічні, імуноцитохімічні та морфологічні характеристики ТА. У хворих з вузловим/багатовузловим зобом оцінено розміри вузлових утворень, проаналізовано дані цитологічного та імуноцитохімічного досліджень. Здійснено вивчення поширеності раку ЩЗ серед пацієнтів з ТА на основі гістологічних висновків.

Протоколи УЗД проаналізовані у 149 пацієнтів з даною когорти. УЗД усіх хворих виконували на ультразвукових апаратах TOSHIBA SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» (Японія) із електронними лінійними датчиками частотою 9–12 МГц та довжиною скануючої поверхні 6 см.

ТАПБ з подальшим цитологічним дослідженням було проведено 121 пацієнту. Пунктати фіксували метанолом упродовж п'яти хвилин і забарвлювали впродовж 30 хвилин за методом Романовського. Результати цитологічного дослідження оцінювали на основі Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2017 р. (BSRTC) з чіткою систематизацією цитологічних висновків і певним клініко-діагностичним алгоритмом ведення хворих за кожним із них [14].

Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом та забарвлених за Романовським, використовуючи метод відновлення активності антигенних детермінант [15]. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод з використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (ТРО-47, DakoCytomation, Данія, розведення 1 : 50) та тиреоглобуліну (DAK-Tg6, Dako, Данія, 1 : 100). Як вторинні використовували антитіла проти g-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel із використанням методів варіаційної статистики.

Результати

Групу хворих становили 188 пацієнтів з ТА ЩЗ, серед яких було 156 (83 %) жінок і 32 (17 %) чоловіки, середній вік дорівнював $53,90 \pm 1,2$ року.

Результати лабораторного обстеження на момент встановлення діагнозу ТА: ТТГ — $0,02 \pm 0,001$ мкМО/мл, вТ₄ — $3,71 \pm 0,52$ нг/дл, вТ₃ — $6,02 \pm 1,08$ пг/мл, АТ рТТГ — $0,24 \pm 0,01$ МО/мл.

УЗД та ТАПБ з подальшим цитологічним дослідженням пунктатів є основними методами передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ. Нами проаналізовано протоколи УЗД у 149 пацієнтів з обстеженої когорти. Сонографічні ознаки (гіпоехогенність, посилення васкуляризації, наявність мікрокальцинатів, нерівні контури) допомагають у діагностиці злоякісних утворень ЩЗ.

За даними УЗД встановлено, що розміри ТА перебували в межах від 1,1 до 8,6 см. Середній розмір ТА становив $4,30 \pm 0,09$ см. У 80/149 пацієнтів (42,6 %) аденома була розташована в правій частці ЩЗ, 64/149 пацієнтів (34,0 %) мали аденому в лівій частці, у 5/149 пацієнтів (23,4 %) аденома була розташована в перешийку. Ехографічні ознаки васкуляризації вузлів були зафіксовані у 36 % пацієнтів (36/149). Мікрокальцинати спостерігались у 14/149 пацієнтів (9,4 %). В усіх випадках вузли мали правильну форму, в 125/149 (83,9 %) — чіткий контур, в 24/149 (16,1 %) — нерівний контур. У 100/149 випадків (67,1 %) вузли були описані як ізоехогенні, в 49/149 (32,9 %) відзначалася помірно знижена ехогенність вузлів.

Щодо ехографічних особливостей трьох хворих на рак ЩЗ, у двох з них була виявлена васкуляризація, знижена ехогенність та нерівний контур вузла (табл. 1).

ТАПБ було проведено 121 пацієнту. Аналіз результатів цитологічного дослідження показав, що 107/121 пацієнтів (88,5 %) мали цитологічний висновок, який відповідав Bethesda II (вузловий зоб або аденоматозні вузли).

В 11/121 (9,1 %) пацієнтів цитологічний висновок відповідав Bethesda IV (фолікулярні неоплазії), в 1 (0,8 %) — Bethesda III (утворення з ознаками атипії епітелію), в 1 (0,8 %) — Bethesda V. Ще в 1 пацієнта (0,8 %) був неінформативний цитологічний висновок (табл. 2, рис. 1, 2).

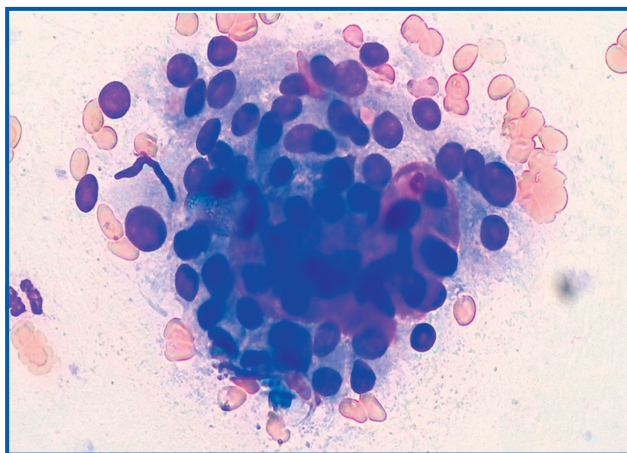


Рисунок 1. Цитологічна картина пунктату фолікулярної неоплазії, яка гістологічно виявилась фолікулярною карциномою. Забарвлення за Романовським, $\times 400$

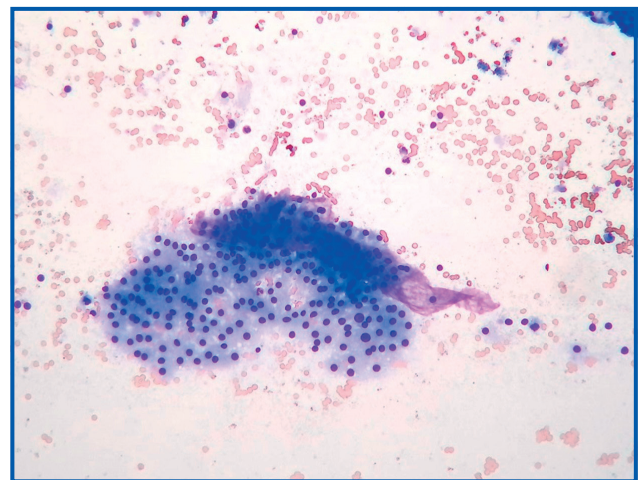


Рисунок 2. Цитограма пунктату вузлового зоба, що відповідає Bethesda II. Забарвлення за Романовським, $\times 200$

Таблиця 1. Ехографічні характеристики токсичних аденом ($n = 149$)

Ультразвукові характеристики	Кількість випадків, n (%)
Чіткі межі, рівний контур	125 (83,9)
Нерівний контур	24 (16,1)
Ізоехогенність	100 (67,1)
Гіпоехогенність	49 (32,9)
Гіперехогенність	0
Мікрокальцинати	14 (9,4)
Гіперехогенні включення	0
Васкуляризація	53 (36)

Таблиця 2. Результати цитологічного дослідження вогнищевих утворень ЩЗ за BSRTC

Тип за BSRTC	Кількість, n	%
I	1	0,8
II	107	88,5
III	1	0,8
IV	11	9,1
V	1	0,8
Усього	121	100

Імуноцитохімічно в усіх випадках ТА була визначена висока експресія тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, антигенів, які беруть активну участь у синтезі тиреоїдних гормонів, що відображає високу функціональну активність утворень (рис. 3).

Частота виявлення раку ЩЗ серед загальної кількості пацієнтів з ТА становила 3/188 пацієнти (1,6 %). Детальний аналіз цих випадків продемонстрував, що 1 з цих пацієнтів мав неінвазивну інкапсульовану папілярну карциному з оксифільно-клітинними змінами (цитологічно в цьому випадку встановлена фоліку-

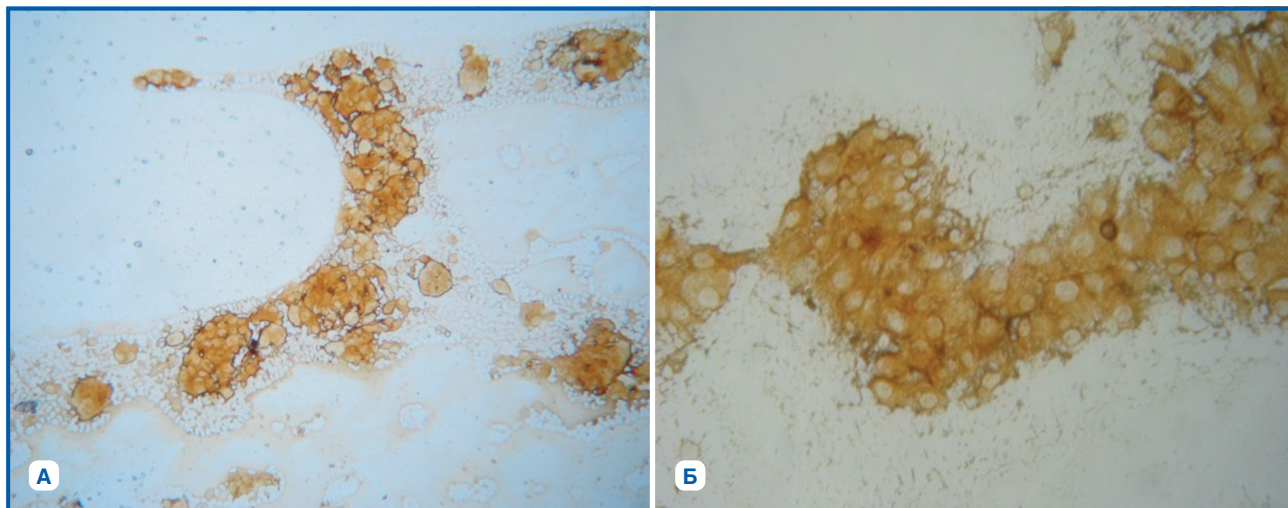


Рисунок 3. Імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну (А) та тиреоїдної пероксидази (Б) в пунктатах токсичної аденоми ЩЗ

лярна неоплазія з оксифільно-клітинною метаплазією (Bethesda IV), 1 — фолікулярну карциному і 1 — пухлину з неясним потенціалом малігнізації (цитологічно в цих випадках виявлені аденоматозні вузли (Bethesda II)).

Обговорення

У всіх випадках раку ЩЗ, які становили 1,6 %, цитологічно не був підтверджений діагноз. Поясненням може бути великий розмір цих вузлів (від 30 до 66 мм), що може бути причиною відсутності цитологічних ознак карциноми ЩЗ в пунктатах, а також наявність добре диференційованих варіантів карцином, коли можуть бути відсутні цитологічні ознаки малігнізації.

У попередніх дослідженнях [16] ми розглядали проблему цитологічної гіподіагностики у випадках гіперфункціонуючих вузлів ЩЗ. Так, було показано, що хибно-негативний результат був отриманий при хворобі Грейвса статистично вірогідно частіше, ніж за її відсутності. Наявність хвороби Грейвса значно ускладнює цитологічну діагностику карцином ЩЗ, підвищуючи кількість хибно-негативних результатів майже в 6 разів [16].

Гістологічний діагноз встановлюється на основі ознак інвазії в капсулу та судини. Водночас цитологічний діагноз формується лише на основі спостереження окремих пластів і груп клітин [17, 18]. При цьому велике значення мають структура ядра, архітектура пластів. Відомо, що ці характеристики практично не відрізняються у високодиференційованих папілярних карцином і фолікулярних карцином та аденом [19, 20].

Аналіз літератури демонструє, що рак ЩЗ виявляють з частотою від 0 до 12,5 % гіперфункціонуючих вузлів [21, 22].

За даними настанови 2009 року [23], гіперфункціонуючі вузли практично не бувають злоякісними, тому експерти не бачать необхідності в проведенні ТАПБ [24]. За даними С. Carpellini et al., гіперфункціонуючі вузли ЩЗ рідко бувають злоякісними, описано лише декілька випадків злоякісності серед токсичних аденом (1,4 %) [25]. Відсоток злоякісних вузлів серед ТА в нашому дослідженні (1,6 %) приблизно збігається з цими даними.

Складність цитологічної діагностики новоутворень ЩЗ при гіперфункціонуючих вузлах можна частково подолати проведенням більшої кількості пункцій різних ділянок вузла, особливо якщо він має великий розмір.

Висновки

За даними УЗД, розміри токсичної аденоми перебували в межах від 1,1 до 8,6 см, середній розмір становив $4,30 \pm 0,09$ см.

Частота виявлення раку ЩЗ серед загальної кількості пацієнтів з ТА становила 1,6 %. Наявність гіперфункціонуючих ТА ЩЗ не може повністю виключити наявність малігнізації.

Комплексні ультразвукові дослідження з проведенням ТАПБ з різних ділянок вузлів можуть бути адекватним підходом для виключення малігнізації серед токсичних аденом.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано в рамках НДР № 545, номер держреєстрації: 0123U100762 «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу».

Внесок авторів. Булдигіна Ю.В. — аналіз літератури, ідея, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Зелінська Г.В. — аналіз літератури, концепція та дизайн дослідження, проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Тарашенко Ю.М. — аналіз літератури, збір та аналіз даних, концепція та дизайн дослідження, написання статті; Шляхтич С.Л. — аналіз літератури, збір та аналіз даних, написання статті; Кефелі-Яновська О.І. — аналіз літератури, дизайн дослідження, написання статті; Уліщенко В.В. — аналіз літератури, дизайн дослідження, редагування статті.

Список літератури

1. Tam AA, Ozdemir D, Alkan A, Yazicioglu O, Yildirim N, Kilicyazgan A, et al. Toxic nodular goiter and thyroid cancer: Is hyperthyroidism protective against thyroid cancer? *Surgery*. 2019 Sep;166(3):356-361. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.012. Epub 2019 May 16. PMID: 31104806.
2. Folkestad L, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Brix TH, Hegedüs L. Graves' Disease and Toxic Nodular Goiter, Aggravated by Duration of Hyperthyroidism, Are Associated with Alzheimer's and Vascular Dementia: A Registry-Based Long-Term Follow-Up of Two Large Cohorts. *Thyroid*. 2020 May;30(5):672-680. doi: 10.1089/thy.2019.0672. Epub 2020 Mar 3. PMID: 31984866.
3. Cao C, Jasim S, Cherian A, Nassar A, Chindris AM, Rivas AM, et al. Patient Discomfort in Relation to Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration (FNA) Performed with or without Parenteral and/or Topical Anesthetic. *Endocr Pract*. 2020 Dec;26(12):1497-1504. doi: 10.4158/EP-2020-0403. PMID: 33471742.
4. Moreno-Reyes R, Kyriaki A, Lytrivi M, Bourmorck C, Chami R, Corvilain B. Is there still a role for thyroid scintigraphy in the workup of a thyroid nodule in the era of fine needle aspiration cytology and molecular testing? *F1000Res*. 2016 Apr 27;5:F1000 Faculty Rev-763. doi: 10.12688/f1000research.7880.1. PMID: 27158470; PMCID: PMC4850874.
5. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017 Feb;96:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.002. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28041586.
6. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al.; ACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 Update. *Endocr Pract*. 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
7. Zanella E, Rulli F, Muzi M, Sianesi M, Danese D, Sciacchitano S, Pontecorvi A. Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroid patients treated by surgery. *World J Surg*. 1998 May;22(5):473-7; discussion 477-8. doi: 10.1007/s002689900419.
8. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res*. 2013 May 4;6(1):7. doi: 10.1186/1756-6614-6-7.
9. Lau LW, Ghaznavi S, Frolkis AD, Stephenson A, Robertson HL, Rabi DM, Paschke R. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. *Thyroid Res*. 2021 Feb 25;14(1):3. doi: 10.1186/s13044-021-00094-1.
10. Mon SY, Riedlinger G, Abbott CE, Seethala R, Otori NP, Nikiforova MN, et al. Cancer risk and clinicopathological characteristics of thyroid nodules harboring thyroid-stimulating hormone receptor gene mutations. *Diagn Cytopathol*. 2018 May;46(5):369-377. doi: 10.1002/dc.23915.
11. Baser H, Topaloglu O, Bilginer MC, Ulusoy S, Kilicarslan A, Ozdemir E, et al. Are cytologic and histopathologic features of hot thyroid nodules different from cold thyroid nodules? *Diagn Cytopathol*. 2019 Sep;47(9):898-903. doi: 10.1002/dc.24251.
12. Dirikoç A, Fakı S, Başer H, Özdemir D, Aydın C, Ersoy R, et al. Thyroid malignancy risk in different clinical thyroid diseases. *Turk J Med Sci*. 2017 Nov 13;47(5):1509-1519. doi: 10.3906/sag-1611-67.
13. Bolgov MYu. *Healthcare Automation: TherDep5 User Guide*. Kyiv: Kupriyanov Publishing House, 2006. 464 p. (in Ukrainian).
14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500. PMID: 29091573.
15. Zelinskaya A. Immunocytochemical characteristics of thyrocytes in radioiodine refractory metastases of papillary thyroid cancer. *Experimental Oncology*. 2023;41(4):342-345. https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-4.13705.
16. Buldygina YuV, Zelinskaya GH, Shlyakhtich SL, Tarashchenko YuM. Ultra-sound and cytological characteristics of the thyroid nodules in Graves' disease. *Endokrynologia*. 2020;25(2):101-109. https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-2.101. (in Ukrainian).
17. Anderson TJ, Atalay MK, Grand DJ, Baird GL, Cronan JJ, Beland MD. Management of nodules with initially nondiagnostic results of thyroid fine-needle aspiration: can we avoid repeat biopsy? *Radiology*. 2014 Sep;272(3):777-84. doi: 10.1148/radiol.14132134.
18. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Yokoyama K, Noguchi M, Hashimoto T, et al. Autonomously functioning (hot) nodule of the thyroid gland. A clinical and histopathologic study of 17 cases. *Am J Clin Pathol*. 1994 Jan;101(1):29-35. doi: 10.1093/ajcp/101.1.29.
19. Harach HR, Sánchez SS, Williams ED. Pathology of the autonomously functioning (hot) thyroid nodule. *Ann Diagn Pathol*. 2002 Feb;6(1):10-9. doi: 10.1053/adpa.2002.30605.
20. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res*. 2013 May 4;6(1):7. doi: 10.1186/1756-6614-6-7.
21. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, Nookala R, Broome JT, Sippel RS, et al. Toxic nodular goiter and cancer: a compelling case for thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Apr;20(4):1336-40. doi: 10.1245/s10434-012-2725-4.
22. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, De Toma G, Celi M, Izzo L, Cavallaro A. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res*. 2003;60(2):79-83. doi: 10.1159/000071875.
23. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Jun;20(6):674-5. PMID: 19860577.
24. Nasr I, Nagy A, Ali I, Elsebaaie A. Value of fine needle aspiration biopsy in toxic thyroid adenoma. *Egyptian J Nucl Med*. 2018;17(2):48-63. DOI: 10.21608/egyjn.2018.46232.
25. Cappelli C, Braga M, De Martino E, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today*. 2006;36(2):125-30. doi: 10.1007/s00595-005-3115-3.

Отримано/Received 02.04.2024

Рецензовано/Revised 11.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 17.06.2024 ■

Information about authors

Yuliya Buldygina, MD, DSc, PhD, Leading Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-9219-2737>

Hanna Zelinska, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Laboratory of Ultrasound and Functional Diagnostics, Consultative and Diagnostic Department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4320-6901>

Yuriy Tarashchenko, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Endocrine Gland Surgery, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4787-359X>

Serhiy Shlyakhtych, PhD in Medicine, Head of the Department of Endocrine Surgery, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 3", Kyiv, Ukraine; e-mail: shlyakhtychserg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7784-8320>

Olena Kefeli-Yanovska, PhD in Medicine, Senior Tutor, Academic Center of Continuous Professional Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nnc.npo@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1326-2424>

Violetta Ulishchenko, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Academic Center of Continuous Professional Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nnc.npo@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1072-7735>

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

Information about funding. The work was carried out within the framework of the State Register No. 545 N: 0123U100762 "Improvement of diagnosis, treatment, pre- and postoperative tactics of management of combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions".

Authors' contribution. Yu.V. Buldygina — literature analysis, idea, concept and research design, data collection, analysis and interpretation of the obtained results, writing the article; G.V. Zelinska — literature analysis, research concept and design, conducting cytological and immunocytochemical studies, analysis and interpretation of the obtained results, writing the article; Yu.M. Tarashchenko — literature review, data collection and analysis, research concept and design, article writing; S.L. Shlyakhtych — literature analysis, data collection and analysis, article writing; O.I. Kefeli-Yanovska — literature analysis, research design, article writing; V.V. Ulishchenko — literature analysis, research design, article editing.

Yu.V. Buldygina¹, H.V. Zelinska¹, Yu.M. Tarashchenko¹, S.L. Shlyakhtych², O.I. Kefeli-Yanovska³, V.V. Ulishchenko³

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 3", Kyiv, Ukraine

³ Academic Center of Continuous Professional Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Questions about a risk of malignancy of toxic adenomas and the problems of their preoperative diagnosis

Abstract. Background. The purpose was to study the cytomorphological structure of autonomously functioning thyroid nodules and the prevalence of cancer in this group based on a retrospective analysis of laboratory, instrumental and morphological data. **Materials and methods.** Patients with toxic adenoma (TA) were included in the study, who were treated in the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (IEM) in 2010–2019. With the help of the medical information system TerDep from the clinical database of the IEM, patients with TA were selected who were operated at the Department of Endocrine Surgery in this period. There were 188 patients with thyroid TA, 156 (83 %) women and 32 (17 %) men. Their average age was 53.9 ± 1.2 years. To study the structural state of the thyroid, the results of ultrasound examination were analyzed, as well as cytological, immunocytochemical and morphological characteristics of TA. In patients with nodular/multinodular goiter, the size of formations was assessed, the data of cytological and immunocytochemical studies were analyzed. The prevalence of thyroid cancer among patients with TA was evaluated based on histological findings. **Results.** According to the ultrasound data, the sizes of TA ranged from 1.1 to 8.6 cm, with an average of 4.30 ± 0.09 cm. Echographic signs of nodular vascularization were recorded in 36 % of patients. Microcalcifications were observed in 9.4 % of cases. In all cases, the nodules had the correct shape, in 83.9 % — a clear contour, in 16.1 % — not clear contour.

In 67.1 % of patients, the nodules were described as isoechogenic, in 32.9 %, a moderately reduced echogenicity of the nodules was noted. Fine needle aspiration biopsy with cytological examination was performed in 121 patients. In 88.5 % of cases, a cytological conclusion corresponded to Bethesda II (nodular goiter or adenomatous nodules), in 9.1 % — to Bethesda IV (follicular neoplasia), in 0.8 % — to Bethesda III (signs of epithelial atypia), in 0.8 % — to suspicion of malignancy (Bethesda V), and 0.8 % of patients had an uninformative cytological conclusion (Bethesda I). The frequency of detecting thyroid cancer among the total number of patients with TA was 3/188 (1.6 %). A detailed analysis of these cases showed that one patient had noninvasive encapsulated papillary carcinoma with oxyphil cell changes (cytological conclusion of follicular neoplasia with oxyphil cell metaplasia (Bethesda IV)), one had follicular carcinoma, and one had a tumor with uncertain malignant potential (cytological conclusion of adenomatous nodules (Bethesda II)). **Conclusions.** The sizes of the toxic adenoma ranged from 1.1 to 8.6 cm. The frequency of thyroid cancer among the total number of patients with TA was 1.6 %. The presence of hyperfunctioning thyroid TA cannot completely exclude the presence of malignancy. Complex ultrasounds studies with fine needle aspiration biopsy from different areas of nodules can be an adequate approach to rule out malignancy among toxic adenomas.

Keywords: thyroid gland; thyroid nodules; toxic adenoma; thyroid cancer; thyrotoxicosis; cytological studies

Медичні інформаційні пошукові системи в менеджменті цукрового діабету

Резюме. Актуальність. Використання інформаційних пошукових систем дозволяє науковцям глибше ознайомитися з вірогідною інформацією та досконало вивчити наукове питання перед початком власних досліджень. Пошук медичної інформації стає все більш важливим як спосіб підтримки прийняття рішень, поліпшення доступу до знань та інформації для лікарів та інших спеціалістів у цій галузі. Система використовує різні алгоритми та методи пошуку для надання точних і вичерпних результатів лікарям і науковцям.

Мета дослідження: вивчити використання медичних інформаційних систем для поліпшення якості надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет. **Матеріали та методи.** Для оцінювання актуальності досліджень використано інформаційних систем у наукометричній базі SCOPUS було сформульовано аналітичний запит: ALL ("Diabetes") AND (ALL ("Constant monitoring of glucose") OR ALL ("Coefficient of variability of glucose") OR ALL ("Time in the given target range") OR ALL ("Time above range") OR ALL ("Time below range") OR ALL ("Insulin pump")). За пошуковим запитом за цією темою знайдено 17 532 наукових праці з 1974 до 2023 року.

Результати. Найбільша кількість літературних джерел за досліджуваною тематикою припадає на 2014–2023 роки. За цей період було опубліковано 10 531 працю. У 2014 році було опубліковано 728, а в 2023 році — 1499 праць, що підтверджує невідоме зростання актуальності й інтересу до вдосконалення медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом в усьому світі. Статистика свідчить про невідоме щорічне зростання числа пацієнтів із цукровим діабетом, тому пошук ефективних методів контролю і лікування цієї нозології є надзвичайно актуальним. **Висновки.** Упровадження медичних інформаційних систем у діабетологію має значний потенціал і може суттєво покращити контроль та управління захворюванням, підвищити не лише тривалість, але і якість життя пацієнтів та оптимізувати роботу медичного персоналу.

Ключові слова: цукровий діабет; лікування; медичні інформаційні пошукові системи

Вступ

Використання інформаційних пошукових систем дозволяє науковцям глибше ознайомитися з вірогідною інформацією та досконало вивчити наукове питання перед початком власних досліджень [1]. Перед науковцями стоять завдання щодо проведення якісних досліджень, які неможливо здійснити без всебічного аналізу й вивчення наукового питання. Проведення аналітичного огляду літератури можна спростити шляхом використання різноманітних пошукових систем як одного з найважливіших інструментів для науковців-медиків [2].

Пошук медичної інформації стає все більш важливим як спосіб підтримки прийняття рішень, поліпшення доступу до знань та інформації для лікарів та інших спеціалістів у цій галузі [3]. Система використовує різні

алгоритми та методи пошуку для надання точних і вичерпних результатів лікарям і науковцям [4]. Системи пошуку медичної інформації особливо корисні для постачальників медичних послуг, які повинні бути в курсі останніх медичних досліджень, рекомендацій і настанов [5].

До однієї з них належить універсальна реферативна і наукометрична база даних SCOPUS. Вона пропонує низку переваг, які можуть суттєво покращити процес дослідження і підвищити якість наукових робіт. Ця база даних індексує понад 23 000 назв різних видань від понад 5000 видавництв, а також містить інструмент для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях. SCOPUS забезпечує доступ до найновіших і найбільш впливових досліджень у галузі

медицини. Ця база даних дозволяє проводити аналіз трендів у дослідженнях, здійснювати пошук наукових партнерів, оптимізувати релевантний пошук наукової літератури з досліджуваної проблематики [6].

Мета дослідження — вивчити використання медичних інформаційних систем для поліпшення якості надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Для оцінювання актуальності досліджень використання інформаційних систем у наукометричній базі SCOPUS було сформульовано аналітичний запит: ALL (“Diabetes”) AND (ALL (“Constant monitoring of glucose”) OR ALL (“Coefficient of variability of glucose”) OR ALL (“Time in the given target range”) OR ALL (“Time above range”) OR ALL (“Time below range”) OR ALL (“Insulin pump”).

За пошуковим запитом за цією темою в наукометричній базі SCOPUS знайдено 17 532 наукові праці з 1974 до 2023 року.

Результати

Відзначається прогресивне зростання числа наукових праць за останнє десятиріччя (рис. 1). За результатами пошуку в наукометричній базі SCOPUS після тривалого плато з 1974 до 1999 року спостерігаємо поступове зростання кількості наукових публікацій починаючи з 2000 року.

Це також додатково підтверджує значний науковий інтерес до досліджуваної тематики у зв’язку з прогресивним розвитком медицини і фармації, винайденням нових медикаментів, постійним удосконаленням приладів, які використовуються для моніторингування і корекції вуглеводного обміну в пацієнтів із цукровим діабетом.

Якщо в 1974 році було опубліковано лише один документ за цією тематикою, то в 1980 році — вже 13, а у 2000 році — 79. Починаючи з 2000 року спостерігаємо прогресивне зростання частоти публікацій за пошуковими словами.

Найбільша кількість літературних джерел за досліджуваною тематикою припадає на 2014–2023 роки. За цей період було опубліковано 10 531 працю (рис. 2). У 2014 році було опубліковано 728, а у 2023 році — 1499 праць, що підтверджує невпинне зростання інтересу й актуальності щодо вдосконалення медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом в усьому світі. Статистика свідчить про невпинне щорічне зростання числа пацієнтів з цукровим діабетом, тому пошук ефективних методів контролю і лікування цієї нозології є надзвичайно актуальним.

У подальшому наш аналіз був зосереджений на базі даних за останні десять років. Проаналізувавши медичні журнали, у яких були надруковані праці з моніторингування глюкози у хворих на цукровий діабет, ми обрали п’ятірку з найбільшою кількістю публікацій. Цей список очолює журнал *Diabetes Technology and Therapeutics* з кількістю публікацій 703, далі — *Journal of Diabetes Science and Technology* — 592 публікації, *Diabetes Care* — 341, *Pediatric Diabetes* — 282 і *Diabetic Medicine* — 238 публікацій. Як видно з рис. 3, *Journal of Diabetes Science and Technology* прогресивно збільшив кількість публікацій з 2021 року порівняно з 2014 роком. Якщо в 2014 році кількість робіт в цьому журналі становила 40 друкованих праць, то 2023 році — 111.

Відносно стабільні показники щодо друкованих робіт на тему постійного моніторингування рівня глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом мають журнали *Diabetes Care*, *Pediatric Diabetes*, *Diabetic Medicine*. Кількість таких праць не перевищувала 50 упродовж року почина-

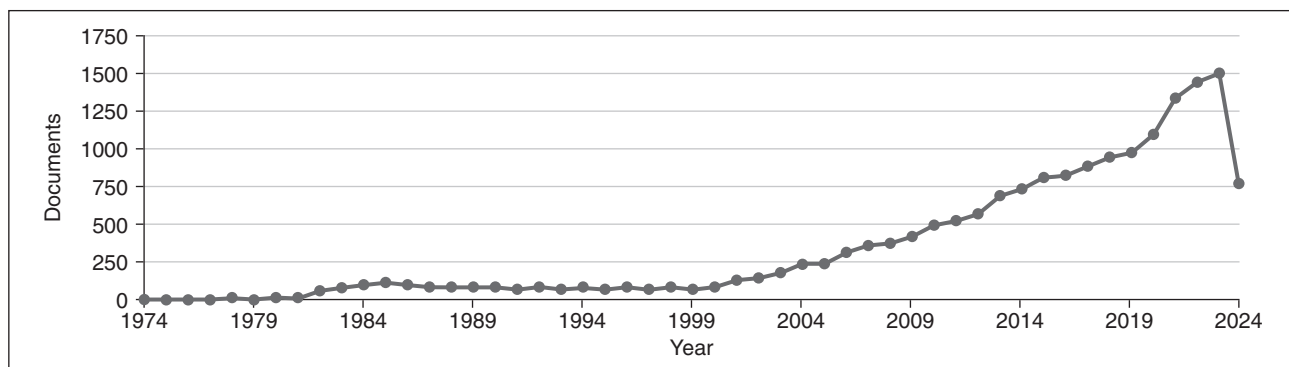


Рисунок 1. Загальна кількість друкованих праць із проблеми цукрового діабету за останні 50 років (за результатами пошуку в наукометричній базі SCOPUS)

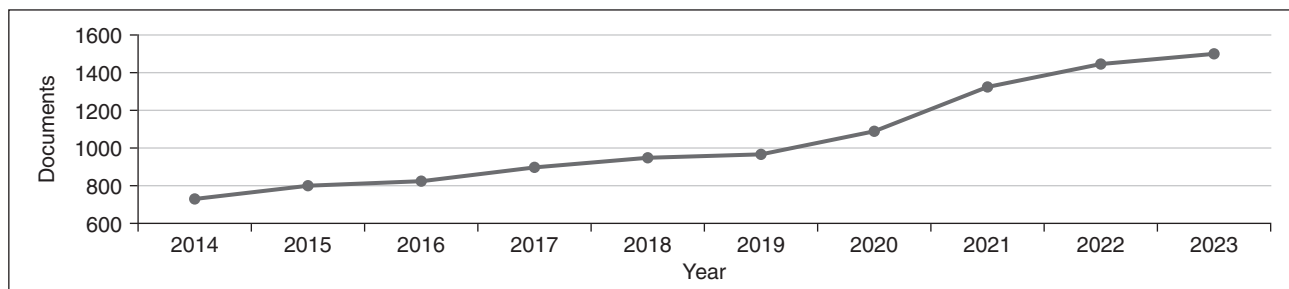


Рисунок 2. Кількість друкованих праць за результатами пошукового запиту з 2014 по 2023 рік

ючи з 2014 року. Більш високі стабільні показники при-
таманні журналу *Diabetes Technology and Therapeutics*,
де кількість праць у різні роки останнього десятиліття
становила від 55 до 80 (рис. 3).

Проаналізувавши найактивніших авторів публікацій,
вивели наступний графік з десяти лідерів (рис. 4). Домі-
нують R.W. Holl — 126 публікацій і D.M. Maahs — 121.

Найбільша кількість публікацій за даною тематикою
відзначається в США — 3672, Великій Британії — 1201,
Німеччині — 922, Китаї — 698, Італії — 672, Австралії —
551, Канаді — 549, Франції — 430, Індії — 408, Данії —
385 (рис. 5).

Серед медичних і наукових закладів, які найчасті-
ше згадуються в публікаціях, останні десять років на

передових позиціях перебуває Barbara Davis Center for
Diabetes — 324 згадки (рис. 6). University of Colorado
Anschutz Medica має 267 посилань, Universität Ulm —
209, University of Cambridge — 206, Harvard Medical
School — 193, Joslin Diabetes Center разом зі Stanford
University School of Medicine мають 177 згадок, Università
degli Studi di Padova — 175, Stanford University — 170, і
завершує десятку лідерів University of Virginia School of
Medicine — 166.

Серед друкованих наукових праць переважають до-
слідницькі статті в журналах (64,6 %), за ними йдуть
оглядові статті — 17,3 %, тези конференцій — 6,0 %,
розділи монографій — 4,3 % (рис. 7). Домінування статей
порівняно з іншими друкованими працями можна пояс-

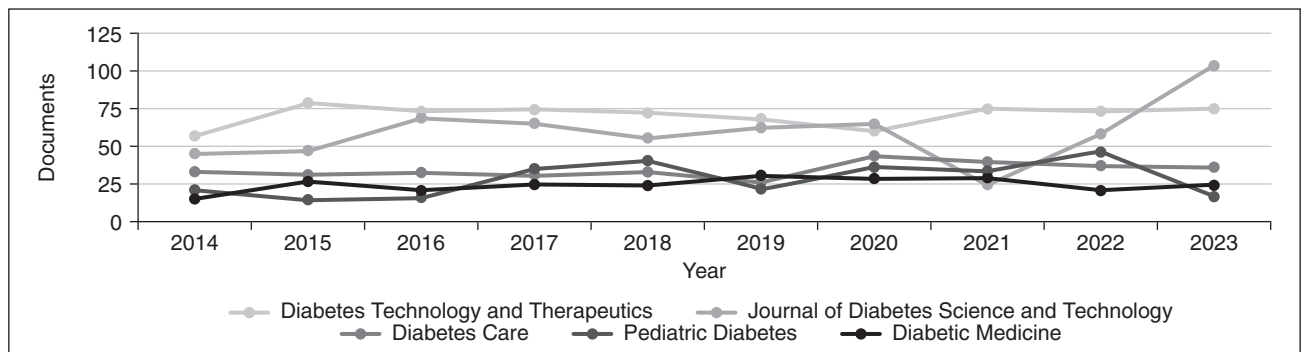


Рисунок 3. Кількість друкованих праць у топових журналах (за результатами наукометричного пошукового запиту в SCOPUS)

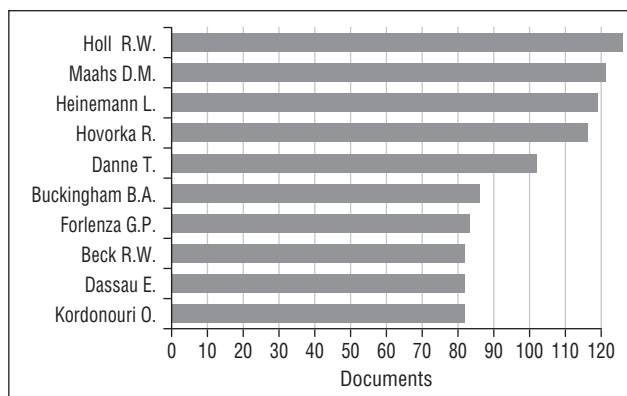


Рисунок 4. Результати пошукового запиту за авторами (в наукометричній базі SCOPUS)

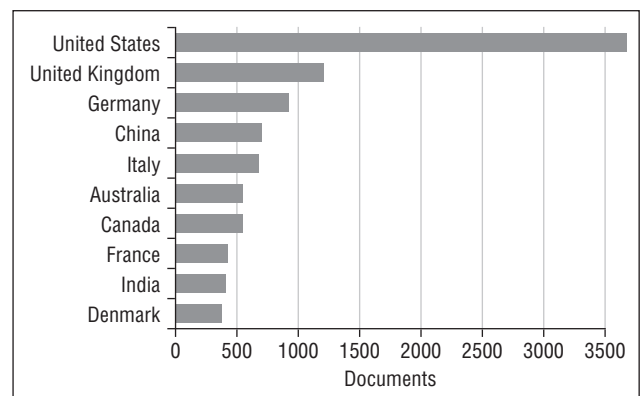
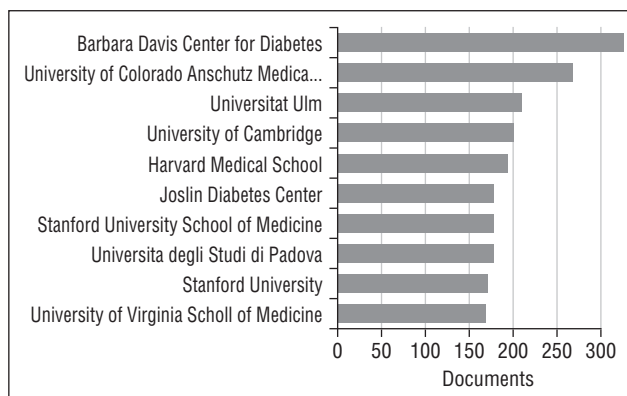
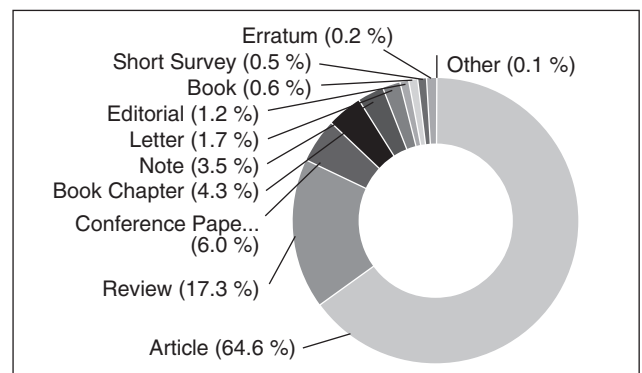


Рисунок 5. Кількість публікацій у різних країнах на тему постійного моніторингу рівня глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом (результати пошукового запиту в базі SCOPUS)



**Рисунок 6. Результати пошукового запиту в науко-
метричній базі SCOPUS стосовно наукових закладів**



**Рисунок 7. Результати пошуку в наукометричній
базі SCOPUS щодо видів публікацій**

нити тим, що саме статті є основним способом передачі нових наукових знань і відомостей про дослідження. У статтях детально описано методологію, результати і висновки досліджень, що робить їх доступними для широкого кола фахівців. Публікації в медичних журналах є важливим критерієм професійного розвитку і кар'єрного зростання не лише для науковців, але і для практичних лікарів. Фахові статті є доказом наукової активності та досягнень лікарів. Крім того, всі статті проходять ретельний процес рецензування, що забезпечує високу якість, надійність і вірогідність результатів досліджень. До того ж медичні журнали публікують відомості про останні досягнення і відкриття в медицині, а також нові методики, що дозволяє лікарям і дослідникам залишатися в курсі сучасних досягнень у своїй галузі.

Обговорення

Використання медичних інформаційних систем у діабетології має значний потенціал і створює можливість покращити якість надання медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом [7]. Медичні інформаційні системи можуть забезпечити постійний моніторинг рівня глюкози в крові, що дозволяє лікарям і пацієнтам у режимі реального часу спостерігати за станом організму й оперативно реагувати на будь-які зміни [8]. Це особливо важливо для пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують інсулінотерапію та потребують частого контролю глікемії [9].

Використання медичних інформаційних систем дозволяє в короткі терміни збирати великі обсяги даних про пацієнтів, включно з генетичною інформацією, даними про історію хвороби і спосіб життя [10]. Це сприяє розробці персоналізованих підходів до лікування, які враховують індивідуальні особливості кожного пацієнта [11].

Медичні інформаційні системи можуть автоматизувати багато рутинних процесів, таких як нагадування про прийом ліків, планування візитів до лікаря, і проводити обробку лабораторних результатів. Це знижує навантаження на медичний персонал і підвищує ефективність медичних закладів [12]. Медичні інформаційні системи сприяють поліпшенню комунікації між лікарями, пацієнтами й суміжними спеціалістами, що забезпечує більш узгоджений підхід до лікування і швидкий обмін інформацією про стан пацієнта [13].

Застосування медичних інформаційних систем дозволяє використовувати аналітичні інструменти й алгоритми штучного інтелекту для аналізу великих обсягів даних [14]. Це може допомогти в прогнозуванні мікро- і макросудинних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія чи нефропатія, запобігти інфаркту міокарда та інсульту [15, 16]. Медичні інформаційні системи можуть бути використані для навчання пацієнтів і медичного персоналу [17, 18]. Інформаційні платформи можуть надавати доступ до освітніх матеріалів, порад щодо здорового способу життя і рекомендацій щодо управління діабетом [19]. Створення груп підтримки для пацієнтів — це запорука кращого контролю захворювання [20]. Медичні інформаційні системи дозволяють організувати дистанційні консультації, що особливо актуально для пацієнтів у віддалених або сільських районах.

Висновки

Упровадження медичних інформаційних систем у діабетологію має значний потенціал і може суттєво покращити контроль та управління захворюванням, підвищити не лише тривалість, але й якість життя пацієнтів і оптимізувати роботу медичного персоналу.

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

Список літератури

1. Hersh WR, Hickam DH. How well do physicians use electronic information retrieval systems? A framework for investigation and systematic review. *JAMA*. 1998 Oct 21;280(15):1347-52. doi: 10.1001/jama.280.15.1347. PMID: 9794316.
2. Mohammadi M, Roshandel G, Ghazimirsaeid SJ, Zarinbal M, Hosseini Beheshti M, Sheikhshoei F. Scientometric Study of Research in Information Retrieval in Medical Sciences. *Med J Islam Repub Iran*. 2022 Jun 16;36:65. doi: 10.47176/mjiri.36.65. PMID: 36128279; PMCID: PMC9448488.
3. Khalifa M, Magrabi F, Gallego B. Developing a framework for evidence-based grading and assessment of predictive tools for clinical decision support. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Oct 29;19(1):207. doi: 10.1186/s12911-019-0940-7. PMID: 31664998; PMCID: PMC6820933.
4. Lialiou P, Pavlopoulou I, Mantas J. Health Professionals' Use of Online Information Retrieval Systems and Online Evidence. *Stud Health Technol Inform*. 2016;228:801-3. PMID: 27577498.
5. Russell-Rose T, Chamberlain J. Expert Search Strategies: The Information Retrieval Practices of Healthcare Information Professionals. *JMIR Med Inform*. 2017 Oct 2;5(4):e33. doi: 10.2196/medinform.7680. PMID: 28970190; PMCID: PMC5643841.
6. Sivarajkumar S, Mohammad HA, Oniani D, Roberts K, Hersh W, Liu H, He D, et al. Clinical Information Retrieval: A Literature Review. *J Healthc Inform Res*. 2024 Jan 23;8(2):313-352. doi: 10.1007/s41666-024-00159-4. PMID: 38681755; PMCID: PMC11052968.
7. Wu Y, Min H, Li M, Shi Y, Ma A, Han Y, Gan Y, Guo X, Sun X. Effect of Artificial Intelligence-based Health Education Accurately Linking System (AI-HEALS) for Type 2 diabetes self-management: protocol for a mixed-methods study. *BMC Public Health*. 2023 Jul 11;23(1):1325. doi: 10.1186/s12889-023-16066-z. PMID: 37434126; PMCID: PMC10334542.
8. Lipscombe LL, Hwee J, Webster L, Shah BR, Booth GL, Tu K. Identifying diabetes cases from administrative data: a population-based validation study. *BMC Health Serv Res*. 2018 May 2;18(1):316. doi: 10.1186/s12913-018-3148-0. PMID: 29720153; PMCID: PMC5932874.
9. Pasyechko N, Naumova L, Krytskyy T, Savchenko I. Modern methods for assessing compensation of diabetes mellitus. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(8):592-597. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1343>
10. Mourão A, Martins F, Magalhães J. Multimodal medical information retrieval with unsupervised rank fusion. *Comput Med Imaging Graph*. 2015 Jan;39:35-45. doi: 10.1016/j.compmedimag.2014.05.006. Epub 2014 May 23. PMID: 24909951.

11. Pankiv V. Gluocentric and cardiocentric approaches to achieving type 2 diabetes compensation. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(5):344-348. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1297>.
12. Wang Y, Wang L, Rastegar-Mojarad M, Moon S, Shen F, Afzal N, Liu S, et al. Clinical information extraction applications: A literature review. *J Biomed Inform*. 2018 Jan;77:34-49. doi: 10.1016/j.jbi.2017.11.011. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162496; PMCID: PMC5771858.
13. Lialiou P, Mantas J. Online information retrieval systems and health professionals. *Stud Health Technol Inform*. 2014;202:146-8. PMID: 25000037.
14. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med*. 2020 Feb 6;3:17. doi: 10.1038/s41746-020-0221-y. PMID: 32047862; PMCID: PMC7005290.
15. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Sep;18(9):525-539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35668219; PMCID: PMC9169030.
16. Saputro SA, Pattanaprteep O, Pattanateepaporn A, Karma-charya S, Thakkinstian A. Prognostic models of diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021 Nov 1;10(1):288. doi: 10.1186/s13643-021-01841-z. PMID: 34724973; PMCID: PMC8561867.
17. Houshyari AB, Bahadorani M, Tootoonchi M, Gardiner JJ, Peña RA, Adibi P. Medical education and information and communication technology. *J Educ Health Promot*. 2012;1:3. doi: 10.4103/2277-9531.94411. Epub 2012 Mar 28. PMID: 23555106; PMCID: PMC3577362.
18. Lemmetty K, Kuusela T, Saranto K, Ensio A. Education and training of health information systems — a literature review. *Stud Health Technol Inform*. 2006;122:176-80. PMID: 17102243.
19. Dehnavi Z, Ayatollahi H, Hemmat M, Abbasi R. Health Information Technology and Diabetes Management: A Review of Motivational and Inhibitory Factors. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(3):268-279. doi: 10.2174/1573399816666200719012849. PMID: 32682380.
20. Hani SB, Saleh MY. Using Real-Time, Partially Automated Interactive System to Interpret Patient's Data; Helping The Patient To Achieve Diabetic Self-Management: A Rapid Literature Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(5):e311022210519. doi: 10.2174/1573399819666221031161442. PMID: 36321235.

Отримано/Received 16.05.2024

Рецензовано/Revised 01.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.08.2024 ■

Information about authors

Taras Krytskyy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: krytskyy_ti@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

Nadiya Pasyechko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechko@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Liudmyla Naumova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: naumova@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

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

T.I. Krytskyy, N.V. Pasyechko, L.V. Naumova
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Medical information retrieval systems in diabetes management

Abstract. Background. Medical information retrieval is becoming more crucial as a way to support decision-making and improve access to knowledge and information for doctors and other specialists in the field. By the incorporation of medical domain knowledge for relevance evaluation, integrating the medical knowledge bases has the potential to enhance information retrieval performance. The system uses various search algorithms and techniques to provide accurate and comprehensive results to medical professionals and researchers. Medical information retrieval systems are particularly useful for healthcare providers who need to stay up-to-date with the latest medical research, guidelines, and treatment options. The purpose was to study the use of medical information systems to improve the quality of medical care for patients with diabetes. **Materials and methods.** To assess the relevance of research using information systems in the SCOPUS database, an analytical query was formulated: ALL (“Diabetes”) AND (ALL (“Constant monitoring of glucose”) OR ALL (“Coefficient of variability of glucose”) OR ALL (“Time

in the given target range”) OR ALL (“Time above range”) OR ALL (“Time below range”) OR ALL (“Insulin pump”). A search query on this topic found 17,532 scientific papers from 1974 to 2023. **Results.** The largest number of literary sources on the researched topic falls on 2014–2023. During this period, 10,531 works were published. In 2014, 728 papers were published, and in 2023 — 1,499 papers, which confirms the constant growth of interest and relevance in improving medical care for patients with diabetes worldwide. Since the statistics show a steady annual increase in the number of patients with diabetes, the search for effective methods of control and treatment of this nosology is extremely urgent. **Conclusions.** The implementation of medical information systems in diabetology has significant potential and can significantly improve the control and management of the disease, increase not only the duration, but also the quality of life of patients and optimize the work of medical personnel. **Keywords:** diabetes; management; medical information retrieval systems

УДК 616-07+616.379-008.64+616.36-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1423>Протас Н.М.^{1,2}, Костіцька І.О.², Белінський М.В.²¹ КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна² Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Гепатоцентричний підхід до досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу в осіб з неалкогольним стеатогепатитом

Резюме. Актуальність. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) в осіб із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) вважають коморбідною патологією із несприятливим прогнозом і важким економічним тягарем для світової системи охорони здоров'я. Незважаючи на пацієнт-орієнтовані цілі лікування, синхронну роботу мультидисциплінарної команди лікарів, значна частка пацієнтів не досягає компенсації вуглеводного обміну, що свідчить про складний багатofакторний патогенез ЦД2. Досягнення цільових глікемічних рівнів із урахуванням гепатоцентричного підходу слід вважати одним із альтернативних шляхів удосконалення алгоритму лікування пацієнтів із ЦД2 та НАСГ. **Мета дослідження:** оцінити гепатопротекторний вплив дапагліфозину на досягнення компенсації вуглеводного обміну в осіб із ЦД2 та НАСГ. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 пацієнтів із ЦД2 та НАСГ, які відповідали критеріям дослідження та залежно від цукрознижувальної терапії були розподілені на дві групи: I група (n = 30) отримувала базову медикаментозну терапію (БМТ) — метформін 2000 мг/добу, альфа-ліпоєва кислота 600 мг/добу, розувастатин 10 мг/добу у поєднанні з інсулінотерапією; II група (n = 30) застосовувала БМТ у комбінації із дапагліфозином у добовій дозі 10 мг. Усім пацієнтам проведено комплекс лабораторних обстежень із розрахунком неінвазивних біомаркерів скринінгу (система оцінки фіброзу *HEPAmet*) та вираженості фіброзу печінки (індекс фіброзу печінки-4, *FIB-4*) й клініко-інструментальну діагностику за допомогою зсувнохвильової еластографії (ЗХЕГ) печінки (*METAVIR*, кПА). Період дослідження тривав 12 тижнів. **Результати.** Через 3 місяці після початку лікування в осіб I групи спостерігалася тенденція до нормалізації показників вуглеводного обміну, тоді як рівень глікованого гемоглобіну (*HbA_{1c}*) вірогідно знизився ($\Delta -22,92\%$, $p < 0,001$) у пацієнтів II групи дослідження. Упродовж усього періоду дослідження не зареєстровано жодного епізоду гіпоглікемії та небажаного явища. Ефективність додаткового призначення дапагліфозину підтверджує гепатоцентричний підхід щодо досягнення компенсації вуглеводного обміну із нормалізацією маркерів фіброзу (*HEPAmet*: AUC 0,828 (95% CI: 0,712–0,943, $p < 0,001$); *FIB-4*: AUC 0,765 (95% CI: 0,643–0,887, $p < 0,001$)) та вірогідним зниженням показників шкали *METAVIR* (AUC 0,996 (95% CI: 0,986–1,005, $p < 0,001$)) згідно із висновками ЗХЕГ печінки. **Висновки.** Призначення дапагліфозину до БМТ ефективно впливає на показники вуглеводного обміну та активує додаткові механізми гепатопротекції у пацієнтів із ЦД2 та НАСГ. Гепатоцентричний погляд на безпечну та ефективну компенсацію ЦД2 в осіб із НАСГ обґрунтовується вчасним використанням оновленого алгоритму лікування з акцентом на інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; неалкогольний стеатогепатит; інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу; дапагліфозин

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Протас Надія Михайлівна, лікар-ендокринолог, ендокринологічне та поліклінічне відділення, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», вул. Федьковича, 91, м. Івано-Франківськ, 76008, Україна; e-mail: protas_na@ifnmu.edu.ua; тел.: +380 (66) 615-07-20; аспірант, кафедра ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна

For correspondence: Nadiia M. Protas, Endocrinologist, Endocrinology and Polyclinic Departments, Communal non-commercial enterprise "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Fedkovych st., 91, Ivano-Frankivsk, 76008, Ukraine; e-mail: protas_na@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (66) 615-07-20; PhD-student, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

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

Вступ

На сьогодні не зареєстровано спеціально схвалених фармакологічних препаратів для лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) в осіб із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), активно вивчаються різноманітні лікарські засоби, що ефективно нормалізують показники вуглеводного обміну та запобігають прогресуванню запалення, фіброзу печінки із безпечною корекцією метаболічних ускладнень [1]. Заслужує на увагу той факт, що сучасні класи антидіабетичних препаратів (інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та ін.) мають високий профіль безпеки із низьким ризиком гіпоглікемічних станів та низьку позитивних метаболічних властивостей [2]. У світі безперервно збільшується кількість синтезованих молекул іНЗКТГ-2, які схвалені керівництвом для індустрії (The Food and Drug Administration, FDA) і Європейською агенцією з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA), тоді як наразі на фармацевтичному ринку України зареєстровані тільки два представники: дапагліфлозин та емплагліфлозин. Дапагліфлозин — перший гліфлозин, що став доступним для використання в Європі та Україні і продовжує дивувати науковців, клініцистів багатограними плейотропними ефектами [3]. Треба зазначити, що іНЗКТГ-2 мають перспективи у межах гепатоцентричного підходу щодо оптимізації показників вуглеводного обміну в осіб із ЦД2 та НАСГ [4]. При удосконаленні алгоритмів лікування пацієнтів із коморбідною патологією доцільно враховувати замкнутий ланцюг подій внаслідок негативного впливу гіперглікемії на прогресування проявів НАСГ, а також зворотний зв'язок між вираженістю фіброзу печінки і декомпенсацією ЦД2 [5].

У низці наукових робіт [5, 6] встановлено, що дапагліфлозин може модифікувати метаболізм глюкози у гепатоцитах, зокрема опосередковано бере участь у реверсуванні патологічного потоку вільних жирних кислот із білої жирової тканини до інших органів. Важливим аспектом є позитивний вплив дапагліфлозину на показники композиції тіла, обумовлений втратою ваги (на 2,0–3,4 кг) у пацієнтів із ЦД2, зокрема зменшення об'єму вісцеральної жирової тканини внаслідок втрати калорій та збільшення ниркової елімінації глюкози [7]. Вражають множинні позаглікемічні метаболічні ефекти дапагліфлозину, як-от: зниження процесів тканинного запалення, посилення ліполізу, збільшення чутливості тканин до інсуліну внаслідок зменшення системної глюкозотоксичності, нормалізація вмісту тригліцеридів у сироватці крові та підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, активізація продукції адипоцитами цитокінів та збільшення проліферації β-клітин підшлункової залози [8]. Вищезазначені дані зумовлюють потребу проведення альтернативних наукових досліджень щодо удосконалення алгоритмів лікування, профілактики розвитку цирозу печінки/гепатоцелюлярної карциноми в осіб із ЦД2. На думку науковців, важливим аспектом для реальної клінічної практики є подальша імплементація результатів експериментальних, клінічних досліджень із доведеною ефективністю

й безпекою сучасних класів лікарських засобів, зокрема іНЗКТГ-2, яким прогнозують велике майбутнє не тільки у діабетології, кардіології, нефрології, а й в гастроентерології, неврології та репродуктології [9].

Мета дослідження: оцінити гепатопротекторний вплив дапагліфлозину на досягнення компенсації вуглеводного обміну в осіб із ЦД2 та НАСГ.

Матеріали та методи

Згідно з чинними етичними вимогами у дослідження було залучено 60 осіб із ЦД2 та НАСГ, більшість з яких (75,0 %) становили чоловіки (табл. 1), які отримували курс лікування на базі ендокринологічного та поліклінічного відділень КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Дослідження проводилося відповідно до основних принципів Гельсінської декларації, після підписання інформованої згоди пацієнти проходили комплексне клініко-інструментальне обстеження.

Критеріями включення у дослідження були особи віком від 18 до 80 років із ЦД2 й рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) до 10 % та верифікованим діагнозом НАСГ, які упродовж трьох попередніх місяців перебували на монотерапії метформіном у стабільній добовій дозі 2000 мг.

Діагностичними критеріями ЦД2 вважали: вміст HbA_{1c} ≥ 6,5 % (≥ 48 ммоль/моль), принаймні два значення глюкози натще ≥ 7,0 ммоль/л з інтервалом понад пів року, встановлений згідно із записами у медичній документації діагноз ЦД2 чи постійний прийом цукрознижувальних засобів.

Діагноз НАСГ встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого 06.11.2014 р. наказом № 826 Міністерства охорони здоров'я України, та настанови 01114 «Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)» (дата останнього оновлення 12.04.2015 р.) й міжнародних клінічних настанов щодо клінічної оцінки та лікування НАЖХП (Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), 2023 р.; Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL)/Європейської асоціації із вивчення ЦД (EASD)/Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), 2023 р.) [10].

За допомогою онлайн-калькуляторів розраховано ступінь ураження печінки із використанням сурогатних маркерів стеатозу й фіброзу [11]:

1. Калькулятор індексу стеатозу печінки (Hepatic Steatosis Index, HSI):

$$HSI = 8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ІМТ} + 2 \text{ (за наявного ЦД2)} + 2 \text{ (жіноча стать)}.$$

Із високою чутливістю (93,1 %) та специфічністю (93,1 %) доведено діагностичну ефективність цієї комплексної панелі діагностики НАЖХП. Якщо значення HSI < 30 — ознаки стеатогепатозу печінки відсутні, тоді як HSI > 36 підтверджує НАЖХП.

2. Калькулятор індексу фіброзу печінки-4 (Fibrosis 4 calculator, FIB-4) вважають неінвазивним біомаркером фіброзу печінки, який визначають із урахуван-

ням тільки чотирьох показників: вік пацієнта (роки), рівень печінкових трансаминаз (АЛТ, Од/л; АСТ, Од/л) та кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$). Прояви помірного фіброзу печінки (F0–F2) діагностують, якщо рівень FIB-4 < 1,45, значний фіброз (F3–F4) — індекс FIB-4 > 3,25 [12].

3. APRI — валідований тест для виявлення фіброзу печінки при НАЖХП із розрахунком співвідношення активності АСТ до верхньої межі референтної норми АСТ у сироватці крові та кількості тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$). Фіброз печінки відсутній при рівні APRI < 0,5, APRI > 1 свідчить про виражений фіброз або цироз печінки.

4. Сучасна валідована система оцінки фіброзу NERAmet: у пацієнтів із НАЖХП проводять розрахунок показника за віком, статтю, рівнем АСТ, альбуміну, тромбоцитів, наявністю ЦД, а також в осіб без ЦД — за індексом НОМА. Рівень NERAmet < 0,12 свідчить про низький ризик фіброзу; тоді як середній ризик характерний, якщо значення NERAmet 0,12–0,47, а високий — при показнику NERAmet > 0,47 [13].

Відповідно до встановленого діагностичного алгоритму із урахуванням можливого виникнення артефактів для визначення ступеня фіброзу й цирозу за шкалою METAVIR (кПа) у режимі Shear Wave Elastography (SWE) проводили зсувхвильову еластографію (ЗХЕГ) печінки за допомогою ультразвукового сканера експертного класу LOGIQ S8 (General Electric, США). Оцінку показників жорсткості печінки виконано за шкалою METAVIR (Ferraioli G. et al., 2015): F0 — відсутність фіброзу, 2,5–6,0 кПа; F1 — слабо виражений фіброз, 6,0–7,0 кПа; F2 — помірно виражений фіброз, 7,0–9,5 кПа; F3 — значно виражений фіброз, 9,5–12,5 кПа; F4 — цироз печінки, $\geq 12,5$ кПа [14].

Критерії виключення із дослідження:

- особи віком понад 80 років;
- ЦД 1-го типу;
- кетоацидоз будь-якого генезу;
- для чоловіків поточне споживання алкоголю ≥ 14 порцій/тиждень і для жінок ≥ 7 порцій/тиждень;
- гострі вірусні гепатити;
- наявність альтернативних форм захворювань печінки: хронічний вірусний гепатит, медикаментозні гепатити, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, гепатоцелюлярна карцинома, ідіопатичний гемохроматоз, хвороба Коновалова — Вільсона;
- гострі розлади мозкового кровоотоку;
- гіпертрофічна, дилатаційна та рестриктивна кардіоміопатія;
- онкологічна патологія;
- термінальні стадії хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності; захворювання крові;
- вагітність чи лактація;
- відомі наявні обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних ліків;
- недієздатність та обмежена дієздатність; алкогольна чи наркотична залежність; наявність в анамнезі баріатричної хірургії.

Пацієнти залежно від цукрознижувальної терапії були розподілені на дві групи: I група (n = 30) отримувала базову медикаментозну терапію (БМТ): метформін 2000 мг/добу, альфа-ліпоєва кислота 600 мг/добу, розувастатин 10 мг/добу у поєднанні із інсулінотерапією; пацієнтам II групи (n = 30) застосовували БМТ у комбінації із дапагліфлозином у добовій дозі 10 мг.

Досліджувані групи були порівнянні за основною патологією, її тривалістю, віковим складом, антропометричними показниками, показниками вуглеводного обміну та лабораторно-інструментальними характеристиками НАСГ й характером лікування (усі $p > 0,05$) (табл. 1).

Основними завданнями дослідження вважали вивчення гепатоцентричного підходу до досягнення вуглеводного обміну з оцінкою ефективності додаткового прийому дапагліфлозину порівняно з інсулінотерапією у пацієнтів із ЦД2 та НАСГ на тлі БМТ.

Усі пацієнти, які включені у дослідження, були обстежені на початку і через 12 тижнів терапії за стандартними протоколами із дотриманням усіх вітчизняних та міжнародних нормативних документів, що підтверджено висновком комісії з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 139/23 від 16.11.2023 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, а саме дослідження було проведене відповідно до положень Гельсінської декларації.

Аналіз даних для цього дослідження проводився за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics, версія 26.0. Показники дослідження були розділені на дві групи — якісні та кількісні. Якісні показники, як-от стать і наявність супутніх захворювань, були подані у вигляді частот і відсотків і порівнювалися між групами за допомогою χ^2 -критерію і точного критерію Фішера, де це було доречно. Кількісні показники, як-от вік і лабораторні результати, були виражені як медіана з 25–75% інтерквартильним розмахом (IQR 25–75 %). Для оцінки нормального розподілу показників використовували критерії Колмогорова — Смірнова та Шапіро — Уїлка. Застосовували критерій Манна — Уїтні. Для визначення діагностичної точності маркерів, що становлять інтерес, були побудовані криві робочої характеристики приймача (ROC) та розрахована площа під кривою (AUC). Логістичний регресійний аналіз проводився для оцінки незалежного впливу кожного показника дослідження на результат дослідження. У всіх статистичних аналізах використовувався двосторонній тест значущості, при цьому статистично значущим вважалось значення $p < 0,05$.

Аналіз даних для цього дослідження проводився за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics, версія 26.0. Показники дослідження були розділені на дві групи — якісні та кількісні. Якісні показники, як-от стать і наявність супутніх захворювань, були подані у вигляді частот і відсотків і порівнювалися між групами за допомогою χ^2 -критерію і точного критерію Фішера, де це було доречно. Кількісні показники, як-от вік і лабораторні результати, були виражені як медіана з 25–75% інтерквартильним розмахом (IQR 25–75 %). Для оцінки нормального розподілу показників використовували критерії Колмогорова — Смірнова та Шапіро — Уїлка. Застосовували критерій Манна — Уїтні. Для визначення діагностичної точності маркерів, що становлять інтерес, були побудовані криві робочої характеристики приймача (ROC) та розрахована площа під кривою (AUC). Логістичний регресійний аналіз проводився для оцінки незалежного впливу кожного показника дослідження на результат дослідження. У всіх статистичних аналізах використовувався двосторонній тест значущості, при цьому статистично значущим вважалось значення $p < 0,05$.

Результати

У табл. 2 наведено показники вуглеводного обміну у динаміці. Ступінь глікозилювання гемоглобіну на тлі запропонованих алгоритмів лікування у хворих I групи підтверджені зменшенням рівня відносного вмісту HbA_{1c} тільки на 5,68 %, тоді як у пацієнтів II групи виявлено вірогідне зниження ($\Delta -22,92$ %, $p < 0,001$) рівня HbA_{1c}. Це вказує на вищу ефективність лікувального комплексу БМТ з додаванням 10 мг/добу дапагліфлозину порівняно із поєднанням БМТ з інсулінотерапією. Схожі дані отримано за показниками ГКН та ППГ.

Таблиця 1. Базова характеристика пацієнтів з ЦД2 та НАСГ

Досліджуваний показник	I група (n = 30)	II група (n = 30)	P
Чоловіки/жінки, n (%)	22 (73,3)/8 (26,7)	23 (76,7)/7 (23,3)	0,766
Середній вік, роки	59,00 [53,00; 65,00]	59,00 [49,00; 64,00]	0,483
Тривалість ЦД2, роки	11,00 [9,00; 14,00]	13,00 [10,00; 15,00]	0,235
Антропометричні показники			
ІМТ, кг/м ²	32,01 [30,79; 33,95]	31,92 [30,30; 35,51]	0,663
ОТ, см	111,00 [108,00; 115,00]	113,50 [108,00; 118,00]	0,488
ОС, см	61,00 [59,50; 62,00]	62,00 [60,00; 63,00]	0,359
ОШ, см	41,00 [39,00; 42,50]	41,00 [39,00; 43,50]	0,512
ІВО	3,75 [2,59; 5,58]	3,69 [2,65; 5,38]	0,907
Показники вуглеводного обміну			
HbA _{1c} , %	8,00 [7,20; 8,73]	8,40 [7,50; 9,50]	0,120
Індекс НОМА	3,90 [3,10; 4,70]	3,96 [3,16; 4,80]	0,870
ГКН, ммоль/л	8,65 [7,22; 9,70]	8,90 [7,80; 9,80]	0,768
ППГ, ммоль/л	8,10 [7,50; 9,55]	9,10 [8,00; 10,10]	0,250
Глікемічний контроль, n (%)			
Добрий: HbA _{1c} 6,5–7,5 %	10 (33,3)	6 (20,0)	0,358
Помірний: HbA _{1c} 7,6–8,4 %	10 (33,3)	9 (30,0)	
Поганий: HbA _{1c} ≥ 8,5 %	10 (33,3)	15 (50,0)	
Лабораторно-інструментальні параметри НАСГ			
АСТ, Од/л	89,00 [79,80; 98,00]	91,00 [84,00; 93,20]	0,834
АЛТ, Од/л	86,00 [77,00; 96,00]	87,10 [79,10; 93,00]	0,932
Лужна фосфатаза, ммоль/л	96,00 [78,00; 113,00]	109,00 [82,00; 114,00]	0,523
Щільність печінки, кПа	10,74 [9,87; 11,04]	10,49 [9,84; 10,98]	0,290
Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR згідно із висновками ЗХЕГ, n (%)			
F0 (2,5–6,0 кПа)	0	0	0,999
F1 (6,0–7,0 кПа)	0	0	
F2 (7,0–9,5 кПа)	3 (10,0)	3 (10,0)	
F3 (9,5–12,5 кПа)	27 (90,0)	27 (90,0)	
F4 (≥ 12,5 кПа)	0	0	

Примітки: АСТ — аспаратамінотрансфераза; АЛТ — аланінамінотрансфераза; ГКН — глюкоза крові натще; ЗХЕГ — зсувнохвильова еластографія; ІВО — індекс вісцерального ожиріння; ІМТ — індекс маси тіла; ОТ — окружність талії; ОС — окружність стегон; ОШ — окружність ший; ППГ — постпрандіальна глікемія.

Таблиця 2. Динаміка окремих показників вуглеводного обміну в осіб із ЦД2 та НАСГ

Досліджуваний показник	I група (n = 30)	II група (n = 30)	P	
HbA _{1c} , %	До лікування	8,00 [7,20; 8,73]	8,40 [7,50; 9,50]	0,120
	Після лікування	7,60 [7,20; 8,12]	6,62 [6,16; 7,03]	0,006
	Δ%, p	–5,68 %, p = 0,002	–22,92 %, p < 0,001	
ГКН, ммоль/л	До лікування	8,65 [7,22; 9,70]	8,90 [7,80; 9,80]	0,768
	Після лікування	7,00 [6,70; 7,80]	6,70 [6,10; 7,40]	0,025
	Δ%, p	–14,52 %, p < 0,001	–22,93 %, p < 0,001	
ППГ, ммоль/л	До лікування	8,10 [7,50; 9,55]	9,10 [8,00; 10,10]	0,250
	Після лікування	7,89 [7,10; 8,70]	7,10 [6,50; 7,90]	0,006
	Δ%, p	–8,54 %, p = 0,042	–21,28 %, p < 0,001	
Індекс НОМА	До лікування	3,90 [3,10; 4,70]	3,96 [3,16; 4,80]	0,870
	Після лікування	3,20 [2,90; 3,60]	3,01 [2,70; 3,30]	0,249
	Δ%, p	–19,60 %, p < 0,001	–25,88 %, p < 0,001	

Через 12 тижнів курсу лікування препаратами БМТ у поєднанні із дапагліфлозином істотно знизився ступінь інсулінорезистентності (індекс НОМА) на 25,88 % ($p < 0,001$), а у пацієнтів I групи спостерігалось менш виражене зниження інсулінорезистентності, проте не було досягнуто рівня статистичної вірогідності ($p = 0,249$).

При порівнянні між групами дослідження регресійний аналіз продемонстрував, що належність до II групи пацієнтів, які на тлі БМТ отримували дапагліфлозин, асоціювалася із меншими рівнями досліджуваних лабораторно-інструментальних показників НАСГ. Зокрема, для показника FIB-4 до лікування значення OR становило 0,408 (95% CI: 0,167–0,996, $p = 0,049$), що вказує на підвищення рівня неінвазивного маркера фіброзу печінки та зростання ризику прогресування проявів НАСГ у пацієнтів з ЦД2. Після тримісячного курсу лікування дапагліфлозином (10 мг/добу) на тлі БМТ підтверджено значне зниження індексу FIB-4 (OR = 0,083, 95% CI: 0,02–0,352, $p = 0,001$), що може свідчити про гепатоцентричний підхід до нормалізації показників вуглеводного обміну. Подібним чином після лікування у II групи осіб

відповідно до висновків ЗХЕГ печінки виявлено суттєве зниження (OR = 0,002, 95% CI: 0,0–0,366, $p = 0,019$) показників шкали METAVIR, що свідчить про поліпшення еластичності печінки у пацієнтів, які отримували удосконалений терапевтичний алгоритм лікування. Інші показники, як-от APRI, HSI та HEPAmet, також мали тенденцію до зниження у групі хворих, яким до БМТ додано 10 мг/добу дапагліфлозину, але не всі зміни були статистично значимими (табл. 3).

Отримані результати дозволяють стверджувати, що оновлення алгоритму лікування із додаванням іНЗКТГ-2 до БМТ особам з ЦД2 та НАСГ сприяє ефективному поліпшенню функціонального стану печінки, зменшенню проявів фіброзу, тому дапагліфлозин слід вважати препаратом вибору із позитивними метаболічними властивостями.

На рис. 1 та 2 наведено динаміку ROC-кривих діагностичних маркерів НАСГ на тлі запропонованих алгоритмів лікування у пацієнтів із ЦД2. Аналіз ROC-кривих свідчить, що належність до I групи пацієнтів, які на тлі БМТ отримували інсулінотерапію, асоціюється із

Таблиця 3. Регресійний аналіз динаміки лабораторно-інструментальних маркерів фіброзу печінки в осіб із ЦД2 та НАСГ

Показник		Відношення шансів (OR (95% CI))	P
APRI	До лікування	0,701 (0,134–3,676)	0,674
	Після лікування	0,074 (0,001–6,438)	0,253
FIB-4	До лікування	0,408 (0,167–0,996)	0,049
	Після лікування	0,083 (0,02–0,352)	0,001
HSI	До лікування	1,045 (0,936–1,168)	0,434
	Після лікування	0,96 (0,851–1,084)	0,512
HEPAmet	До лікування	0,309 (0,025–3,76)	0,357
	Після лікування	0,01 (0,0–0,003)	< 0,001
METAVIR	До лікування	0,813 (0,393–1,681)	0,576
	Після лікування	0,002 (0,0–0,366)	0,019

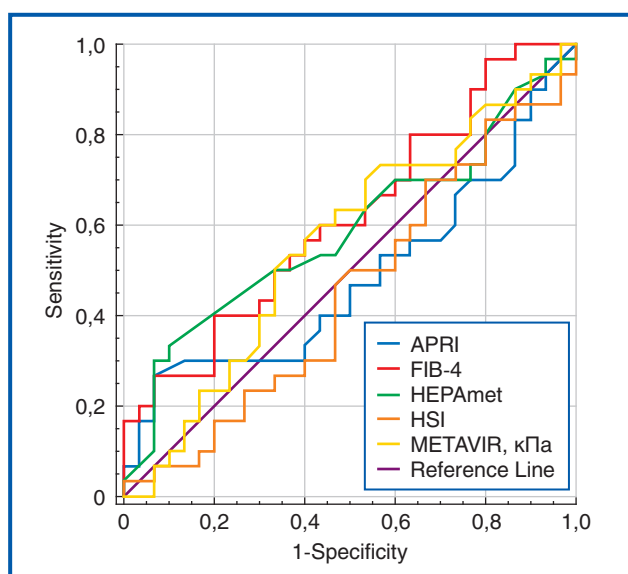


Рисунок 1. ROC-крива лабораторно-інструментальних маркерів фіброзу печінки у досліджуваних осіб до лікування

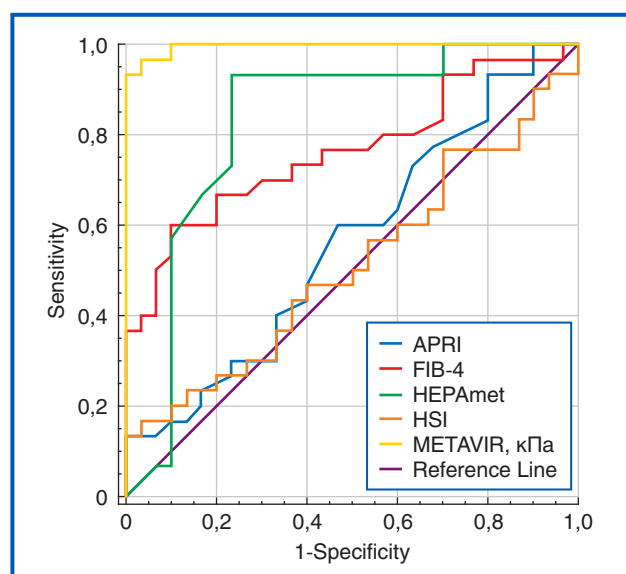


Рисунок 2. ROC-крива динаміки лабораторно-інструментальних маркерів фіброзу печінки у досліджуваних осіб після лікування

Таблиця 4. ROC-аналіз динаміки лабораторно-інструментальних маркерів фіброзу печінки в осіб із ЦД2 та НАСГ

Показник		AUC	95% CI	P
APRI	До лікування	0,482	0,332–0,633	0,817
	Після лікування	0,564	0,419–0,71	0,387
FIB-4	До лікування	0,617	0,475–0,759	0,105
	Після лікування	0,765	0,643–0,887	< 0,001
HSI	До лікування	0,451	0,304–0,598	0,51
	Після лікування	0,512	0,364–0,661	0,872
HEPAmet	До лікування	0,587	0,44–0,734	0,245
	Після лікування	0,828	0,712–0,943	< 0,001
METAVIR, кПа	До лікування	0,561	0,414–0,709	0,417
	Після лікування	0,996	0,986–1,005	< 0,001

вищими значеннями досліджуваних показників (APRI, FIB-4, HEPAmet, HSI, METAVIR) порівняно із II групою досліджуваних хворих, яким додатково призначено дапагліфлозин 10 мг/добу. Зокрема, для показника FIB-4 після лікування площа під кривою (AUC) становила 0,765 (95% CI: 0,643–0,887, $p < 0,001$), що свідчить про хорошу дискримінантну здатність щодо розрізнення груп досліджуваних осіб за рівнем цього показника. Аналогічно показник HEPAmet після лікування мав AUC 0,828 (95% CI: 0,712–0,943, $p < 0,001$), що також вказує на високу чутливість і специфічність для відмінностей між групами. Практично ідеальній дискримінації відповідають висновки ЗХЕГ печінки за шкалою METAVIR (кПа) після лікування, оскільки AUC досягла значення 0,996 (95% CI: 0,986–1,005, $p < 0,001$). Інші показники, як-от APRI та HSI, мали менш виражені відмінності, та їх AUC не були статистично значущими до та після тримісячного курсу лікування.

Отже, загалом результати ROC-аналізу (табл. 3, рис. 1 та 2) свідчать, що у пацієнтів I групи, які отримували лікувальний комплекс БМТ у поєднанні з інсулінотерапією, порівняно із досліджуваними особами II групи підтверджено асоціацію між вищими рівнями лабораторно-інструментальних маркерів НАСГ.

Таким чином, у пацієнтів з ЦД2 та НАСГ тримісячний курс комплексної терапії у поєднанні із дапагліфлозином асоціюється із гепатопротекцією та іншими прогнозмодифікуючими ефектами.

Обговорення

Згідно з принципами доказової медицини, обґрунтованими висновками багатьох клінічних досліджень, сучасних консенсусів, настанов, рекомендацій, дапагліфлозин підтвердив свою ефективність, безпеку навіть в осіб без ЦД [15, 16]. Результати нещодавніх наукових робіт свідчать, що дапагліфлозин, окрім глюкоцентричних, кардіо-, нефропротекторних властивостей, поліпшує прояви печінкової, м'язової інсулінорезистентності, має гепатопротекторні ефекти та зменшує ознаки фіброзу печінки [17].

C. Hu et al. за результатами метааналізу чотирьох рандомізованих клінічних досліджень довели ефективність дапагліфлозину щодо показників вуглеводного

обміну (глюкоза крові натще, HbA_{1c}) та вірогідне зниження рівня печінкових трансаміназ [18].

H. Tobita et al. [19] у 24-тижневому відкритому нерандомізованому дослідженні із використанням біопсії печінки в осіб із ЦД2 та НАСГ ($n = 16$) доведено позитивний ефект на метаболічні критерії курсу лікування дапагліфлозином (5 мг/добу) внаслідок зменшення вираженості проявів інсулінорезистентності, зростання вмісту адипонектину, вірогідного зниження ІМТ, відсоткового вмісту жиру в організмі ($p < 0,01$), а також суттєвого поліпшення рівня печінкових трансаміназ, колагену IV, феритину.

При порівнянні різних шести молекул іНЗКТГ-2 (дапа-, кана-, емп-, іпра-, тофо-, люзоєгліфлозин) з'ясовано цікавий факт, що тільки титрування дози дапагліфлозину сприяє вірогідному зниженню маси тіла при досягненні нормоглікемії внаслідок тривалої, безпечної втрати калорій [20]. Домінування цих патогенетичних теорій потребує подальшого вивчення додаткових плейотропних метаболічних властивостей іНЗКТГ-2 щодо функціонального стану печінки в осіб із НАСГ. На сьогодні відсутня достатня доказова база щодо гепатоцентричного підходу у нормалізації показників вуглеводного обміну, не з'ясовані ефективність, безпека одночасного застосування метформіну і дапагліфлозину у пацієнтів із ЦД2 та НАСГ [21].

Висновки

Згідно з теорією шансів імовірність усунення прогресування ознак фіброзу печінки (FIB-4, HEPAmet, METAVIR) в осіб з ЦД2 та НАСГ внаслідок застосування БМТ у комбінації із дапагліфлозином порівняно з курсом БМТ у поєднанні з інсулінотерапією становить для FIB-4: OR 0,083 (95% CI: 0,02–0,352, $p < 0,001$); HEPAmet: OR 0,0 (95% CI: 0,0–0,003, $p < 0,001$); METAVIR: OR 0,002 (95% CI: 0,0–0,366, $p = 0,019$).

Ефективність додаткового призначення дапагліфлозину підтверджує гепатоцентричний підхід щодо досягнення компенсації вуглеводного обміну із нормалізацією маркерів фіброзу (HEPAmet: AUC 0,828 (95% CI: 0,712–0,943, $p < 0,001$); FIB-4: AUC 0,765 (95% CI: 0,643–0,887, $p < 0,001$)) та вірогідним зниженням показників шкали METAVIR (AUC 0,996 (95% CI: 0,986–1,005, $p < 0,001$)) згідно з висновками ЗХЕГ печінки.

Проведене дослідження свідчить про ефективну гепатопротекцію й досягнення компенсації ЦД2 в осіб із НАСГ при комплексному 12-тижневому лікуванні препаратами БМТ (метформін 2000 мг/добу; альфа-ліпоева кислота 600 мг/добу; розувастатин 10 мг/добу) у поєднанні із дапагліфлозином (10 мг/добу).

Без сумніву, отримані результати дослідження розширюють клінічні перспективи вчасного додавання іНЗКТГ-2, зокрема дапагліфлозину, до алгоритму лікування з метою безпечної нормалізації показників вуглеводного обміну та з урахуванням гепатопротекторних механізмів прогнозомодифікуючої терапії в осіб із НАСГ. Подальші дослідження у цьому напрямі матимуть важливе значення у клінічній практиці як при консультуванні пацієнтів з високим ризиком НАСГ, так і при індивідуалізації цільових показників глікемії.

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

Інформація про фінансування. Робота є складовою частиною НДР Івано-Франківського національного медичного університету; номер держреєстрації 0120U105103.

Внесок авторів. Протас Н.М. — концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, написання статті; Костіцька І.О. — редагування, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Белінський М.В. — аналіз даних, статистичний аналіз, підготовка літературних джерел, корекція тексту.

Список літератури

1. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Aug;17(8):484-495. doi: 10.1038/s41574-021-00507-z. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131333; PMCID: PMC8570106.
2. Kostitska I, Protas N, Petrovska L. Prospects of using sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Diabetes Obesity Metabolic Syndrome.* 2023;5:8-37. DOI: 10.57105/2415-7252-2023-5-01.
3. Kim KS, Lee BW. Beneficial effect of anti-diabetic drugs for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Oct;26(4):430-443. doi: 10.3350/cmh.2020.0137. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32791578; PMCID: PMC7641556.
4. Menekşe B, Batman A. Effect of Exenatide on Nonalcoholic Steatohepatitis and Inflammation-Related Indices in Diabetic Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2023 May;21(4):205-213. doi: 10.1089/met.2022.0088. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36944132.
5. Tkach SM, Pankiv VI, Dorofeev AE, Yuzvenko VS. The importance of glycemic control in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2022 Jun 16;2:20-26. DOI: 10.30978/CEES-2022-2-20.
6. Ng CH, Lin SY, Chin YH, Lee MH, Syn N, Goh XL, et al. Antidiabetic Medications for Type 2 Diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence From a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocr Pract.* 2022 Feb;28(2):223-230. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.013. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34606980.

7. Hazem RM, Ibrahim AZ, Ali DA, Moustafa YM. Dapagliflozin improves steatohepatitis in diabetic rats via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2022 Mar;104:108503. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108503. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998036.
8. Zhao DM, Li CQ, Sun YM, Fan JY, Wu N, Sun YN, Sun XY. Sodium glucose cotransporter-2-inhibitor dapagliflozin improves non-alcoholic fatty liver disease by ameliorating dipeptidyl-peptidase-4 protein expression in diabetic mice. *Endokrynol Pol.* 2023;74(2):190-196. doi: 10.5603/EP.a2023.0018. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37039492.
9. He K, Li J, Xi W, Ge J, Sun J, Jing Z. Dapagliflozin for non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Mar;185:109791. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109791. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35202771.
10. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023 May 1;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.000000000000323. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36727674; PMCID: PMC10735173.
11. Shrestha A, Pradhananga S. Holistic Approach in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2022 Jul;12(Suppl 1):S51-S58. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1359. PMID: 36466101; PMCID: PMC9681569.
12. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660725; PMCID: PMC7505052.
13. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al.; HEPAmet Registry. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;18(1):216-225.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.051. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31195161.
14. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May;41(5):1161-79. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25800942.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
16. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Jun 5;S0168-8278(24)00329-5. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub ahead of print. PMID: 38851997.
17. Cuatrecasas G, De Cabo F, Coves MJ, et al. Dapagliflozin added to metformin reduces perirenal fat layer in type 2 diabetic patients with obesity. *Sci Rep.* 2024;14:10832. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61590-6>.
18. Hu C, Qu T, Li L, Huang Y, Liu H, Rao C. Therapeutic outcome of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic

fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Afr Health Sci. 2023 Jun;23(2):416-421. doi: 10.4314/ahs.v23i2.48. PMID: 38223613; PMCID: PMC10782340.

19. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp. 2017 Jul 8;87:13-19. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.07.002. PMID: 28912902; PMCID: PMC5587885.*

20. Kosmalski M, Śliwińska A, Drzewoski J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Type 2 Diabetes Mellitus-The Chicken or the Egg

Dilemma. Biomedicines. 2023 Apr 4;11(4):1097. doi: 10.3390/biomedicines11041097. PMID: 37189715; PMCID: PMC10135804.

21. Kotsiubiichuk ZYa, Antoniv AA, Kanovska LV, Mandryk OYe. Correction of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024 Mar 3;20(1):1-6. doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1350.*

Отримано/Received 22.05.2024

Рецензовано/Revised 06.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2024 ■

Information about authors

Nadiia M. Protas, Endocrinologist, Endocrinology and Polyclinic Departments, Communal non-commercial enterprise "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: protas_na@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (66) 615-07-20; PhD-student, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-3192-0413>

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

Mykyta V. Bielinskyi, PhD in Medicine, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mbelinskyi@ifnmu.edu.ua, mbelinskyi@gmail.com; phone: +380 (99) 727-30-23; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3838>

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

Information about funding. This work was carried out as part of the research project Ivano-Frankivsk National Medical University; State registration number 0120U105103.

Authors' contribution. Protas Nadiia — research concept and design, data collection and analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article; Kostitska Iryna — editing, critical review, final approval of the article; Bielinskyi Mykyta — data analysis, statistical analysis, preparation of literary sources, text correction.

N.M. Protas^{1,2}, I.O. Kostitska², M.V. Bielinskyi²

¹ Communal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine

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

Hepatocentric approach to achieving compensation of diabetes mellitus in people with non-alcoholic steatohepatitis

Abstract. Background. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered a comorbid condition with an unfavorable prognosis and a significant economic burden on the global healthcare system. Despite patient-centered treatment goals and the coordinated efforts of a multidisciplinary team of physicians, a significant proportion of patients fail to achieve glycemic control, indicating the complex and multifactorial pathogenesis of T2DM. Achieving glycemic targets with a hepatocentric approach should be considered an alternative way to improve the treatment algorithm for patients with T2DM and NASH. The purpose of the study was to evaluate the hepatoprotective effect of dapagliflozin on achieving glycemic control in individuals with T2DM and NASH. **Materials and methods.** Sixty patients with T2DM and NASH were examined and divided into two groups based on antidiabetic therapy: group I (n = 30) received basic medical therapy (BMT) which included metformin (2000 mg/day), alpha-lipoic acid (600 mg/day), and rosuvastatin (10 mg/day) in combination with insulin therapy; group II (n = 30) received BMT in combination with dapagliflozin at a daily dose of 10 mg. All patients underwent comprehensive laboratory tests, including calculations of non-invasive screening biomarkers (HEPAmet fibrosis score) and liver fibrosis severity (Fibrosis-4 index, FIB-4), as well as clinical

and instrumental diagnostics using liver shear wave elastography (METAVIR, kPa). The study period lasted 12 weeks. **Results.** After 3 months of treatment, group I showed a tendency toward normalization of glycemic control parameters, while the level of glycated hemoglobin significantly decreased ($\Delta -22.92\%$, $p < 0.001$) in group II. Throughout the study period, no episodes of hypoglycemia or adverse events were reported. The effectiveness of the additional administration of dapagliflozin supports the hepatocentric approach to achieving glycemic control with normalization of fibrosis markers (HEPAmet: AUC 0.828 (95% CI: 0.712–0.943, $p < 0.001$); FIB-4: AUC 0.765 (95% CI: 0.643–0.887, $p < 0.001$)) and a significant reduction of METAVIR scores (AUC 0.996 (95% CI: 0.986–1.005, $p < 0.001$)) according to liver shear wave elastography. **Conclusions.** The study results indicate that administration of dapagliflozin at a dose of 10 mg/day with BMT effectively impacts glycemic control and activates additional hepatoprotective mechanisms in patients with T2DM and NASH. A hepatocentric approach to the safe and effective management of T2DM in individuals with NASH is justified by the timely use of an updated treatment algorithm with an emphasis on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic steatohepatitis; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; dapagliflozin

УДК 611.018.74:616-056.527

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424>

Секрет Т.В., Власенко М.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

Резюме. Актуальність. Ожиріння є прогресуючою проблемою суспільства. Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини, а також від функції ендотелію, оскільки саме ендотеліальна дисфункція є однією з перших ланок запуску розвитку серцево-судинних захворювань. **Мета.** Визначити функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. **Матеріали та методи.** Протягом 2019–2021 рр. було обстежено 88 осіб (чоловіків — 25, жінок — 63). Середній вік обстеженої групи становив $37,42 \pm 11,77$ року. В усіх пацієнтів збирали анамнез з метою визначення факторів ризику серцево-судинної патології. Визначали рівень адипоцитокінів (лептину та адипонектину) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17) крові на біохімічному аналізаторі AU-480 (BeckmanCoulter, Inc., США). Статистичну обробку результатів проведено за пакетом Statistica 7 (Stat Soft, США). **Результати.** У результаті дослідження рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вищий від референтних значень наборів реактивів. Відповідно рівень адипонектину з прогресуванням вісцерального ожиріння був максимально наближений до нижніх показників референтних норм. Було визначено, що ІЛ-17 — тригерний інтерлейкін, який запустив запальну реакцію в усіх обстежених пацієнтів. ІЛ-17 простимулював активність прозапальних цитокінів ІЛ-8, ІЛ-6. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (Ф-III): ІЛ-6 — $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 — $96,55 \pm 20,30$ пг/мл. За рахунок активації запальної реакції NO-синтаза секритується в стані функціонального напруження, тому її рівень є вищим у пацієнтів з III і IV фенотипами, з часом можна очікувати, що її активність різко впаде, чим спровокує ремоделювання ендотелію. **Висновки.** Пацієнти з різними фенотипами мають схильність до ендотеліальної дисфункції. Вісцеральне ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, кардіометаболічних порушень, про що свідчать підвищення рівня NO-синтази, ІЛ-17, ІЛ-8, лептину.

Ключові слова: ожиріння; метаболічний синдром; ендотелій; інсулінорезистентність; кардіометаболічні порушення

Вступ

Ожиріння як полігенне захворювання є прогресуючою проблемою суспільства [1]. Впливу надлишкової ваги на здоров'я людини присвячені численні вітчизняні й закордонні дослідження останніх десятиріч, які свідчать про те, що ожиріння є самостійним, незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) з високою смертністю [2]. Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини, а також від функції ендотелію, оскільки саме ендотеліальна дисфункція (ЕД) є однією з перших ланок запуску розвитку ССЗ [3].

Науково обґрунтовано, що ендотеліальна функція є найважливішим компонентом забезпечення судинного гомеостазу, що дозволяє контролювати стан судин і забезпечити кровопостачання органів як у фізіологічних, так і у патологічних умовах [4]. Розуміння об'єднуючої ролі ЕД та ожиріння дозволяє, по-перше, прогнозувати розвиток серйозних соціально значущих хвороб, як-от ССЗ, які до сьогодні залишаються однією з найголовніших причин смертності.

Ще зовсім недавно вважалося, що єдиною функцією жирової тканини є пасивний запас надлишку енергії у вигляді тригліцеридів. Однак дослідженнями останніх

десятиліть виявлено, що адипоцити продукують і секретиють різні біоактивні субстанції, названі адипоцитокинами або адипокінами, зокрема ростові фактори, цитокіни та фактори комплементу. Представниками адипоцитокінів, специфічних для жирової тканини, є адипонектин і лептин [5].

Лептин синтезується жировими клітинами, знижує апетит і відповідно кількість споживаної їжі, впливаючи на рецептори гіпоталамуса. В умовах ожиріння фізіологічні ефекти лептину не проявляються, що пов'язано з розвитком лептинорезистентності, яка, попри підвищений рівень лептину, сприяє подальшому набору маси тіла. Крім регуляції енергетичного балансу, лептин може активувати прозапальні клітини, таким чином сприяє розвитку запальної реакції. Встановлено, що лептин сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: збільшення концентрації лептину у пацієнтів з ожирінням асоціюється зі схильністю до розвитку інфаркту міокарда та інсульту, незалежно від основних кардіоваскулярних факторів ризику; при надлишку лептину посилюється гіпертрофія лівого шлуночка, збільшується відсоток виникнення ретинопа та нефропатії [6].

Адипонектин є модулятором ліпідного метаболізму і системного запалення, має антиатерогенні властивості. Його функція спрямована на зниження глікемії та внутрішньоклітинного рівня тригліцеридів. Ці ефекти обумовлюють підвищену чутливість тканин до інсуліну. При ожирінні секреція адипонектину знижується, що викликає інсулінорезистентність (ІР) та запускає розвиток запальної реакції — стимуляцію продукції ІЛ-17 та запальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α). Таким чином запускається запальний процес в острівцях Лангерганса, що в подальшому призводить до розвитку клінічного дебюту цукрового діабету 2-го типу як одного з провідних компонентів метаболічного синдрому (МС) [7].

При МС саме акумуляція інтраабдомінального вісцерального жиру відіграє ключову роль у розвитку різних метаболічних і циркуляторних розладів через порушення регуляції адипоцитокінів. Унаслідок неправильного харчування виникає надмірне підвищення циркулюючих ліпідів, а це, у свою чергу, запускає механізми ліпідної токсичності, серед яких окиснювальний стрес, запалення, мітохондріальна дисфункція, підвищення протизапальних цитокінів, звуження судин, що є притаманним для ЕД. Враховуючи ці ланки патогенезу, ожиріння є хронічним запальним станом, який провокує дисрегуляцію васкулярного гомеостазу та призводить до порушення вазодилатаційної функції ендотелію [8, 9].

Метаболічні порушення, що виникають у людей з ожирінням, призводять до зниження біодоступності оксиду азоту (NO), важлива роль якого полягає у тому, що він є вагомим вазодилататором, проте разом з цим здійснює антиагрегантну, протизгортальну, антипроліферативну дію. Оксид азоту продукується ендотеліоцитами у двох режимах: базальна секреція підтримує тонус судин у спокої та забезпечує неадгезивність ендотелію до формених елементів крові. У стані функціонального напруження, у випадках динамічного на-

пруження м'язових елементів судин, зниженого вмісту кисню в тканинах відбувається стимульована секреція оксиду азоту, спрямована на підтримку тонусу судин в умовах стресу [10]. Вазопротекторний ефект оксиду азоту пояснюється блокуванням окиснення ліпопротеїнів низької щільності, що стабілізує вже наявні атеросклеротичні бляшки та запобігає появі нових [11]. Саме тому протягом останніх років увагу дослідників було сконцентровано на вивченні функцій ендотелію судин, що є обов'язковим компонентом у патогенезі всіх ССЗ, запальних реакцій, ожиріння, цукрового діабету.

Мета: визначити функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння.

Матеріали та методи

Протягом 2019–2021 рр. було обстежено 88 осіб (25 чоловіків, 63 жінки). Середній вік обстеженої групи становив $37,42 \pm 11,77$ року. В усіх пацієнтів збирали анамнез з метою визначення факторів ризику серцево-судинної патології за допомогою калькулятора SCORE2 та QRISK3. Калькулятор SCORE2 розроблений для забезпечення точного прогнозування 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій у загальній популяції населення Європи. Розробка SCORE2 базується на результатах 12 європейських когортних досліджень, з урахуванням даних понад 200 тис. пацієнтів. Розрахунок серцево-судинних ризиків (ССР) за цією шкалою-калькулятором проводять для пацієнтів віком 40–65 років, для осіб до 40 років за допомогою SCORE2 розраховують відносний ССР [12]. Проте є дані, що SCORE2 недооцінює ризик розвитку ССЗ серед пацієнтів з ожирінням, оскільки не враховані антропометричні показники. QRISK3 — модифікований калькулятор, який враховує наявність аутоімунного системного запалення, прийом глюкокортикоїдів, антропометричні показники. На сьогодні калькулятор QRISK3 не має аналогів серед інших калькуляторів прогнозування 10-річного ризику серцево-судинних подій [13].

Визначали рівень адипоцитокінів (лептину та адипонектину) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17) крові на біохімічному аналізаторі AU-480 (Beckman-Coulter, Inc., США). Оцінку результатів обстежених наборів реактивів і контрольними групами практично здорових осіб згідно з даними літературних джерел [14], оскільки обстежені нами особи з фенотипом І розглядалися як контрольна група (табл. 1).

Статистичну обробку результатів проведено за пакетом Statistica 7 (Stat Soft, США). Для надання результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та стандартні відхилення ($M \pm SD$). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $P < 0,05$.

Залежно від антропометричних та метаболічних показників усі пацієнти були розподілені на 4 групи за фенотипами ожиріння: фенотип І (Ф-І) — метаболічно здорове ожиріння при нормальній масі тіла, фенотип ІІ (Ф-ІІ) — метаболічно нездорове ожиріння при нор-

Таблиця 1. Референтні норми показників та результати групи контролю

Показник	Референтні норми за набором реактивів	Група контролю (n = 31)
Лептин, нг/мл	3,7–11,1	6,93 ± 0,95
Адипонектин, мкг/мл	3,4–19,5	16,94 ± 3,11
НО, нг/л	–	512,0 ± 92,8
IL-6, пг/мл	0–7,8	2,24 ± 0,56
IL-8, пг/мл	0–62,5	3,51 ± 1,19
IL-17, пг/мл	0–1,4	0,47 ± 0,31

мальній масі тіла, фенотип III (Ф-III) — метаболічно здорове ожиріння і фенотип IV (Ф-IV) — метаболічно нездорове ожиріння.

При проведенні статичної обробки результатів не було зафіксовано вірогідної різниці показників у клінічній групі та групі контролю за статтю ($P \geq 0,05$), тому у розрахунках використовували середній показник.

Пацієнти групи Ф-I мали ІМТ до 30 кг/м² та не мали змін вуглеводного обміну (ВО) і ліпідного обміну (ЛО). В осіб групи Ф-II при ІМТ до 30 кг/м² відзначалися початкові зміни ВО і ЛО. У пацієнтів групи Ф-III навіть при наявному ожирінні (ІМТ > 30 кг/м²) не було метаболічних порушень, тоді як усі обстежені в групі Ф-IV мали ожиріння і порушення ВО і ЛО. Детальна характеристика пацієнтів кожного фенотипу ожиріння наведена нижче [15].

Результати

В обстежених пацієнтів з різними фенотипами ожиріння було досліджено активність адипоцитів жирової тканини.

Рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вищий від референтних значень наборів реактивів та показників контрольної групи. Як показали наші дослідження, рівень лептину зростав між групами з ожирінням і надлишковою масою тіла незалежно від метаболічних змін, хоча вірогідних відхилень між ними не встановлено. Порівнюючи кожен фенотип ожиріння з групою контролю за рівнем лептину, було зафіксовано вірогідну різницю показників, $P \leq 0,05$.

Рівень адипонектину з прогресуванням вісцерального ожиріння був максимально наближений до середнього референтного значення: 9,88 ± 3,06 мкг/мл у пацієнтів Ф-I та 8,47 ± 3,76 мкг/мл у пацієнтів Ф-IV, вірогідної різниці показників між фенотипами не було виявлено, $P \leq 0,05$. При порівнянні з групою контролю статистично вірогідна різниця рівнів адипонектину була у пацієнтів Ф-II, Ф-III, Ф-IV (табл. 2).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками лептину та адипонектину в групах обстежених відсутні кореляційні зв'язки ($r = -0,05$).

ІР в усіх пацієнтів з вісцеральним ожирінням запускає розвиток запальної реакції. Тригерним інтерлейкіном вважається ІЛ-17, який підвищений у пацієнтів з усіма фенотипами ожиріння. Показник ІЛ-17 був вірогідно вищим у пацієнтів Ф-III порівняно з Ф-I, $P \leq 0,05$. Показники ІЛ-17 кожної фенотипової групи мали встановлену вірогідну різницю з групою контролю, $P \leq 0,05$.

Рівень ІЛ-17 активує ядерний фактор некрозу пухлини, який індукує експресію запальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8, активуючи розвиток запалення. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (Ф-III): ІЛ-6 — 3,28 ± 1,52 пг/мл, ІЛ-8 — 96,55 ± 20,30 пг/мл. Показники ІЛ-6 крові в усіх обстежених групах перебували в межах референтних значень 0–7,8 пг/мл, вірогідної різниці з групою контролю не було встановлено, $P \geq 0,05$.

Відзначається найвищий референтно-нормальний рівень ІЛ-6 у групі Ф-III, який вірогідно відрізнявся від показників Ф-I, $P \leq 0,05$. Рівень ІЛ-8 крові вийшов за

Таблиця 2. Показники функції жирової тканини в осіб з різними фенотипами ожиріння

Показник	Ф-I (n = 23)	Ф-II (n = 21)	Ф-III (n = 22)	Ф-IV (n = 22)
Лептин, нг/мл	13,20 ± 4,23	13,29 ± 4,33	14,79 ± 4,43	16,69 ± 4,02
Адипонектин, мкг/мл	9,88 ± 3,06	10,95 ± 5,54	8,75 ± 3,64	8,47 ± 3,76

Примітка: не було виявлено вірогідної різниці порівняно з відповідними групами пацієнтів Ф-I, Ф-II, Ф-III, Ф-IV ($p > 0,05$).

Таблиця 3. Показники стану ендотеліальної функції в осіб з різними фенотипами ожиріння

Показник	Ф-I (n = 23)	Ф-II (n = 21)	Ф-III (n = 22)	Ф-IV (n = 22)
НО, нг/л	323,73 ± 99,24	405,23 ± 145,68	428,01 ± 246,89	555,68 ± 210,62 ^{##}
IL-6, пг/мл	0,94 ± 0,39	1,30 ± 0,72	3,28 ± 1,52 [*]	1,99 ± 0,22
IL-8, пг/мл	31,1 ± 7,67	29,57 ± 10,80	96,55 ± 20,30 ^{##}	21,35 ± 12,21 ^{**}
IL-17, пг/мл	2,09 ± 1,15	2,92 ± 1,01	3,09 ± 0,47 [*]	3,55 ± 2,51

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами Ф-I (*), Ф-II (##) і Ф-III (**).

Таблиця 4. Ризики серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK3, %

Калькулятор	Ф-I (n = 23)	Ф-II (n = 21)	Ф-III (n = 22)	Ф-IV (n = 22)
SCORE2	3,21 ± 0,08	6,47 ± 1,36 ⁺	4,13 ± 0,71	8,20 ± 0,65 ^{**}
QRISK3	4,12 ± 0,33	10,87 ± 0,21 ⁺	8,94 ± 0,54 ⁺	18,10 ± 0,76 ^{***}

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами Ф-I (*), Ф-II (#) і Ф-III (*).

межі референтних показників у групі Ф-III і вірогідно відрізнявся між Ф-III і Ф-I, Ф-II, Ф-IV. При порівнянні з контрольною групою за рівнем ІЛ-8 у пацієнтів кожного фенотипу ожиріння було виявлено вірогідну різницю показників, $P \leq 0,05$. Рівень NO-синтази фіксували незначно підвищеним у групах Ф-I та Ф-II і значно вищим у групах Ф-III і Ф-IV, порівнюючи з показником групи контролю ($512,0 \pm 92,8$ нг/л). При порівнянні отриманих показників між собою встановлена вірогідна різниця між Ф-I і Ф-IV та Ф-II і Ф-IV, $P \leq 0,05$ (табл. 3).

У пацієнтів клінічної групи вже при Ф-I зафіксована тенденція до зниження NO-синтази ($323,73 \pm 99,24$ нг/л). Коливання від верхніх до нижніх референтних норм у групах Ф-III ($428,01 \pm 246,89$ нг/л) і Ф-IV ($555,68 \pm 210,62$ нг/л) можна зв'язати із запальною реакцією, яка найбільш виражена при ІР. При цих фенотипах NO-синтаза крові продукується у фазі функціонального напруження, а згодом її секреція знижується, і тому в частини пацієнтів групи Ф-IV високий рівень NO, а в іншій частині — низький. Це ще раз вказує на наявність ЕД при всіх фенотипах ожиріння.

При прогнозуванні розвитку серцево-судинної патології на подальші 10 років використовували два калькулятори — SCORE2 та QRISK3. На калькуляторі SCORE2 не було враховано антропометричні показники у пацієнтів, відповідно до опрацьованих даних отримали наступне співвідношення ризиків ССЗ на подальші 10 років: ризик при Ф-I — $3,21 \pm 0,08$ %; Ф-II — $6,47 \pm 1,36$ %; Ф-III — $4,13 \pm 0,71$ %; Ф-IV — $8,20 \pm 0,65$ % (табл. 4).

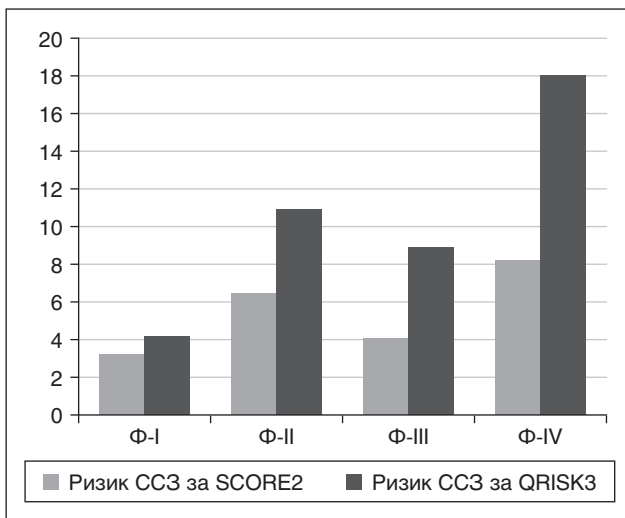


Рисунок 1. Порівняльна характеристика ризиків серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK3

При використанні онлайн-калькулятора QRISK3 були враховані антропометричні дані, супутні аутоімунні захворювання, прийом медикаментозної терапії, адже ризики за таких умов зростали вдвічі (рис. 1).

Порівняння результатів за двома калькуляторами підтверджує важливість визначення маси тіла, окружності талії у прогнозуванні серцево-судинних подій. Цікавим є факт встановлення за двома калькуляторами підвищення співвідношення ризиків ССЗ у групах Ф-II і Ф-IV, у яких наявні метаболічні відхилення.

Обговорення

Рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вищий від референтних значень наборів реактивів та показників контрольної групи. Як показали наші дослідження, рівень лептину зростає між групами з ожирінням і надлишковою масою тіла незалежно від метаболічних змін, хоча вірогідних відхилень між ними не встановлено. Порівнюючи кожен фенотип ожиріння з групою контролю за рівнем лептину, ми зафіксували вірогідну різницю показників, $P \leq 0,05$.

Отримані результати прогнозовані і підтверджують дані літератури, що зі зростанням ІМТ (особливо за рахунок вісцерального жиру) спостерігається тенденція до підвищення лептину (ознаки лептинорезистентності) і зниження адипонектину, притаманного для ІР [16–18].

Рівень ІЛ-17 активує ядерний фактор некрозу пухлини, який індукує експресію запальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8, активуючи розвиток запалення [19]. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (Ф-III): ІЛ-6 — $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 — $96,55 \pm 20,30$ пг/мл. Показники ІЛ-6 крові в усіх обстежених групах знаходилися в межах референтних значень $0-7,8$ пг/мл, вірогідної різниці з групою контролю не було встановлено, $P \geq 0,05$.

Можна висловити гіпотезу, що стимуляція продукції ІЛ-17 шляхом активації запальної реакції підвищує NO-синтазу до секреції в стані функціонального напруження, тому її рівень є вищим у пацієнтів з III і IV фенотипами, хоча з часом можна очікувати, що після надмірної секреції NO у цій фазі напруження її активність різко впаде, чим спровокує ремоделювання ендотелію судин та розвитку атерогенезу [20].

Висновки

Пацієнти з різними фенотипами ожиріння мають схильність до ендотеліальної дисфункції.

Вісцеральне ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, кардіометаболічних порушень, про що свідчить підвищення рівня NO-синтази, ІЛ-17, ІЛ-8, лептину крові.

Підвищений рівень ІЛ-17 крові є тригерним цитокіном у розвитку запальної реакції, яка призводить до ендотеліальної дисфункції у пацієнтів Ф-I, Ф-II, Ф-III, Ф-IV.

При прогнозуванні серцево-судинних ризиків у пацієнтів з надлишковою масою тіла є доречнішим використання калькулятора QRISK3, оскільки в розрахункову формулу входять антропометричні показники (маса тіла, окружність талії), що забезпечить більш коректний результат прогнозу.

Впровадження у клінічну практику раннього скринінгу осіб з різними фенотипами ожиріння дасть можливість профілакувати розвиток серцево-судинної патології.

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

Внесок авторів. Секрет Т.В. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Власенко М.В. — концепція і дизайн дослідження.

Список літератури

- Alharbi TA, Ryan J, Freak-Poli R, Gasevic D, Scali J, Ritchie K, et al. The association of weight loss, weight status, and abdominal obesity with all-cause mortality in older adults. *Gerontology*. 2022;68(12):1366-1374. doi: 10.1159/000522040.
- Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
- Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016(18):449-461. doi: 10.4239/wjd.v7.i18.449.
- Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021 Aug;72(7):604-615. doi: 10.1177/0003319720987752. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33504167.
- Kyryliuk M. Evaluation of the prognostic significance of leptin, adiponectin and resistin in the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(3):209-213. https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232649.
- Lu SC, Akanji AO. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Nov;18(9):399-405. doi: 10.1089/met.2020.0065. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32876506.
- Urbanovych A, Laniush F. The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):145-151. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300.
- Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology*. 2018;3(65):59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul*. 2021;55(4): 224-233. https://doi.org/10.1010.2478/enr-2021-0024.
- Shlyakhov NV. Vascular endothelial growth factor as a marker of vascular dysfunctions in obese children. *Problems of endocrine pathology*. 2022;(1):26-32. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.50.
- Feroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Apr;16(3):222-33. doi: 10.1016/j.numecd.2005.11.012. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16580590.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
- Chandrawanshi V, Gaikwad NR, Keche Y, Wasnik P, Dhaneeria S. Ten-Year Cardiovascular Risk as Predicted by the QRISK³ Calculator in Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Teaching Hospital in Central India and Its Application to Stratify Statin Over-Users and Under-Users. *Cureus*. 2023 Oct 17;15(10):e47213. doi: 10.7759/cureus.47213. PMID: 38021672; PMCID: PMC10653549.
- Orlova I, Stanislavchuk M. Clinical significance of adipokine profile (leptin and adiponectin) in patients with gout. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(2):108-115. https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.373.
- Sekret TV, Vlasenko MV. Characteristics of carbohydrate and lipid metabolism depending on the phenotype of obesity. *Endokrynologia*. 2024;29(1):17-24. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17.
- Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1244-52. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.006. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21377179.
- Stoica AL. Interleukin-6 and interleukin-10 genepolymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease. *Vasc. Surg*. 2017;(1):103-109. doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.088.
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.
- Majumder S, McGeachy MJ. IL-17 in the Pathogenesis of Disease: Good Intentions Gone Awry. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26;39:537-556. doi: 10.1146/annurev-immunol-101819-092536. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577346; PMCID: PMC8603601.
- Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jan;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35790881; PMCID: PMC9255545.

Отримано/Received 04.06.2024

Рецензовано/Revised 23.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2024 ■

Information about authors

Tetiana Sekret, Assistant, Department of Endocrinology with a Postgraduate Course, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: sekrettv1994@gmail.com; phone: +380 (97) 839-35-97; <https://orcid.org/0009-0006-1964-7068>

Maryna Vlasenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology with a Postgraduate Course, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: vlasenkoendocrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>

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

Authors' contribution. T.V. Sekret — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; M.V. Vlasenko — research concept and design.

T.V. Sekret, M.V. Vlasenko

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Endothelial dysfunction in patients with different obesity phenotypes

Abstract. Background. Obesity is a progressive problem in society. The degree of cardiovascular risk in obesity depends on the distribution of adipose tissue, as well as on the endothelial function, since it is endothelial dysfunction that is one of the first links in triggering the development of cardiovascular diseases. The purpose of the study was to determine the functional state of the endothelium in patients with different obesity phenotypes.

Materials and methods. During 2019–2021, 88 people were examined: 25 men, 63 women. Their average age was 37.42 ± 11.77 years. A history was collected from all patients in order to determine risk factors for cardiovascular pathology. The blood levels of adipocytokines (leptin and adiponectin) and proinflammatory cytokines (interleukin (IL) 6, IL-8, IL-17) were evaluated using the AU480 biochemical analyzer (Beckman Coulter, Inc., USA). Statistical processing of the results was carried out with the help of the Statistica 7 package (StatSoft, USA). **Results.** The study had demonstrated that leptin levels in all obesity phenotypes were higher than the reference values of the reagent sets. Consequently,

adiponectin level with the progression of visceral obesity was as close as possible to the lower indicators of reference norms. It was found that IL-17 is an interleukin that triggered an inflammatory reaction in all examined patients. IL-17 stimulated the activity of pro-inflammatory cytokines IL-8, IL-6. The highest cytokine activity was recorded in the presence of visceral obesity without metabolic disorders (phenotype III): IL-6 was 3.28 ± 1.52 pg/ml, IL-8 was 96.55 ± 20.30 pg/ml. Due to the activation of the inflammatory reaction, NO synthase is secreted in a state of functional tension, therefore, its level is higher in phenotypes III and IV. Over time, its activity is expected to drop sharply, which will provoke endothelial remodeling. **Conclusions.** Patients with different phenotypes have a predisposition to endothelial dysfunction. Visceral obesity is the main predictor of the further development of insulin resistance, cardiometabolic disorders, as evidenced by an increase in the level of NO synthase, IL-17, IL-8, leptin.

Keywords: obesity; metabolic syndrome; endothelium; insulin resistance; cardiometabolic disorders

УДК 616.43-616.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1425>

Фармага М.Л., Віленський А.Б., Алейнік В.А.

Благодійна організація «Благодійний фонд «СУПЕРЛЮДИ» (Superhumans Center), м. Київ, Україна

Комплексний підхід до реабілітації пацієнтів з ампутованими кінцівками та метаболічними розладами у мультидисциплінарній команді благодійної організації «Благодійний фонд «СУПЕРЛЮДИ»

Резюме. Актуальність. Втрата кінцівок неминуче призводить до змін у фізичній, соціальній та психічній сферах, які викликають каскад подій: більш сидячий спосіб життя, зниження здатності до самообслуговування, більше використання медичних послуг. Окрім того, втрата кінцівок може негативно вплинути на регуляцію обміну речовин і сприяти підвищенню ризику ожиріння та усіх пов'язаних із цим метаболічних наслідків. **Мета дослідження:** обґрунтувати роль лікарів терапевтичних спеціальностей у мультидисциплінарній команді реабілітаційного центру на основі вивчення супутніх хвороб пацієнтів. **Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 379 пацієнтів благодійної організації «Благодійний фонд «СУПЕРЛЮДИ». Ці хворі перенесли ампутацію кінцівок та проходили протезування та/або реабілітацію у період з липня 2023 р. по березень 2024 р. Серед включених у дослідження пацієнтів було 9 жінок та 370 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив $37,22 \pm 9,74$ року. **Результати.** Обґрунтовано роль лікарів терапевтичних спеціальностей у мультидисциплінарній команді реабілітаційного центру на основі вивчення супутніх хвороб пацієнтів, які перенесли ампутацію однієї кінцівки чи більше. У результаті дослідження було виявлено наступні супутні захворювання: надмірна маса тіла (193 випадки, 50,9 %), артеріальна гіпертензія (108 випадків, 28,5 %), ураження печінки вірусного та невірусного генезу (71 випадок, 18,7 %), дисліпідемія (44 випадки, 11,6 %), хронічний гастрит (19 випадків, 5,0 %), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (15 випадків, 4,0 %), порушення ритму (переважно синусова тахікардія або брадикардія) (14 випадків, 3,7 %), хронічний панкреатит (11 випадків, 2,9 %), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (10 випадків, 2,6 %), хронічний холецистит (9 випадків, 2,4 %), сечокам'яна хвороба (4 випадки, 1,1 %), хронічний цистит (4 випадки, 1,1 %), хронічний пієлонефрит у фазі загострення (3 випадки, 0,8 %), атріовентрикулярна блокада I ступеня (3 випадки, 0,8 %), хронічне обструктивне захворювання легень (2 випадки, 0,5 %), бронхіальна астма (2 випадки, 0,5 %), аутоімунний тиреоїдит (2 випадки, 0,5 %), вузловий зуб (1 випадок, 0,3 %). **Висновки.** На основі отриманих даних визначено ризику прогресування метаболічних розладів та інших супутніх захворювань у пацієнтів з ампутованими кінцівками. **Ключові слова:** ожиріння; метаболічні розлади; серцево-судинні захворювання; стрес; ампутації кінцівок; реабілітація

Вступ

Сьогодні важливим викликом є велика кількість військових та цивільних з ампутаціями кінцівок внаслідок бойових дій на території України. Відповідно до міжнародного гуманітарного права, при ураженні живої сили повинні використовуватись лише засоби, що виводять

бійців зі строю, позбавляють їх боєздатності, але не завдають їм значних страждань та смерті. Проте в цій війні противник застосовує сучасну зброю, яка спричиняє тяжкі форми уражень. Такі дії позбавлять не лише боєздатності, а й працездатності, значно знижуючи рівень та якість життя військовослужбовців та цивільних.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Фармага Марта Любомирівна, кандидат медичних наук, лікар-терапевт, благодійна організація «Благодійний фонд «СУПЕРЛЮДИ» (Superhumans Center), вул. Велика Васильківська, 100, м. Київ, 03150, Україна; e-mail: m.farmaha@superhumans.com

For correspondence: Marta Farmaha, PhD in Medicine, Therapist, Charitable Organization "Charitable Fund "Superhumans" (Superhumans Center), Velyka Vasylkivska st., 100, Kyiv, 03150, Ukraine; e-mail: m.farmaha@superhumans.com

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

Втрата кінцівок неминує призводить до змін у фізичній, соціальній та психічній сферах, які викликають каскад подій: більш сидячий спосіб життя, зниження здатності до самообслуговування, більше використання медичних послуг. Окрім того, втрата кінцівок може негативно вплинути на регуляцію обміну речовин і сприяти підвищенню ризику ожиріння та усіх пов'язаних із цим метаболічних наслідків [1, 2].

Серед метаболічних розладів найчастіше трапляються артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемії тощо, корекцією яких займаються лікарі терапевтичних спеціальностей.

Мета: обґрунтувати роль лікарів терапевтичних спеціальностей у мультидисциплінарній команді реабілітаційного центру на основі вивчення супутніх хвороб пацієнтів.

Матеріали та методи

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у дослідження було залучено 379 пацієнтів благодійної організації (БО) «Благодійний фонд (БФ) «СУПЕРЛЮДИ». Ці хворі перенесли ампутацію кінцівок та проходили протезування та/або реабілітацію у Центрі реабілітації у період з липня 2023 р. по березень 2024 р. Серед включених у дослідження пацієнтів було 9 жінок та 370 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив $37,22 \pm 9,74$ року.

Усіх хворих було оглянуто лікарем-терапевтом, призначено лабораторні та інструментальні дообстеження відповідно до чинних протоколів Міністерства охорони здоров'я України. Для встановлення діагнозу нами враховувалися скарги пацієнтів, анамнез, попередня документація із результатами лабораторних, інструментальних досліджень та висновками спеціалістів, результати об'єктивного обстеження пацієнтів, а також результати лабораторних та інструментальних дообстежень, що були проведені у БО «БФ «СУПЕРЛЮДИ».

Отримані результати опрацьовано в програмі Excel (Microsoft) із використанням описової статистики.

Результати

За час спостереження за пацієнтами було проведено 575 консультацій терапевта, з яких 379 первинних оглядів та 196 повторних консультацій.

Супутнє ураження системи кровообігу діагностовано у 120 пацієнтів (31,7 %). Здебільшого встановлені порушення у системі регулювання артеріального тиску (АТ) (всього 108 пацієнтів, 28,5 %). Серед цих випадків зареєстровано 28 (7,4 %) хворих із вже діагностованою гіпертонічною хворобою та 80 осіб (21,1 %) з АГ, яку ми встановили на момент первинного огляду чи в процесі реабілітації з подальшою медикаментозною корекцією АТ. Серед інших уражень системи кровообігу ми виявили порушення ритму (переважно синусова тахікардія чи брадикардія) у 14 пацієнтів (3,7 %) та 3 випадки (0,8 %) атріовентрикулярної блокади I ст.

Супутні хвороби системи травлення діагностовано у 105 пацієнтів (39,8 %). Це 15 випадків (4,0 %) гастро-езофагеальної рефлексної хвороби з медикаментозною корекцією; 19 випадків (5,0 %) хронічного гастриту, з яких 6 випадків (31,6 %) у фазі загострення, що призводило до додаткових лабораторних та інструментальних обстежень та призначення лікарських засобів; 10 випадків (2,6 %) виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у фазі ремісії; 11 випадків (2,9 %) хронічного панкреатиту у фазі ремісії; 9 випадків (2,4 %) хронічного холециститу у фазі ремісії.

Особливий інтерес викликають хвороби печінки, яких виявлено 71 випадок (26,9 %). Серед них 37 хворих (14,0 %), інфікованих вірусом гепатиту С, що включало обов'язкове дообстеження пацієнтів, консультації суміжних спеціалістів та протівірусне лікування. Також нами виявлено 34 випадки (12,9 %) хронічного гепатиту невірусної етіології з лабораторними ознаками цитолізу та/або холестазу.

Супутні хвороби органів сечової системи встановлено у 10 пацієнтів (2,6 %), серед яких сечокам'яна хвороба (4 випадки, 1,1 %), хронічний цистит у фазі загострення (4 випадки, 1,1 %) та хронічний пієлонефрит у фазі загострення (3 випадки, 0,8 %).

Супутнє ураження органів дихання діагностували у 4 пацієнтів (1,1 %), це були 2 випадки (0,5 %) хронічного обструктивного захворювання легень та 2 випадки (0,5 %) бронхіальної астми. Усі захворювання пацієнтів були у фазі ремісії, а хворі отримували базове лікування.

Ураження щитоподібної залози (ЩЗ) траплялося вкрай рідко (3 випадки, 0,8 %): 2 випадки (0,5 %) аутоімунного тиреоїдиту та 1 випадок (0,3 %) вузлового зоба.

Порушення метаболізму виявлено у 207 пацієнтів (54,6 %). Основну частку становили особи з надмірною масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) $25,0-29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$) — 133 випадки (35,1 %), 48 випадків (12,7 %) ожиріння I ст. (ІМТ $30,0-34,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$), 10 випадків (2,6 %) ожиріння II ст. (ІМТ $35,0-39,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$) та 2 випадки (0,5 %) ожиріння III ст. (ІМТ ≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$). При цьому зафіксовано 10 випадків (2,6 %) недостатньої маси тіла (ІМТ $\leq 18,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$). Окремо слід відзначити зміни ліпідного спектра крові (дисліпідемії), які було виявлено у 44 хворих (16,7 %). Також серед пацієнтів діагностовано 4 випадки (1,1 %) ЦД 2-го типу.

Обговорення

Сьогодні в Україні значна кількість військовослужбовців та цивільних осіб зазнали ампутації однієї кінцівки чи більше. Точна кількість таких пацієнтів залишається невідомою, однак однозначно, що поки тривають військові дії, кількість таких пацієнтів постійно зростає. Ампутація — це стан, що докорінно змінює життя пацієнта, роблячи людину менш фізично та соціально активною, психологічно травмованою, а отже, більш сприйнятливою до виникнення чи загострення супутніх хронічних захворювань [1]. Усе це потребує комплексного підходу до процесу реабілітації пацієнтів з ампутуваними кінцівками, зокрема з активною участю лікарів терапевтичних спеціальностей у мультидисциплінарній команді реабілітаційного центру.

Саме такий підхід започаткований у БО «БФ «Суперлюди», де перед початком процесу реабілітації пацієнтів оглядає лікар-терапевт. За наявності супутніх хвороб чи підозри на них пацієнтів про це інформують, призначають додаткові лабораторні та інструментальні обстеження, здійснюють корекцію лікування, за потреби проводять індивідуальну програму реабілітації у зв'язку із супутньою патологією.

Широкомасштабна війна в Україні привертає увагу до питання зв'язку поранень із супутніми хворобами та віддалених наслідків цих травм для здоров'я. Ця тема є маловивченою, і трапляються лише поодинокі дослідження, адже такої кількості молодих осіб з ампутованими кінцівками немає у жодній країні [3].

Ураження органів серцево-судинної системи — частий супутник пацієнтів, які отримали бойові травми, а особливо перенесли ампутацію кінцівок [4, 5]. Серед таких уражень — АГ, ішемічна хвороба серця, аневризми аорти тощо, що виникають відразу або у подальшому [6]. Ці чинники здатні призвести до передчасної смерті пацієнта. Проведене у Великій Британії когортне дослідження [7], у якому йшлося про зв'язок між бойовими травмами та 10-річним ризиком серцево-судинних ускладнень, підтвердило відносний ризик останніх у групах пацієнтів з ампутованими кінцівками.

Серед причин захворювань, які призводили до смерті хворих, відзначалися метаболічні порушення. Доведено, що такі розлади частіше виникають у пацієнтів з ампутованими нижніми кінцівками [10], а ризик таких порушень збільшується зі зростанням тяжкості травми та не залежить від віку, соціально-економічного статусу, фізичної активності, етнічного походження та часу після травми [11]. Також одними з першопричин вважають гемодинамічні зміни у великих судинах таких пацієнтів [8], хронізацію посттравматичних стресових розладів і саму травму [9].

Саме такі ж захворювання зафіксовані в обстежених нами пацієнтів під час огляду. Ми встановили 193 випадки надмірної маси тіла (50,9 %), серед яких було ожиріння I–III ст. При цьому діагностовано 108 випадків АГ, як вже ідентифікованої до початку реабілітації (28 випадків, 7,4 %), так і вперше виявленої під час реабілітаційного процесу (80 випадків, 21,1 %). Таке значне поширення АГ серед хворих з ампутаціями кінцівок відповідає раніше опублікованим даним [9]. Ризику надмірної маси тіла у пацієнтів з ампутаціями не лише сприяли обмежена активність та стресовий чинник, описано також вплив гіперінсулінемії як додаткового чинника [12].

Окремо слід відзначити зміни ліпідного спектра крові, що було зафіксовано нами у 44 пацієнтів (16,7 %), які можуть бути наслідком як надмірної маси тіла, так і перенесеного стресу та є ключовою ланкою у формуванні атеросклеротичного ураження судин. Проведений ретроспективний аналіз [13] вказав на те, що бойова травма у молодому віці підвищує ризик смертності від ішемічної хвороби серця через десятки років, що віддзеркалює отримані нами дані. У цьому також певну роль відіграє й стресовий чинник [14].

Серед інших уражень системи кровообігу ми виявили порушення ритму (переважно синусова тахікардія чи брадикардія) у 14 пацієнтів (3,7 %) та 3 випадки (0,8 %) атріовентрикулярної блокади I ст.

Наявність підвищеного ризику виникнення метаболічного синдрому — патогенетично взаємопов'язаних метаболічних порушень у стані хворого, що підвищують ризик виникнення уражень системи кровообігу, ЦД 2-го типу та інсульту [15] у пацієнтів на тлі ампутації кінцівок [16], створює додатковий ризик формування ураження печінки. Нами зареєстровано 34 випадки (12,9 %) цитолізу та/або холестази невірусної етіології. Причинами таких порушень можуть також виступати гепатотоксичні медикаменти, які вживають пацієнти, та алкоголь. Окремо слід відзначити 37 випадків (14,0 %) ураження печінки, зумовленого інфікуванням вірусом гепатиту С. Отримані нами дані частково перекликаються з отриманими результатами обстежень пацієнтів, до ампутації кінцівок яких призвела війна у секторі Газа [17].

Не можна не брати до уваги стиль життя військовослужбовців — збільшення куріння і споживання алкоголю під час служби. Ці чинники також нами були враховані та обговорювалися з пацієнтом у приватній бесіді під час огляду.

До інших уражень системи травлення належали хронічний гастрит (5,0 %), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (4,0 %), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (2,6 %), хронічний панкреатит (2,9 %), хронічний холецистит (2,4 %). Усі ці захворювання можуть бути наслідками як токсичного впливу медикаментів, які хворі отримували чи отримують, впливу стилю життя на передовій або ж бути у фазі ремісії ще до початку служби в армії [18].

Отримані нами дані змушують розглядати пацієнта, що отримав бойову травму та ампутацію однієї кінцівки чи більше, не лише як пацієнта, що потребує відновлення рухової активності та психологічної допомоги, але й як потенційного пацієнта лікарів терапевтичного профілю. Адже у такого хворого у разі зростає можливість отримати передусім небезпечні ураження системи кровообігу, метаболічні порушення, хвороби печінки тощо [1]. Тому вже на етапі протезування та реабілітації таких хворих необхідним є активне первинне виявлення супутніх хвороб лікарями терапевтичних спеціальностей, їх корекція, а також інформування пацієнта про можливі ризики. Врахування цих ризиків зміщує акценти з травми на потенційну загрозу смерті хворого в подальшому від загострення хронічних супутніх хвороб. Особливу увагу слід приділяти корекції маси тіла, АТ, рівнів ліпідів та глюкози у крові, що в довгостроковій перспективі буде знижувати ризик життєво небезпечних ускладнень у цієї когорти пацієнтів.

Висновки

У пацієнтів, які перенесли ампутацію кінцівок, виявлено низку супутніх хвороб, серед яких найчастіше траплялися надмірна маса тіла та ожиріння (50,9 %), артеріальна гіпертензія (28,5 %), ураження печінки вірусного та невірусного генезу (26,9 %), дисліпідемія (16,7 %).

Усі ці хвороби у подальшому здатні призвести до життєво небезпечних ускладнень, тому потребують спостереження та лікування лікарями терапевтичних спеціальностей.

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

Список літератури

1. Trof JG, Hoyt BW, Walsh SA, Gibson JA, Polfer EM, Souza JM, Potter BK. Long-Term Health Outcomes of Limb Salvage Compared with Amputation for Combat-Related Trauma. *J Bone Joint Surg Am.* 2023 Dec 6;105(23):1867-1874. doi: 10.2106/JBJS.22.01284. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37733907.
2. Eckard CS, Pruziner AL, Sanchez AD, Andrews AM. Metabolic and body composition changes in first year following traumatic amputation. *J Rehabil Res Dev.* 2015;52(5):553-62. doi: 10.1682/JRRD.2014.02.0044. PMID: 26436444.
3. Bhatnagar V, Richard E, Melcer T, Walker J, Galarneau M. Retrospective study of cardiovascular disease risk factors among a cohort of combat veterans with lower limb amputation. *Vasc Health Risk Manag.* 2019 Sep 19;15:409-418. doi: 10.2147/VHRM.S212729. PMID: 31571892; PMCID: PMC6756832.
4. Crum-Cianflone NF, Bagnell ME, Schaller E, Boyko EJ, Smith B, Maynard C, et al. Impact of combat deployment and posttraumatic stress disorder on newly reported coronary heart disease among US active duty and reserve forces. *Circulation.* 2014 May 6;129(18):1813-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005407. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24619462.
5. Boos CJ, De Villiers N, Dyball D, McConnell A, Bennett AN. The Relationship between Military Combat and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Vasc Med.* 2019 Dec 22;2019:9849465. doi: 10.1155/2019/9849465. PMID: 31934451; PMCID: PMC6942813.
6. Stewart IJ, Poltavskiy E, Howard JT, Janak JC, Pettay W, Zarzabal LA, et al. The Enduring Health Consequences of Combat Trauma: a Legacy of Chronic Disease. *J Gen Intern Med.* 2021 Mar;36(3):713-721. doi: 10.1007/s11606-020-06195-1. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32959346; PMCID: PMC7947104.
7. Boos CJ, Haling U, Schofield S, Cullinan P, Bull AMJ, Fear NT, Bennett AN; ADVANCE Study. Relationship between combat-related traumatic injury and its severity to predicted cardiovascular disease risk: ADVANCE cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 Nov 27;23(1):581. doi: 10.1186/s12872-023-03605-0. PMID: 38012542; PMCID: PMC10680223.
8. Wei J, Li Z, Diao J, Li X, Min L, Jiang W, Yan F. Effect of lower limb amputation level on aortic hemodynamics: a numerical study. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2022 Feb 25;39(1):67-74. Chinese. doi: 10.7507/1001-5515.202108031. PMID: 35231967; PMCID: PMC9927731.
9. Howard JT, Sosnov JA, Janak JC, Gundlapalli AV, Pettay WB, Walker LE, Stewart IJ. Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses With Long-Term Hypertension Risk After Combat Injury. *Hypertension.* 2018 May;71(5):824-832. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29555664.
10. Ejtahed HS, Soroush MR, Hasani-Ranjbar S, Angoorani P, Mousavi B, Masumi M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and health-related quality of life in war-related bilateral lower limb amputees. *J Diabetes Metab Disord.* 2017 Apr 5;16:17. doi: 10.1186/s40200-017-0298-2. PMID: 28396853; PMCID: PMC5382369.
11. Boos CJ, Schofield S, Cullinan P, Dyball D, Fear NT, Bull AMJ, et al.; ADVANCE study. Association between combat-related traumatic injury and cardiovascular risk. *Heart.* 2022 Mar;108(5):367-374. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320296. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34824088; PMCID: PMC8862100.
12. Robbins CB, Vreeman DJ, Sothmann MS, Wilson SL, Oldridge NB. A review of the long-term health outcomes associated with war-related amputation. *Mil Med.* 2009 Jun;174(6):588-92. doi: 10.7205/milmed-d-00-0608. PMID: 19585770.
13. Kunnas T, Solakivi T, Renko J, Kalela A, Nikkari ST. Late-life coronary heart disease mortality of Finnish war veterans in the TAMRISK study, a 28-year follow-up. *BMC Public Health.* 2011 Feb 1;11(1):71. doi: 10.1186/1471-2458-11-71. PMID: 21284848; PMCID: PMC3038159.
14. Vyunytska L, Yuzvenko T, Dashuk T, Nikonov V, Vasyuk V, Korotchuk N. Stress-induced urgent conditions in endocrinology. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):68-72. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1360>.
15. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L, Lanyush F. Comparison of changes in the gut microbiota influenced by combinations of liraglutide with metformin and pioglitazone with metformin in overweight patients with diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(Suppl 1):331. doi: 10.1007/s00125-023-05969-6.
16. Bhatnagar V, Richard E, Melcer T, Walker J, Galarneau M. Retrospective study of cardiovascular disease risk factors among a cohort of combat veterans with lower limb amputation. *Vasc Health Risk Manag.* 2019 Sep 19;15:409-418. doi: 10.2147/VHRM.S212729. PMID: 31571892; PMCID: PMC6756832.
17. Heszelein-Lossius HE, Ismail A, Al-Borno Y, Shaqqoura S, Skaik N, et al. Disturbing medical findings in war-related traumatic amputation patients: a clinical descriptive study from Gaza. *BMJ Open.* 2020 Jun 22;10(6):e034648. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034648. PMID: 32571856; PMCID: PMC7311037.
18. Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2023;19(6):424-427. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.

Отримано/Received 23.05.2024

Рецензовано/Revised 25.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2024 ■

Information about authors

Marta Farmaha, PhD in Medicine, Therapist, Charitable Organization "Charitable Fund "Superhumans" (Superhumans Center), Kyiv, Ukraine; e-mail: m.farmaha@superhumans.com; <https://orcid.org/0000-0003-1298-4644>

Andrii Vilenskyi, PhD in Public Administration Science, Medical Director, Charitable Organization "Charitable Fund "Superhumans" (Superhumans Center), Kyiv, Ukraine; e-mail: andriy@superhumans.com; <https://orcid.org/0009-0003-7983-3581>

Volodymyr Aleynik, Head of the "Rehabilitation Center" Department, Charitable Organization "Charitable Fund "Superhumans" (Superhumans Center), Kyiv, Ukraine; e-mail: v.aleynik@superhumans.com; <https://orcid.org/0009-0001-4807-1049>

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

M.L. Farmaha, A.B. Vilenskyi, V.A. Aleynik
Charitable Organization "Charitable Fund "Superhumans", Kyiv, Ukraine

A comprehensive approach to rehabilitation interventions in patients with limb amputation and metabolic disorders in the multidisciplinary team of the Charitable Organization "Charitable Fund "Superhumans"

Abstract. Background. Limb loss inevitably leads to changes in the physical, social, and mental domains that trigger a cascade of events: a more sedentary lifestyle, decreased ability to self-care, and increased use of health services. In addition, limb loss can negatively affect metabolic regulation and contribute to an increased risk of obesity and all associated metabolic consequences. The aim of the study was to justify the role of doctors of therapeutic specialties in the multidisciplinary team of the rehabilitation center based on the study of patients' concomitant diseases. **Materials and methods.** The study included 379 patients from the Charitable Organization "Charity Fund "Superhumans". They had an amputation and received a prosthesis and/or underwent rehabilitation from July 2023 to March 2024. Among participants, there were 9 women and 370 men, with an average age of 37.22 ± 9.74 years. **Results.** The role of doctors of therapeutic specialties in the multidisciplinary team of the rehabilitation center is substantiated based on the study of concomitant diseases of patients who have undergone amputation of

one or more limbs. The study identified the following comorbidities: overweight (193 cases, 50.9 %), hypertension (108 cases, 28.5 %), liver damage of viral and non-viral origin (71 cases, 18.7 %), dyslipidemia (44 cases, 11.6 %), chronic gastritis (19 cases, 5.0 %), gastroesophageal reflux disease (15 cases, 4.0 %), rhythm disturbances (mainly sinus tachycardia or bradycardia) (14 cases, 3.7 %), chronic pancreatitis (11 cases, 2.9 %), duodenal ulcer (10 cases, 2.6 %), chronic cholecystitis (9 cases, 2.4 %), urolithiasis (4 cases, 1.1 %), chronic cystitis (4 cases, 1.1 %), chronic pyelonephritis (3 cases, 0.8 %), atrioventricular block (3 cases, 0.8 %), chronic obstructive pulmonary disease (2 cases, 0.5 %), bronchial asthma (2 cases, 0.5 %), autoimmune thyroiditis (2 cases, 0.5 %), nodular goiter (1 case, 0.3 %). **Conclusions.** Based on data obtained, the risks of progression of metabolic disorders and comorbidities in patients with limb amputations were determined.

Keywords: obesity; metabolic disorders; cardiovascular diseases; stress; limb amputation; rehabilitation

UDC 612.821.5.

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426>V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, V.L. Vasiuk², L.A. Nykytiuk³, V.S. Yuzvenko¹, L.V. Mikulets²¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine³ Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine

Abstract. Background. Diabetes-related distress (DRD) is a psychological syndrome with worsened prognosis in uncontrolled diabetic patients. Risk of DRD progression is increased with uncontrolled diabetes, development of complications, concomitant medical conditions, and complicated treatment regimens. In addition to the disease burden, there are other factors that increase the risk of DRD such as lower level of education, younger age, sedentary lifestyle, unhealthy diet, and poor self-care behavior. The current study purposed to assess the factors contributing to DRD among the Ukrainian population using the Diabetes Distress Scale (DDS-17) score and its sub-scores. **Materials and methods.** A cross-sectional analysis was conducted between January and June 2024 enrolling 125 diabetic patients from five Ukrainian regions. The survey included two parts: the first section gathered sociodemographic data and the second one focused on assessing the DDS-17 score. **Results.** Participants aged 46 years old and above had higher emotional distress compared to younger patients. Those with a primary educational level showed significantly higher emotional distress than those with a secondary level of education. Participants who were treated with both insulin and non-insulin medications or had a diastolic blood pressure of more than 90 mm Hg showed significant moderate to high distress. Participants who lived in rural areas showed higher distress. Obese and overweight people had significant moderate to high distress. The association between medical history with total distress showed that participants with glycated hemoglobin (HbA1c) of more than 8.0 followed by those who had HbA1c between 7.1 and 8.0 showed moderate to high total distress. **Conclusions.** It is concluded that the prevalence of DRD is high in Ukraine, more common among rural residents, and among participants with high HbA1c, low educational level and those on complex treatment regimens. Screening for DRD and providing better support can optimize clinical outcomes.

Keywords: diabetes; distress; sociodemographic indicators; emotional interpersonal distress

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder delineated by reduced and/or absence of insulin secretion from the pancreas and/or insulin resistance leading to impaired glucose uptake, decreased glucose storage, and altered carbohydrate and lipid metabolism) [1].

DM affects an estimated 537 million adults worldwide between the age of 20 to 79 (10.5 % of all adults in this age range). By 2030, 643 million people will have diabetes globally, increasing to 783 million by 2045 [2].

The conflict and violence that followed the military invasion of Ukraine in late February 2022, has already left substantial scars on the population [3]. The exodus of droves of Ukrainian refugees has likewise touched our hearts and is admirably being met with a robust response by international health care communities and organizations [4].

DM one of the most common non-communicable diseases requires ongoing medical treatment and multifactorial risk-reduction strategies along with strict regulation of glycaemia [5]. Poor glycemic control engenders vast complications

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Юзвенко Тетяна Юріївна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукових питань, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13-а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com

For correspondence: Tetyana Yuzvenko, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com

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

that can manifest either as macrovascular complications or as microvascular complications [6, 7]. The progression of the complications can be delayed by achieving the target glycemic goal through improving patient medication compliance and enhancing awareness about self-management behaviors [8].

Self-management, a vital component in DM care, refers to the individual inherent capacity to manage symptoms, minimize physical and psychological disorders, and implement healthy lifestyle measures [9]. DM exerts a profound impact on the psychosocial well-being and affects mental health which is manifested as (depression, anxiety and stress, persistent fear of hypoglycemia, impaired eating habits, and development of diabetes-related distress (DRD)) [10, 11].

DRD, the most common psychological comorbid condition. Encompasses various negative feelings as worrying, frustration, and dependency among type 2 diabetes mellitus (T2DM) [12]. The manifestation of DRD can be elucidated by patients' emotional response to the diagnosis, the menace of complications, apprehension about support and access to care, and the multi self-management strategies as frequent monitoring of blood glucose, regular follow up with both a healthy dietary plan, and physical activity. It is further associated with detrimental consequences as it impedes the achievement of optimal therapeutic outcomes, impairs appropriate self-care and hinders medication adherence [13].

Risk of DRD progression is increased by uncontrolled DM, development of complications, concomitant medical conditions, and complicated treatment regimens [11, 14]. In addition to the disease burden, there are other factors that heighten the risk of DRD as lower level of education, younger age, sedentary life, unhealthy diet, and poor self-care behavior [15, 16].

Diabetic patients suffer from both DRD and depression where DRD is viewed as a predisposing factor for depression [17]. Several studies have shown that depression and DRD can interrupt self-management, impair glycemic control, increase the risk of complications and, mortality, and decrease the quality of life.

Two questionnaires were developed to assess DRD, the Problem Areas in Diabetes (PAID) questionnaire and the Diabetes Distress Scale (DDS)-17 [18]. Both questionnaires have their advantages in appraising DRD, but the DDS-17 is more precise and has an improved questionnaire structure compared with PAID [18]. Since participants with DM are susceptible to develop microvascular and macrovascular complications and psychological manifestations, and are at higher risk to have distress so, we conduct this study among patients with T2DM. No studies have been assessed the factors contributing to DRD among the Ukrainian population using the DDS-17 score and its sub-scores, so this cross-sectional study **purposed** to assess the DRD and its associated factors among adult participants with T2DM in Ukraine.

Materials and methods

A cross-sectional survey was carried out between January and June 2024 enrolling 125 diabetic patients from five Ukrainian regions (Kyiv, Chernivtsi, Kharkiv, Lviv, Uzhhorod). To be eligible for participation, individuals had to be Ukrainian citizens who were T2DM patients, 30 years of age or older, regardless of gender. Once participants provided

their digital informed consent, they were asked to complete a set of instruments. These instruments were presented in a pre-randomized sequence to mitigate any potential order-related effects. The survey was conducted anonymously, and participants willingly took part without receiving any compensation.

The study protocol was approved by the Research and Ethics Committee of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine. Participation was voluntary and informed consent was obtained from all participants before filling the questionnaire. Privacy and confidentiality of participants were respected.

The self-administered questionnaire was in Ukrainian and required approximately 15–20 min to complete. The first section of the questionnaire covered the sociodemographic factors, including gender, age, weight, and height. Body mass index (BMI) was calculated using the weight and height. The second section consisted of the DDS-17 score. It was developed by W.H. Polonsky et al. [19] and was translated into the Ukrainian language.

The questionnaire is composed of 17 questions grouped in four sub-components.

Five questions are about emotional burden (EB):

- Feeling that diabetes is taking up too much of my mental and physical energy every day.
- Feeling angry, scared and/or depressed when I think about living with diabetes.
- Feeling that I will end up with serious long-term complications, no matter what I do.
- Feeling that diabetes controls my life.
- Feeling overwhelmed by the demands of living with diabetes.

Five questions concern regimen-related distress (RD):

- Not feeling confident in my day-to-day ability to manage diabetes.
- Feeling that I am not testing my blood sugars frequently enough.
- Feeling that I am often failing with my diabetes routine.
- Feeling that I am not sticking closely enough to a good meal plan.
- Not feeling motivated to keep up my diabetes self-management.

Three questions are about interpersonal-related distress (ID):

- Feeling that friends or family are not supportive enough of self-care efforts (e.g. planning activities that conflict with my schedule, encouraging me to eat the “wrong” foods).
- Feeling that friends or family don't appreciate how difficult living with diabetes can be.
- Feeling that friends or family don't give me the emotional support that I would like.

And four questions concern physician-related distress (PD):

- Feeling that my doctor doesn't know enough about diabetes and diabetes care.
- Feeling that my doctor doesn't give me clear enough directions on how to manage my diabetes.

— Feeling that my doctor doesn't take my concerns seriously enough.

— Feeling that I don't have a doctor who I can see regularly enough about my diabetes.

Each question is rated on a 6-point scale from 1 ("No problem") to 6 ("A very serious problem"). The score was calculated by adding up the participant's responses to the relevant questions and then dividing this sum by the total number of questions within that particular scale. For the calculation of the total DDS-17, responses of all questions were added and divided by 17. The total score and its sub-components were interpreted according to the mean score. Score below than 2 indicates little or no distress. Score of two and above indicates moderate-high distress.

Descriptive statistics were used to describe patient characteristics, with frequencies and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation for continuous variables. The chi-square or Fisher's exact tests were used for categorical variables, and student T test or Mann Whitney tests were used for continuous variables. A p value < 0.05

was statistically significant, with an acceptable margin of error of 5 %. Fisher or Pearson chi-square tests between two categorical variables were both used. The relationship between categorical and continuous variables, on the other hand, was examined using either the student T test or the ANOVA test.

Results

Out of the 125 participants enrolled in this study, 68 were females (54.4 %) with a mean age of 52 ± 16 years. Approximately half and quarter of the participants were between 46 and 60 years and were above 60 years, respectively (49.6 and 27.2 %, respectively). In addition, 108 participants were overweight. A summary of sociodemographic characteristics is provided in Table 1.

Participants had T2DM for less than 10 years (68.8 %), treated with non-insulin medications (75.2 %) with different comorbidities (cardiovascular diseases in 39.2 %). Details about medical and medication history, and distress scores are listed in Table 2.

Table 1. Sociodemographic characteristics of patients with type 2 DM

Sociodemographic characteristics	Frequency	%
Gender		
Male	57	45.6
Female	68	54.4
Age range, years		
30–45	29	23.2
46–60	62	49.6
> 60	34	27.2
BMI		
Overweight	67	53.6
Obesity	41	32.8
Marital status		
Single	29	23.2
Married	73	58.4
Divorced/widowed	23	18.4
Employment status		
Unemployed	82	65.6
Employed	43	34.4
Dwelling region		
Kyiv	25	20.0
Kharkiv	25	20.0
Lviv	25	20.0
Chernivtsi	25	20.0
Uzhhorod	25	20.0
Residence area		
Rural	32	25.6
Urban	93	74.4
Educational level		
Primary (school)	42	33.6
Secondary (high school)	83	66.4
Smoking cigarettes	69	55.2

Table 2. Medical and medication history, and distress scores

Medical history	Frequency	%
Cardiovascular diseases	49	39.2
T2DM duration, years		
< 10	86	68.8
> 10	39	31.2
DM medications		
Insulin	31	24.8
Non-insulin	94	75.2
HbA1c, %		
< 7.0	18	14.4
7.1–8.0	28	22.4
> 8.1	79	63.2
SBP, mm Hg		
< 120	14	11.2
121–140	24	19.2
> 141	87	69.6
DBP, mm Hg		
< 80	29	23.2
81–90	27	21.6
> 91	69	55.2
Total cholesterol, mmol/l		
< 5.2	21	16.8
5.3–6.0	26	20.8
> 6.1	78	62.4
Emotional distress	81	64.8
Physician distress	42	33.6
Regimen distress	27	21.6
Interpersonal distress	26	20.8
Total distress	26	20.8

Notes: HbA1c — glycosylated hemoglobin; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Associations between sociodemographic characteristics and medical history of the participants and different types of distress. Participants of 46 years and above had higher emotional distress compared to younger patients (61.5 versus 48.3 %, p value = 0.041). Those with primary educational level showed significantly higher emotional distress than those with a secondary level of education (71.7 versus 64.9 %, p value = 0.028). The association between sociodemographic characteristics and physician distress showed that participants of 46 years and above had more distress than younger participants (30.8 versus 12.7 %, p value = 0.034). Non-smokers had a significant distress (29.2 %, p value = 0.023).

However, the association between medical history with physician distress showed that participants who were treated with both insulin and non-insulin medications or had DBP more than 90 mm Hg showed significantly moderate to high distress.

Obese and overweight participants had a significant moderate to high distress (67.2 and 46.8 %, respectively, p value = 0.031). The situation was similar for those with secondary high school and primary school. The association between medical history with total distress showed that participants with HbA1c of more than 8.1 % followed by those who had HbA1c between 7.1 and 8.0 % showed moderate to high total distress (45.7 and 40.6 %, p value = 0.045).

Discussion

DRD is a common health issue that frequently accompanies DM [20]. Our study showed that a noted percentage of participants had moderate to high DRD, with emotional distress being the most common type of distress (64.8 %).

These results were in accordance with a study conducted in other countries [21]. This study showed that emotional-related distress had the highest prevalence among the DRD subscales, followed by regimen-, physician-, and interpersonal-related distress.

The same order of distress was found in the KSA [22] study, except that regimen-related distress was higher than emotional distress. Studies showed that emotional- and regimen-related distress had the highest prevalence among the subclasses of DRD. This explains the importance of patients' emotions and the need to treat their concerns regarding how to deal with DM including medication management.

Concerning the educational level, we showed that participants who had primary educational level had higher total DRD score compared to those who had a secondary educational level. In addition, we revealed that people who had a primary educational level had more emotional distress. Addressing other sub-scores of the DDS-17 score showed that those with secondary educational level had more physician related distress and regimen related distress whereas those with primary education had more emotional distress.

Our results also revealed that persons who live in the sub-urban areas had a significantly higher distress, but for the interpersonal distress sub-score. This could be because participants living in rural areas might face multiple drawbacks, including low access to DM education, medical services, poor cell phone signal and internet access, limited transportation, long travel distance. Moving on to medication regimen, we revealed that those who take a combination of oral and injectable medications had higher distress.

In the realm of T2DM management, the evolving demands of this progressive disease often necessitate the implementation of additional pharmacological interventions or modifications to existing medication regimens over time. Patients afflicted with uncontrolled diabetes, especially when compounded by diabetic complications, typically find themselves exposed to an increased pharmacotherapeutic load. Consequently, this therapeutic approach contributes to the escalation in the complexity of the treatment regimen. It is proposed that patients with T2DM get into a cycle of poor glycemic control, increased medication complexity, hence as increased risk for distress [23].

Our study showed that participants who are obese had more emotional distress. Obesity might be associated with total distress since obese persons may have poor body estimation and require extra attention in diets, exercise, and weight-loss medications; all of these variables may exacerbate their mental health [24].

As a higher level of HbA1c reflects treatment failure and this could be attributed to more distress [25]. The relationship between smoking and distress is bidirectional, as some people tend to use smoking to relieve distress [26]. Our study revealed that young patients who's (age is between 30 and 45 years) had more interpersonal distress, but for the other sub-scores, it was more common among older participants (age > 45 years).

Our study was conducted using a self-administered survey that reflected the participants' point of view, and possible incorrect interpretation of the questions. The study is a cross-sectional one, hence a causal relationship between the factors and distress can't be confirmed. Our study did not assess the mental and physical health in the recruited participants population, and we did not correlate it with socio-economic and sociodemographic characteristics. This study was the first of its kind to be conducted in Ukraine to study the association between patients' characteristics and DRD.

Conclusions

The prevalence of DRD is high in Ukraine, more common among rural residents, and among participants high HbA1c, low educational level and on complex treatment regimens.

Screening for distress may provide better support, decrease DRD complications and optimize clinical outcomes.

References

1. Pleus S, Tytko A, Landgraf R, Heinemann L, Werner C, Müller-Wieland D, et al. Definition, Classification, Diagnosis and Differential Diagnosis of Diabetes Mellitus: Update 2023. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2024 Mar;132(3):112-124. doi: 10.1055/a-2166-6643.
2. Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, Kumar R, Sharma A. Prevalence of Diabetes in India: A Review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition. *Curr Diabetes Rev*. 2024;20(1):e130423215752. doi: 10.2174/1573399819666230413094200.
3. Alessi J, Yankiv M. War in Ukraine and barriers to diabetes care. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1465-1466. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00480-9.
4. Musio F. The Evolving Ukrainian Refugee Health Care Crisis — A Platform for the True Meaning of the Physician's and Health Care Professional's Healing Work. *J Emerg Med*. 2023 Mar;64(3):380-384. doi: 10.1016/j.jemermed.2022.12.009.

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
6. McDaniel CC, Lo-Ciganic WH, Chou C. Diabetes-related complications, glycemic levels, and healthcare utilization outcomes after therapeutic inertia in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2024 Apr;18(2):188-195. doi: 10.1016/j.pcd.2023.12.004.
7. Yang T, Qi F, Guo F, Shao M, Song Y, et al. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Mol Med*. 2024 May 26;30(1):71. doi: 10.1186/s10020-024-00824-9.
8. Li X, Donnelly LA, Sliker RC, Beulens JWJ, 't Hart LM, et al. Trajectories of clinical characteristics, complications and treatment choices in data-driven subgroups of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2024 Jul;67(7):1343-1355. doi: 10.1007/s00125-024-06147-y.
9. Valentine WJ, Norrbacka K, Boye KS. Utilities for Complications Associated with Type 2 Diabetes: A Review of the Literature. *Adv Ther*. 2024 Jul;41(7):2655-2681. doi: 10.1007/s12325-024-02878-x.
10. Nguyen VB, Tran TT, Dang TL, Nguyen VVH, Tran BT, Le CV, Toan ND. Diabetes-Related Distress and Its Associated Factors Among Patients with Diabetes in Vietnam. *Psychol Res Behav Manag*. 2020 Dec 14;13:1181-1189. doi: 10.2147/PRBM.S285291.
11. McInerney AM, Lindekilde N, Nouwen A, Schmitz N, Deschênes SS. Diabetes Distress, Depressive Symptoms, and Anxiety Symptoms in People With Type 2 Diabetes: A Network Analysis Approach to Understanding Comorbidity. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1715-1723. doi: 10.2337/dc21-2297.
12. Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(6):424-427. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.
13. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med*. 2019 Jul;36(7):803-812. doi: 10.1111/dme.13967.
14. Verdecias N, McQueen A, Von Nordheim DA, Broussard DJ Jr, Smith RE, Kreuter MW. Diabetes distress in a Medicaid sample: The role of psychosocial and health-related factors. *J Diabetes Complications*. 2023 Jul;37(7):108495. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108495.
15. Presley CA, Mondesir FL, Juarez LD, Agne AA, Riggs KR, et al. Social support and diabetes distress among adults with type 2 diabetes covered by Alabama Medicaid. *Diabet Med*. 2021 Apr;38(4):e14503. doi: 10.1111/dme.14503.
16. Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet Med*. 2020 Mar;37(3):393-400. doi: 10.1111/dme.14157.
17. Chew BH, Vos R, Mohd-Sidik S, Rutten GE. Diabetes-Related Distress, Depression and Distress-Depression among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysia. *PLoS One*. 2016 Mar 22;11(3):e0152095. doi: 10.1371/journal.pone.0152095.
18. Nygaard M, Willaing I, Joensen LE, Lindgreen P, Stenov V, et al. A Short-Form Measure of Diabetes Distress Among Adults With Type 1 Diabetes for Use in Clinical Practice: Development and Validation of the T1-DDS-7. *Diabetes Care*. 2023 Sep 1;46(9):1619-1625. doi: 10.2337/dc23-0460.
19. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):626-31. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.
20. De Wit M, Pouwer F, Snoek FJ. How to identify clinically significant diabetes distress using the Problem Areas in Diabetes (PAID) scale in adults with diabetes treated in primary or secondary care? Evidence for new cut points based on latent class analyses. *BMJ Open*. 2022 Mar 11;12(3):e056304. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056304.
21. Hiasat DA, Salih MB, Abu Jaber AH, Abubaker OF, Qandeel YA, et al. The prevalence of diabetes distress among patients with type 2 diabetes in Jordan. *J Taibah Univ Med Sci*. 2023 Apr 15;18(6):1237-1243. doi: 10.1016/j.jtumed.2023.04.002.
22. AlOtaibi AA, Almesned M, Alahaideb TM, Almasari SM, Alsuwayt SS. Assessment of diabetes-related distress among type 2 diabetic patients, Riyadh, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2021 Sep;10(9):3481-3489. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_488_21.
23. Park HS, Cho Y, Seo DH, Ahn SH, Hong S, et al. Impact of diabetes distress on glycemic control and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2024 Mar 6;14(1):5568. doi: 10.1038/s41598-024-55901-0.
24. Hoffman RP, Damilano CP, Hong KMC, Glick BA, Kamboj MK. Glycemic control, depression, diabetes distress among adolescents with type 2 diabetes: effects of sex, race, insurance, and obesity. *Acta Diabetol*. 2022 Aug;59(8):1083-1089. doi: 10.1007/s00592-022-01902-2.
25. Ibrahim A, Rida A, Dakroub D, Cherri S, Fahs H, et al. Association between diabetes distress and sociodemographic and/or socioeconomic factors among adults: A cross-sectional study. *Heliyon*. 2023 Nov 14;9(11):e21767. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21767.
26. Hong KMC, Glick BA, Kamboj MK, Hoffman RP. Glycemic control, depression, diabetes distress among adolescents with type 1 diabetes: effects of sex, race, insurance, and obesity. *Acta Diabetol*. 2021 Dec;58(12):1627-1635. doi: 10.1007/s00592-021-01768-w.

Received 07.06.2024

Revised 22.08.2024

Accepted 12.09.2024 ■

Information about authors

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Tetyana Yuzvenko, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Valentyna Vasiuk, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vasiuk.valentyna@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

Larisa Nykytiuk, MD, DSc, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3259-4205>

Violetta Yuzvenko, MD, DSc, PhD, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

Ludmila Mikulets, MD, DSc, PhD, Department of propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1729-4151>

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

Information about funding. This work was supported by the Ministry of Health of Ukraine ("Management of Diabetes Under Conditions of Chronic Stress"; state registration number 0123U100395).

Authors' contribution. Pankiv V.I. — research concept and design, data collection and analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article; Yuzvenko T.Yu. — editing, critical review, final approval of the article; Vasiuk V.L., Nykytiuk L.A., Yuzvenko V.S., Mikulets L.V. — data collection and analysis, statistical analysis, preparation of literary sources, text correction.

Паньків В.І.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Васюк В.А.², Никитюк Л.А.³, Юзвенко В.С.¹, Мікулець Л.В.²

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

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

³ Медичний факультет Ужгородського національного університету, м. Ужгород, Україна

Зв'язок між діабетичним дистресом та соціально-демографічними чинниками в дорослих хворих в Україні

Резюме. Актуальність. Дистрес, пов'язаний з діабетом (діабетичний дистрес), — це психологічний синдром, що характеризується погіршеним прогнозом у пацієнтів із неконтрольованим діабетом. Ризик прогресування діабетичного дистресу підвищується при декомпенсації цукрового діабету, розвитку ускладнень, супутніх захворюваннях та складних схемах лікування. Крім того, існують інші фактори, що підвищують ризик діабетичного дистресу, як-от нижчий рівень освіти, молодший вік, малорухливий спосіб життя, нездорове харчування, зниження здатності до самообслуговування. **Мета дослідження:** оцінити фактори, що призводять до розвитку діабетичного дистресу серед населення України, використовуючи шкалу діабетичного дистресу DDS-17 та її підшкали. **Матеріали та методи.** У період з січня по червень 2024 року було проведено перехресний аналіз за участю 125 хворих на цукровий діабет із п'яти регіонів України. Опитування включало дві частини: перша містила соціально-демографічні дані, а друга зосереджувалася на оцінці шкали DDS-17. **Результати.** Хворі на цукровий діабет віком понад 46 років мали вищі показники емоційного стресу порівняно

з молодшими пацієнтами. В осіб із середньою освітою емоційний стрес був значно більший, ніж у тих, хто мав вищу освіту. Учасники, які отримували препарати інсуліну й таблетовані цукрознижувальні засоби або мали діастолічний артеріальний тиск понад 90 мм рт.ст., а також хворі, які проживали в сільській місцевості, частіше страждали від дистресу. Ожиріння й надмірна маса тіла також мали вірогідний вплив на розвиток діабетичного дистресу. Зв'язок між анамнезом і загальним дистресом показав, що учасники з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 8,0 % мали більш виражений діабетичний дистрес порівняно з хворими, у яких уміст HbA1c коливався від 7,1 до 8,0 %. **Висновки.** В Україні встановлена значна поширеність діабетичного дистресу, частіше він зустрічається в сільських мешканців, а також серед хворих із підвищеним умістом глікованого гемоглобіну, нижчим рівнем освіти. Скринінг щодо діабетичного дистресу й поліпшення якості медичної допомоги допоможе оптимізувати клінічні результати.

Ключові слова: цукровий діабет; дистрес; соціально-демографічні показники; емоційний міжособистісний дистрес

Аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу при лікуванні серцево-судинних захворювань: особливості клінічного випадку

Резюме. Актуальність. Лікування пацієнтів з коморбідною патологією, що включає гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь, часто потребує застосування аміодарону. На жаль, використання аміодарону в деяких випадках супроводжується ускладненнями, в тому числі дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ). Найбільш серйозна ситуація розвивається при виникненні аміодарон-індукованого тиреотоксикозу, що призводить до додаткового токсичного впливу на міокард та змін чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів. Маніфестація аміодарон-індукованого тиреотоксикозу не завжди типова, що викликає певні труднощі в діагностиці та лікуванні, особливо в геріатричних пацієнтів з коморбідними станами. **Мета:** проаналізувати клінічний випадок розвитку аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу у пацієнта похилого віку, який страждає на гіпертонічну та ішемічну хворобу серця, з перенесеним інфарктом міокарда, порушеннями серцевого ритму; з'ясувати особливості клінічних проявів дисфункції щитоподібної залози, підходів до діагностики та лікування. **Матеріали та методи.** Розглянутий клінічний випадок лікування пацієнта із серцево-судинною патологією, ускладненою розвитком дисфункції ЩЗ при використанні аміодарону: наведені та проаналізовані дані анамнезу, об'єктивного обстеження, результати лабораторно-інструментального дослідження та лікування. **Результати.** Пацієнт П., 88 років, госпіталізований в кардіологічне відділення з клінічними ознаками тиреотоксичної кардіоміопатії, енцефалопатії, міопатії, дермопатії. Хворіє близько 45 років, переніс інфаркт міокарда. Отримувач на постійній основі антигіпертензивні препарати, статини, нітрати, антитромботичні препарати. У зв'язку із погіршенням стану і виникненням фібриляції передсердь рік тому був призначений аміодарон по 200 мг щоденно. При огляді пацієнта виявлено значне схуднення, ознаки серцевої недостатності ІІА ст. зі зниженням фракції викиду до 34–36 %, комбіновані порушення ритму, зокрема фібриляція передсердь. За даними лабораторно-інструментального обстеження зареєстровано різке зниження тиреотропного гормону до 0,007 мкМО/мл на тлі помірного збільшення вільного тироксину при майже нормальних розмірах ЩЗ, наявній помірно підвищеній ехогенності з ділянками гіперваскуляризації та невеликим неоднорідної структури вузлом в правій частці. Крім того, спостерігались підвищення ШОЕ, анемія легкого ступеня, незначна гіперкреатиніємія. З огляду на коморбідну патологію, вік пацієнта, зміни в ЩЗ одночасно з тиреоїдною дисфункцією, прогресування серцевої недостатності та порушення ритму серця на тлі тривалого прийому аміодарону був встановлений діагноз аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу. У лікуванні передусім був відмінений аміодарон, призначений тіамазол по 20 мг щоденно, також протианемічні, заспокійливі препарати. Перхлорат калію не застосовувався. Через чотири місяці вдалося досягти еутиреоїдного стану за відсутності побічних реакцій від тиреостатичної терапії. Рецидиву тиреотоксикозу протягом року не спостерігалось. **Висновки.** Враховуючи, що застосування аміодарону в коморбідних пацієнтів літнього віку, зокрема з превалюючими серцево-судинними проявами, може супроводжуватись ураженням ЩЗ, необхідно проводити ретельний моніторинг стану і функції ЩЗ як перед призначенням препарату, так і в динаміці терапії для виключення можливого розвитку аміодарон-індукованих станів, особливо тиреотоксикозу. Лікування аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу має включати тиреостатичну терапію, дозування якої повинно враховувати вік, коморбідну патологію, ступінь тяжкості, а тривалість її прийому — визначатись досягненням еутиреозу з подальшою медикаментозною підтримкою. **Ключові слова:** аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу, коморбідний пацієнт похилого віку, тиреостатична терапія, серцево-судинні захворювання, фібриляція передсердь

Вступ

Використання фармакотерапії при коморбідних станах передбачає певні труднощі у зв'язку з можливим розвитком токсичного впливу лікарських засобів та побічних реакцій, особливо в гериатричних хворих. При поєднанні ішемічної хвороби серця (ІХС) з гіпертонічною хворобою (ГХ) та синдромом порушень ритму серця часто застосовують аміодарон, насамперед при наявній фібриляції передсердь (ФП) [1].

ФП — одна з найпоширеніших форм аритмії, що виникає на тлі атеросклеротичного кардіосклерозу, ревматичних вад серця, ГХ, кардіоміопатій, міокардитів, серцевої недостатності (СН), тиреотоксикозу. Зазначається, що ФП розвивається переважно в осіб похилого та старечого віку, майже в 5 разів збільшуючи ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, що врешті-решт може призвести до смерті або інвалідності, збільшення частоти рецидивів на відміну від інсультів іншої етіології [2, 3]. Тому потрібна своєчасна діагностика і систематичний скринінг ФП для прогнозу життя пацієнтів віком понад 65 років [4].

Згідно із сучасними рекомендаціями щодо алгоритму лікування ФП пропонується використання підходу ABC Pathway (Atrial fibrillation Better Care), що включає антикоагулянтну терапію для профілактики інсультів, тактику контролю симптомів, зокрема ЧСС, а також контроль супутніх захворювань та факторів ризику, зокрема артеріального тиску (АТ), дисліпідемії, усунення ризику кровотеч і лікування СН [4, 5]. Вибір лікувального засобу залежить від форми ФП, наявного органічного захворювання серця, дисфункції лівого шлуночка, порушень ритму та ін. При цьому у пацієнтів з ГХ та істотним ураженням серця — гіпертрофією лівого шлуночка, а також СН — препаратом вибору є аміодарон.

Фармакодинаміка аміодарону пов'язана з блокадою передусім калієвих каналів і уповільненням збудження α - та β -адренорецепторів, що зумовлює іноді появу кардіальних ускладнень. Проте аміодарон вважається досить безпечним для застосування у пацієнтів з ФП і СН, тому що не справляє негативного інотропного ефекту на міокард [6]. Разом з тим при лікуванні аміодароном іноді можливий розвиток токсичних ускладнень. Так, відомо, що на тлі прийому аміодарону іноді спостерігаються ураження легень, печінки, шкіри, периферичної нервової системи, очей. Повідомляється, що частота побічних ефектів при застосуванні аміодарону становить 15 % в перший рік, а при тривалому лікуванні — до 50 % [7]. У молекулі аміодарону наявний йод, а за структурою препарат є аналогом тиреоїдних гормонів. Дейодування аміодарону призводить до вивільнення великої кількості йоду з подальшим розвитком порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ), а саме гіпотиреозу або тиреотоксикозу, що спостерігається приблизно у 15–20 % пацієнтів, які отримують цей препарат [8, 9]. Слід зауважити, що не тільки власне аміодарон, але і його метаболіт — дезетиламіодарон може викликати дисфункцію ЩЗ шляхом прямого цитотоксичного впливу на тиреоїдні фолікули [8].

Аміодарон здатний перешкоджати утворенню трийодтироніну з тироксину внаслідок інгібування 5'дейодинази 1-го типу, а також пригнічувати вплив гормонів ЩЗ шляхом блокування захоплення їх гепатоцитами та кардіоміоцитами [10]. Гальмування активності дейодинази нерідко зберігається протягом декількох місяців і після відміни препарату. Попри зазначені зміни у периферичному метаболізмі тиреоїдних гормонів, більшість хворих перебувають у стані еутиреозу, тобто концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) утримується в межах норми. І все ж таки в окремих хворих, у більшості випадків за умов тривалого прийому аміодарону, розвиваються ураження ЩЗ [8]. Існують дані, що гіпотиреоз на тлі прийому аміодарону розвивається в 14,0 % і частіше в літніх жінок, що мешкають в регіонах з високим вмістом йоду в навколишньому середовищі [11]. При цьому слід відзначити, що розвиток аміодарон-індукованого гіпотиреозу не викликає серйозної проблеми на відміну від аміодарон-індукованого тиреотоксикозу (АмІТ) [12]. При розвитку пригнічення функції ЩЗ, яке має відомі клінічні прояви, як-от збільшення маси тіла, сухість шкіри, сонливість, зниження концентрації уваги, апатія, лікування не потребує відміни аміодарону та пов'язане з призначенням левотироксину [11].

АмІТ реєструється в 3 % пацієнтів при лікуванні аміодароном, як зазначають автори [13]. Не завжди клінічна симптоматика є типовою. У пацієнтів спостерігаються переважно серцево-судинні та психоневротичні розлади. Серцево-судинні розлади, що виникають завжди, маніфестують у вигляді серцебиття, перебоїв, задишки при навантаженні, рецидиву порушень ритму серця. Отже, особливості клінічної маніфестації, а саме наявні на першому плані серцево-судинні порушення та незначно виражені або зовсім відсутні деякі класичні симптоми тиреотоксикозу (зоб, пітливість, тремор рук), вказують на необхідність негайного обстеження функції ЩЗ. Визначення підвищеного рівня вільного тироксину (vT_4) поряд з істотним зменшенням концентрації ТТГ, підвищення вмісту антитіл до рецептора ТТГ в разі вже наявної хвороби Грейвса (дифузного токсичного зоба) надає можливість вчасно встановити правильний діагноз — АмІТ [12].

Відомо, що надлишок тиреоїдних гормонів справляє пряму та опосередковану дію: токсичний вплив на міокард, зміни чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів, розвиток артеріальної гіпертензії з переважним підвищенням систолічного тиску. Діастолічний тиск знижується, що призводить до збільшення пульсового тиску, формування гіперкінетичного типу кровообігу на тлі вазодилатації [14]. Як правило, наявна тахікардія, виникають різні порушення ритму — екстрасистолія, ФП, особливо в осіб віком понад 60 років, що реєструється втричі частіше та зумовлена дуже низьким рівнем ТТГ [15]. Виявляється міокардіодистрофія з подальшим розвитком СН, чому також сприяє трикуспідальна регургітація [15, 16]. Попри те, що досі не підтверджена кореляція між розвитком тиреотоксикозу і СН [11], у пацієнтів наявні ознаки діастолічної дисфункції зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка та різними порушеннями ритму серця. АмІТ виявляє себе дуже часто саме наявною рефрактерністю до антиарит-

мічної терапії, вираженими порушеннями ритму серця, а у хворих зі шлуночковими аритміями — збільшенням загальної кількості шлуночкових екстрасистол. Слід зауважити, що за наявності у вихідному варіанті порушень серцевого ритму відбувається лише їх посилення.

Розрізняють дві основні форми АмІТ [12, 13, 17] — тип 1 та тип 2. АмІТ 1-го типу — це форма йод-індукованого гіпертиреозу, а АмІТ 2-го типу — медикаментозний деструктивний тиреоїдит. Є також і змішані форми, що пов'язані з можливими обома механізмами розвитку. АмІТ 1-го типу зазвичай виникає при вже наявній патології ЩЗ, зокрема це вузловий зоб, дифузний токсичний зоб. Тоді як другий тип спостерігається переважно без попереднього ураження ЩЗ. При АмІТ 1-го типу препаратами вибору, звісно, є тіонаміди. Водночас перенасичена йодом ЩЗ може погано реагувати на терапію, що потребує додавання перхлорату калію для інгібування поглинання ЩЗ йоду, а це, у свою чергу, сприятиме посиленню реакції на тіонаміди [10, 18]. Що стосується 2-го типу, препарати першої лінії в таких пацієнтів — глюкокортикоїди, ефективність лікування якими залежить від тяжкості тиреотоксикозу [19]. У разі рефрактерності до медикаментозного лікування та погіршення СН у пацієнтів з АмІТ рекомендується застосувати оперативне втручання — тиреоїдектомію, що сприяє досягненню еутиреозу в більш короткі терміни, і яку автори, за результатами досліджень [20], розглядали як терапевтичний вибір для пацієнтів з наявною тяжкою систолічною дисфункцією порівняно з пацієнтами з нормальною або помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Таким чином, лікування за допомогою аміодарону в деяких випадках супроводжується певними ускладненнями, які слід мати на увазі, саме тому нами пропонується розгляд конкретного випадку аміодарон-індукованого тиреотоксикозу, зумовленого застосуванням аміодарону у хворого з коморбідною патологією.

Мета дослідження: проаналізувати клінічний випадок розвитку аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу у пацієнта похилого віку, що страждає на гіпертонічну та ішемічну хворобу серця з перенесеним інфарктом міокарда, порушеннями серцевого ритму; з'ясувати особливості клінічних проявів ураження щитоподібної залози, підходів до діагностики та лікування.

Матеріали та методи

Розглянутий клінічний випадок лікування пацієнта з коморбідним станом, ускладнений розвитком дисфункції щитоподібної залози при використанні аміодарону: наведені дані анамнезу, об'єктивного обстеження, результати лабораторно-інструментального дослідження та лікування.

Результати та обговорення

Клінічний випадок. Пацієнт П., 88 років, госпіталізований в кардіологічне відділення у зв'язку з погіршенням стану здоров'я. Відзначав загальну і м'язову слабкість, напади ангінозних болів з серцебиттям, задишку інспіраторного характеру при невеликому навантаженні — ходьба по кімнаті, самообслуговування, швидко втомлюваність, а також інколи напади ядухи при під-

йоми на третій поверх, схуднення за останній рік більше ніж на 15 кг, набряки нижніх кінцівок, що не завжди зникали до ранку, періодичне зниження артеріального тиску (АТ), порушення сну, появу ділянок пігментації на передній поверхні гомілок, зміни настрою, поганий сон, інколи головний біль в лобно-скроневих ділянках, біль в анальному отворі та непостійну наявність крові в калі при спорожненні кишечника. Відомо, що пацієнт страждає на ІХС з ГХ більше ніж 40 років. У віці 43 років переніс інфаркт міокарда. 2,5 року тому хворів на бешихове запалення, лікувався в стаціонарі, виписаний у стабільному стані. Через 6 місяців після тривалого переохолодження на дачі захворів, лікувався самостійно, але через 2 тижні було діагностовано емпієму плеври з лівобічним ексудативним плевритом. Був госпіталізований, виконана плевральна пункція, отримано 1,5 л плеврального ексудату, при дослідженні якого не було знайдено ані атипичних клітин, ані бактеріальної флори (відомо, що отримував до того декілька антибіотиків). Дослідження плеврального вмісту переглядалось в декількох лабораторіях, результат не змінився. Протягом останніх двох років ще двічі виконувалась пункція при погіршенні стану, проте даних щодо онкологічного ураження чи якогось специфічного, зокрема туберкульозного, не отримано. Наявність туберкульозу, СНІДу, гепатиту пацієнт заперечує в себе та оточуючих. Пацієнт на постійній основі приймав антигіпертензивні препарати, статини, антикоагулянти, нітрати, але ураження серцево-судинної системи прогресували, стан поступово погіршувався, розвинулась аневризма лівого шлуночка, сформувалась недостатність аортального клапана 1-го ст. з недостатністю мітрального клапана 2-го ст., трикуспідального 1-го ст., що супроводжувалось екстрасистолічною аритмією, АВ-блокадою І ст. з повною блокадою правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) та помірним зниженням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка до 42–46 %. Рік тому в пацієнта розвинулась ФП.

З огляду на коморбідну патологію — наявну ІХС, перенесений інфаркт міокарда, ГХ, виражені комбіновані порушення ритму, в тому числі ФП, прогресуючу СН, недостатню ефективність попередньої терапії, додатково був призначений аміодарон (кордарон) в дозі 200 мг щоденно. Проте поліпшення не спостерігалось. Відсутності позитивної динаміки також сприяли супутні захворювання: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, еритематозна гастропатія, поліпоз прямої кишки, хронічний запор, хронічний геморой, вторинна анемія, сечокам'яна хвороба на тлі астенодепресивного синдрому. Через приблизно 8–10 місяців на тлі прийому аміодарону загальний стан пацієнта суттєво погіршився, збільшилась задишка, яка реєструвалась не тільки при незначному навантаженні, але й в стані спокою, з'явилися напади серцевої астми, виражена слабкість, швидка втомлюваність, перебої в роботі серця, до того ж втрата маси тіла, зменшилась ФВ до 34–36 %, і пацієнт був госпіталізований.

При об'єктивному обстеженні спостерігалась помірна блідість, знижений тургор шкіри з гіпотрофією м'язів, пігментація з пастозністю нижніх кінцівок з окремими ціанотичними ділянками по передній поверхні

гомілок. Периферичні лімфатичні вузли не пальпувались. Над легеньми ослаблене везикулярне дихання з обох сторін. Серцева діяльність аритмічна, ЧСС 85–110 за 1 хв, АТ 110/50 мм рт.ст. Печінка збільшена, на 1,5–2,5 см виступає з-під реберної дуги праворуч. Живіт м'який, локальна болючість відсутня. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Наявні кров'янисті виділення з анального отвору, сечовиділення 6–8 разів удень та до двох разів уночі. ШЗ *ad oculus* не візуалізується, при ковтанні видно перешийок, пальпаторно безболісна, м'якої консистенції.

Результати лабораторно-інструментального обстеження

Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити — $4,09 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 125 г/л, лейкоцити — $6,1 \times 10^9/л$ (е — 2 %, п — 2 %, с — 66 %, л — 22 %, м — 8 %), тромбоцити — $254 \times 10^9/л$, ШОЕ 60 мм/год, гематокрит 36,9 %. Аналіз сечі загальний: відносна щільність — 1010, білок — відсутній, цукор — відсутній, лейкоцити — 4–6 в п/зору, еритроцити — 1–2 в п/зору, епітелій плоский — незначна кількість, гіалінові циліндри — 0–1 в п/зору.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 60,8 г/л, сечовина — 7,8 ммоль/л, креатинін — 149 мкмоль/л, загальний холестерин — 4,6 ммоль/л, тригліцериди — 0,79 ммоль/л, цукор — 6,5 ммоль/л, загальний білірубін — 15,8 мкмоль/л (прямий — 4,0 мкмоль/л, непрямий — 11,8 мкмоль/л), АСТ — 15 Од/л, АЛТ — 15 Од/л, альфа-амілаза — 82 Од/л, лужна фосфатаза — 90 Од/л, фібриноген — 4,0 г/л, АЧТЧ — 27 с, протромбіновий час — 18,5 с, ПТІ — 90 %, тромбін за Квіком — 49,4 %. ПСА загальний — 3,89 нг/мл, ПСА вільний — 1,09 нг/мл, співвідношення вільного й загального ПСА — 28 %. ТТГ — 0,007 мкМО/мл (норма 0,4–4,2 мкОд/мл), $вТ_4$ — 2,47 нг/дл (норма 0,89–1,76 нг/дл), АТ-рТТГ < 10 МО/мл (норма), антитіла до ТПО — 12 МО/мл (норма до 34 МО/мл).

ЕКГ: ЧСС 85–110/хв. Повна блокада ПНПГ. Фібриляція передсердь. Рубцеві зміни (постінфарктні) в ділянці передньобокової та задньої стінок лівого шлуночка, верхівки, міжшлуночкової перетинки.

ЕхоКС: висхідна аорта — 3,32 см, АК — 1,6 см, МШП — 1,23 см, ЗСЛШ — 1,05 см, ЛП — 4,6 см, ПШ — 3,73 см, КДР — 4,92–5,0 см, КСР — 4,13 см, ФВ — 36 %.

УЗД ШЗ: розташована типово, контури рівні, розміри: права частка — $4,9 \text{ см}^3$, ліва частка — $4,6 \text{ см}^3$, перешийок — $0,45 \text{ см}^3$, ехогенність підвищена помірно, неоднорідна, крупнозерниста, при КДК — ділянки гіперваскуляризації, в правій частці візуалізується ізогіпоетерогенне включення розміром 0,7–0,9 см. Правобічний вузловий зоб.

Рентгенографія органів грудної клітки: двобічний пневмофіброз, у верхівках кальцинати. Корені структуровані. Діафрагма чітка, синуси вільні. Аорта ущільнена. Помірно збільшений лівий шлуночок серця. УЗД органів черевної порожнини: вогнищевий стеатоз печінки. Хронічний панкреатит. УЗД нирок: мікроліт та кіста лівої нирки. УЗД органів малого таза: доброякісна гіперплазія простати (ДГПЗ). Suspicion neo (біопсія:

атипових клітин не виявлено). Відеоректоскопія: поліп прямої кишки, взято біопсію (ознак атипії не знайдено). Огляд психоневролога: астенодепресивний синдром. Уролог: мікроліт та кіста лівої нирки. ДГПЗ 2-го ст.

На основі з'ясованих даних анамнезу та об'єктивного обстеження, а також отриманих результатів лабораторно-інструментальних досліджень було встановлено наступний діагноз.

Основний: ІХС. Постінфарктний (1979 р.) кардіосклероз. Атеросклероз. Недостатність аортального клапана 1-го ст., недостатність мітрального клапана 2-го ст., трикуспідального клапана 1-го ст. Гіпертонічна хвороба III ст., 1-й ступінь, ризик 4.

Ускладнення: фібриляція передсердь, постійна форма, нормосистоля. Повна блокада ПНПГ. СН ІІА зі зниженою систолічною функцією міокарда (ФВ 34–36 %), ФК ІІ за NYHA.

Супутній: аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу середньої тяжкості з тиреотоксичною енцефалопатією, кардіоміопатією, дермопатією. Вогнищевий стеатоз печінки. Мікроліт та кіста лівої нирки. ДГПЗ 2-го ст. Еритематозна гастропатія. Поліп прямої кишки. Хронічний геморой. Анемія легкого ступеня.

Беручи до уваги вік пацієнта, наявний коморбідний стан, що включає ІХС, ГХ, перенесений інфаркт міокарда, відносну недостатність аортального, мітрального, трикуспідального клапанів, комбіновані порушення ритму, що супроводжуються прогресуючою СН зі зниженою фракцією викиду, лікування пацієнта потребує ретельного врахування всіх факторів. І хоча пацієнт отримував раціональну терапію, останнім часом чітко прослідковувалась негативна динаміка.

За останні два роки пацієнт декілька разів хворів, переніс інфекційне захворювання, на тлі якого, ймовірно, розвинувся септичний стан з емпіємою плеври та плевритом, що потребувало застосування не тільки медикаментозної терапії, але й проведення плевральних пункцій, а це вкрай виснажило імунзахисні механізми. Крім того, умови життя останнім часом пов'язані зі стресами, які нашаровувались на коморбідну патологію з вікзалежними проблемами. Все це створило відповідні передумови для розвитку негативних ефектів медикаментозних засобів, зокрема аміодарону, призначення якого через тяжке ураження серця із серйозними порушеннями ритму було свого часу цілком обґрунтованим.

На момент призначення аміодарону пацієнт мав еутиреоїдний стан (попередній аналіз тиреоїдного статусу не виявив будь-яких змін), однак у ШЗ візуалізувався один невеликий вузол, що за умов відсутності функціональних змін залози не було протипоказанням для застосування препарату. Але тривале лікування аміодароном призвело до розвитку АМІТ. Про це свідчать, по-перше, клінічні ознаки тиреотоксичної кардіоміопатії у вигляді посилення задишки при мінімальному навантаженні, появи ангінозних болів, перебоїв на фоні істотних порушень ритму, які через декілька місяців прийому аміодарону збільшилися з одночасним зменшенням ФВ до 34–36 %, що, ймовірно, зумовлено додатковим токсичним впливом на міокард, змінами АТ з тенденцією до зменшення діастолічного тиску; по-дру-

ге, помірні явища тиреотоксичної енцефалопатії — від головного болю, порушень сну до астенодепресивного стану; по-третє, втрата маси тіла, м'язова та загальна слабкість, що пов'язані зі зростанням катаболічних процесів, тиреотоксичною міопатією, наявною анемією (як за рахунок ураження ЩЗ, так і через прогресуючу СН), і на додаток — тиреотоксична дермопатія з наявними ділянками пігментації та ціанозом на набряклих нижніх кінцівках по передній поверхні гомілок з обох сторін.

Щодо патоморфологічних змін ЩЗ, на фоні майже нормальних вікових розмірів залози з помірно посиленою ехогенністю визначались ділянки гіперваскуляризації та поодинокий вузол неоднорідної структури невеликих розмірів. Додаткові обстеження зареєстрували істотно низький ТТГ (аж до 0,007 мкМО/мл) і трохи збільшений рівень вТ₄ при відсутності зростання антитіл до рецептора ТТГ. Отже, клінічна картина гіперфункції ЩЗ мала достатній комплекс симптомів різного ступеня вираженості. На відміну від класичного тиреотоксикозу при дифузному токсичному зобі констатували відсутність як такої гіперплазії ЩЗ і антитіл до рецептора ТТГ, відсутність офтальмопатії при провідному синдромі серцево-судинних порушень і лабораторному підтвердженні — зниження ТТГ і підвищення вТ₄. Мала місце думка щодо наявності у пацієнта функціональної автономії ЩЗ, проте наявність серцево-судинних уражень як головних, що істотно погіршилися на фоні прийому аміодарону, поряд з психоневротичними розладами, схудненням, дермопатією при зазначених патоморфологічних змінах в ЩЗ і підтвердженій дисфункції, а також виражені зміни ШОЕ, креатиніну на фоні значного погіршення стану пацієнта свідчили про зв'язок з додаванням аміодарону до лікувальної схеми. Тому був остаточно встановлений діагноз АмІТ. Визначення 1-го типу АмІТ ґрунтувалося на попередній скомпрометованості ЩЗ (вузловий зоб), змінах ехогенності та васкуляризації, зареєстрованих УЗД з КДК і наявному перебігу тиреотоксикозу середньої тяжкості. Щодо негативного феномену автоагресії, то це цілком можливо в осіб літнього віку за умов коморбідності, беручи до уваги перенесені за останні два роки інтеркурентні захворювання. Отже, в даного пацієнта наявний АмІТ 1-го типу.

З огляду на розвиток АмІТ 1-го типу пацієнту в першу чергу було відмінено аміодарон. До базисного лікування додано тиреостатичну терапію тіонамідом — тирозол по 20 мг на добу щоденно. Застосовувався персоналізований підхід: зважали на вік пацієнта (88 років), наявну цілу низку супутніх захворювань, істотну втрату маси тіла, а також достатній перелік препаратів, які він отримує на постійній основі, що і визначило середню терапевтичну дозу тирозолу. Перхлорат калію не призначали через наявне підвищення рівня креатиніну та ризик розвитку агранулоцитозу. Також додали до терапії короткочасні курси комбінованого рослинного препарату седативної дії (персен), корвітину, тіазотової кислоти (антарес), пантопразолу (40 мг), препарату вісмуту (гастро-норм), залізовмісних препаратів, за потреби — використання натрію пікосульфату (піколаксу). У подальшому пацієнтові рекомендовано пройти тривалий курс тамсулозину (омнік) за рекомендаціями уролога.

Через 4 тижні на фоні прийому тиреостатичної терапії відбулися дуже помірні зміни тиреоїдного статусу: рівень ТТГ — 0,014 мкМО/мл, а вТ₄ — 2,04 нг/дл при суттєвій динаміці ШОЕ — 36 мм/год, креатиніну — 114 мкмоль/л. Розглядалися зміни в лікуванні, пов'язані з призначенням глюкокортикоїдів, проте пацієнт категорично відмовився, так само як і від можливої тиреоїдектомії. Терапія була продовжена в тому ж обсязі.

Наступне обстеження пацієнта (через 8 тижнів від початку тиреостатичної терапії) зареєструвало поліпшення стану — зменшились задишка, серцебиття, ангінозні болі, пацієнт добрав 7 кг маси тіла, поліпшились функціональні показники діяльності серця: зменшилась ЧСС до 58–92/хв, збільшилась ФВ до 40 %, поліпшився ФК до II за NYHA (при надходженні був ФК III), СН ПА ст. Лабораторні дані через 8 тижнів: рівень ТТГ збільшився до 0,022 мкМО/мл, вТ₄ зменшився до 1,6 нг/дл, зменшилась ШОЕ до 24 мм/год, нормалізувався рівень глікемії натще до 5,4 ммоль/л, зменшився креатинін до 109 мкмоль/л, сечовина 4,8 ммоль/л. Слід зазначити, що в даному випадку відбувалась дуже повільна нормалізація функції ЩЗ, що можна розглядати як одну з особливостей у геріатричних коморбідних пацієнтів. А з огляду на перенесені за останні два роки супутні інфекції, обтяжені септичним станом, цілком зрозуміло уповільнення відновлювальних процесів в організмі.

Нарешті, лише через 4 місяці був досягнутий еутиреоз, рівень ТТГ становив 2,2 мкМО/мл, а вТ₄ — 1,3 нг/дл. Підтримуючу дозу тирозолу 5 мг пацієнт отримував ще 1,5 місяця. Ускладнень від тиреостатичної терапії не зареєстровано. Рецидиву АмІТ протягом року не спостерігалось.

Таким чином, АмІТ у цього пацієнта, зумовлений впливом препарату при лікуванні коморбідної патології, мав певні особливості клінічних проявів з прогресуючими серцево-судинними розладами, психоневротичними симптомами, суттєвим схудненням, міопатією, дермопатією при помірних патоморфологічних змінах в ЩЗ і порушенні тиреоїдного статусу на фоні вираженого погіршення загального стану, додатково спричиненого супутніми захворюваннями, що призвело до уповільнення досягнення еутиреозу шляхом використання тиреостатичної терапії в індивідуально підібраній дозі, пролонгованого підтримуючого лікування.

Висновки

Застосування аміодарону в коморбідних пацієнтів літнього віку в окремих випадках супроводжується розвитком аміодарон-індукованих уражень щитоподібної залози, що суттєво ускладнює лікування та обтяжує прогноз.

Перед призначенням аміодарону обов'язковим є проведення попереднього обстеження пацієнта, включно із скринінгом стану щитоподібної залози.

У пацієнтів з превалюючими серцево-судинними розладами, зокрема з вираженими порушеннями серцевого ритму, як-от фібриляція передсердь, доцільно проводити постійний моніторинг функції щитоподібної залози під час та після використання аміодарону для виключення можливого розвитку аміодарон-індукованих станів, особливо тиреотоксикозу.

Лікування аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу має включати тиреостатичну терапію, дозування якої повинно враховувати вік, коморбідну патологію, ступінь тяжкості, а тривалість визначається досягненням еутиреозу з подальшим підтримуючим лікуванням.

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

Список літератури

1. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019 Mar 1; 48(2): 196–203. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy180>.
2. Potpara TS, Lip GYH. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Sep–Oct; 58(2): 177–194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.07.003>.
3. Thomson J. Pharmacological management of stroke in older people. *J. Pharmacy Practice Research*. 2021; 51(1): 67–77. DOI: <https://doi.org/10.1002/jppr.1703>.
4. Batta A, Hatwal J, Batta A, Verma S, Sharma YP. Atrial fibrillation and coronary artery disease: An integrative review focusing on therapeutic implications of this relationship. *World J Cardiol*. 2023 May 26; 15(5): 229–243. doi: 10.4330/wjc.v15.i5.229. PMID: 37274376; PMCID: PMC10237004.
5. Yan T, Zhu S, Xie C, Zhu M, Weng F, Wang C, Guo C. Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Feb 27; 9(3): 69. doi: 10.3390/jcdd9030069. PMID: 35323617; PMCID: PMC8949548.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37(38): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
7. Fatima N, Mandava K, Khatoon F, Badar J, Begum SF, Narasimhan C, Daljeet K, Mohammed W. Clinical Profile and Side Effects of chronic use of oral Amiodarone in cardiology outpatients department (CLIPSE-A Study) — A prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jul 16; 80: 104167. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104167. PMID: 36045807; PMCID: PMC9422214.
8. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(1): 226–236. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa686>.
9. Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47(2): 275–283. Published online. 2023 Sep 20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02168-3>.
10. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med J*. 2010; 103(9): 922–930. DOI: <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181e90500>.
11. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*. 2016; 134 (3): 366–371. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444578>.
12. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018 Mar; 7(2): 55–66. doi: 10.1159/000486957. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29594056; PMCID: PMC5869486.
13. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2009 Jul 1; 25(7): 421–424. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70512-4](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70512-4).
14. Khan R, Sikanderkhal S, Gui J, Adeniyi A-R, O'Dell K, Erickson M, Malpartida J. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2020; 11(2): 68–75. DOI: <https://doi.org/10.14740/cr1034>.
15. Omotosho YB, Farooqi A, Bakar A, Jeelani H. Thyrotoxicosis: A Primary Cause of Arrhythmias and Acute Heart Failure. *J Endocrine Society*. 2021; 5(1): A967. DOI: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1976>.
16. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RBSr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): A community-based cohort study. *Lancet*. 2009; 373(9665): 739–745. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60443-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60443-8).
17. Medić F, Bakula M, Alfirević M, Bakula M, Mucić K, Marić N. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat*. 2022; 61(2): 327–341. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.02.20>.
18. Jabrocka-Hybel A, Bednarczyk T, Bartalena L, Pach D, Ruchała M, Kamiński G, Kostecka-Matyja M, Hubalewska-Dydejczyk A. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015; 66(2): 176–86. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0025>.
19. Soloviuk OO, Kulynych RL, Soloviuk OA. A case of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024 May 31; 26(3): 254–257 [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.292125>.
20. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, Tomisti L, Mantuano M, Di Certo AM, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1; 105(1): dgz041. DOI: 10.1210/clinem/dgz041.

Отримано/Received 04.06.2024

Рецензовано/Revised 21.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2024 ■

Information about authors

Iyubov Shkala, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iyubov55shkala@ukr.net; phone: +380 (50) 775-22-11; <https://orcid.org/0000-0003-2031-9628>

Tetyana Malchevska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t.malchevska@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1775-8320>

Olha Plienova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oplenova@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>

Oleh Shkala, Assistant, Department of Public Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ovshkala1955@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2732-1512>

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

L.V. Shkala, T.Y. Malchevska, O.M. Plienova, O.V. Shkala
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 during the treatment of cardiovascular diseases: features of a clinical case

Abstract. Background. Treatment of patients with comorbid pathology, including hypertension, coronary heart disease with atrial fibrillation, often requires the use of amiodarone. Unfortunately, the latter in some cases is accompanied by complications, including thyroid dysfunction. The most serious situation develops when amiodarone-induced thyrotoxicosis occurs, which leads to an additional toxic effect on the myocardium and changes in the sensitivity of the cardiovascular system to catecholamines. The manifestation of amiodarone-induced thyrotoxicosis is not always typical, which causes certain difficulties in diagnosis and treatment, especially in geriatric patients with comorbid conditions. The purpose of the study: to analyze a clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 in an elderly patient suffering from hypertension and coronary heart disease with a previous myocardial infarction, heart rhythm disorders; to find out the peculiarities of clinical manifestations of thyroid dysfunction, approaches to diagnosis and treatment. **Materials and methods.** A clinical case of treatment of a patient with cardiovascular pathology complicated by the development of thyroid dysfunction when using amiodarone is considered: the data of medical history, objective examination, results of laboratory and instrumental research and treatment outcomes are presented and analyzed. **Results.** Patient P. aged 88 years old was hospitalized to the cardiology department with clinical signs of thyrotoxic cardiomyopathy, encephalopathy, myopathy, dermopathy. He has been sick for about 45 years, has a history of myocardial infarction; received antihypertensive drugs, statins, nitrates, and antithrombotic drugs on a permanent basis. Given the severity of the condition and the occurrence of atrial fibrillation, amiodarone 200 mg daily was prescribed a year ago. Examination of the patient revealed a significant weight loss, signs of heart failure stage IIA with a decrease in ejection fraction to 34–36 %, combined rhythm disturbances, in

particular atrial fibrillation. According to the laboratory and instrumental examination, there was a sharp decrease in thyroid-stimulating hormone to 0.007 μ IU/ml with a moderate increase in free T₄ and almost normal size of the thyroid gland, moderately increased echogenicity with areas of hypervascularization and a small heterogeneous node in the right lobe. In addition, an increase in erythrocyte sedimentation rate, mild anemia, and slight hypercreatininemia were observed. Taking into account the comorbid pathology, the age of the patient, changes in the thyroid gland simultaneously with thyroid dysfunction, progression of heart failure and heart rhythm disturbances against the background of long-term amiodarone administration, a diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 was made. First of all, amiodarone was discontinued, thiamazole 20 mg daily was prescribed, as well as anti-anemic and sedative drugs. Potassium perchlorate was not used. After four months, it was possible to achieve an euthyroid state without adverse reactions from thyrostatic therapy. No recurrence of thyrotoxicosis was observed during the year. **Conclusions.** Considering that the use of amiodarone in comorbid elderly patients, including those with predominant cardiovascular manifestations, may be accompanied by damage to the thyroid gland, it is necessary to carefully monitor the state and function of the gland, both before prescribing the drug and during therapy to avoid possible development of amiodarone-induced conditions, especially thyrotoxicosis. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 must include thyrostatic therapy, with the dosage adjusted based on the patient's age, comorbid conditions. The duration should be determined by the achievement of euthyroidism with further medical support.

Keywords: amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1; comorbid elderly patient; thyrostatic therapy; cardiovascular diseases; atrial fibrillation

УДК 591.483:599.35/38-618.46:612.08:599.323.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1428>Данилів О.Д., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Морфометричні та морфологічні особливості трійчастого вузла щурів при експериментальній моделі асептичного запалення і введенні кріоконсервованої плаценти

Резюме. Актуальність. Захворювання периферичної нервової системи становлять понад 50 % усієї амбулаторної неврологічної патології, а оскільки запальні захворювання є однією з основних проблем медицини, на сьогодні важлива розробка нових методів протизапальної терапії, в основі яких є дія біологічно активних речовин, які містяться в натуральних продуктах, а також у багатьох тканинах ссавців, зокрема в плацентарній тканині, яка під час вагітності є залозою внутрішньої секреції. Отже, питання використання препаратів кріоконсервованої плаценти має велике практичне значення щодо лікування запальних процесів і потребує подальших досліджень. **Метою** роботи було дослідити морфометричні й морфологічні особливості трійчастого вузла щурів при експериментальній моделі асептичного запалення і введенні кріоконсервованої плаценти.

Матеріали та методи. Робота проведена на 50 статевозрілих щурах-самцях. Контрольну групу становили 5 тварин, яким одноразово була зроблена ін'єкція фізіологічного розчину хлориду натрію. Застосовуючи стандартні методи дослідження, виготовляли парафінові блоки, з яких робили серію напівтонких зрізів, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні зрізи вивчали за допомогою світового мікроскопа Biogex 3 із цифровою фотокамерою з програмним забезпеченням, адаптованим для досліджень. Статистичну обробку даних проводили, використовуючи Microsoft Office Excel. **Результати.** При морфометричному дослідженні щурів контрольної групи було встановлено, що об'єм цитоплазми тіл нейронів трійчастого вузла становив $3489,89 \pm 37,59$ мкм³, об'єм ядра становив $247,68 \pm 4,30$ мкм³. При експериментальній моделі запалення і введенні кріоконсервованої плаценти деструктивні явища спостерігаються до сьомої доби з вираженням набряком строми, порушенням структури нейронів з ознаками набряку цитоплазми, що підтверджується даними морфометричного дослідження, а саме вірогідним збільшенням об'єму цитоплазми на 30,78 % порівняно з показниками у контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Після сьомої доби спостереження стимулятивний вплив компонентів фетоплацентарного комплексу призвів до прискорення внутрішньоклітинних репаративних процесів. Зміна кількості клітин лімфоїдного ряду мала хвилеподібний характер, з вірогідним збільшенням кількості макрофагів до п'ятої доби, що була вірогідно більшою у 8,07 разів за кількість у контрольній групі ($p < 0,05$), що свідчило про активацію гуморальної ланки імунної відповіді, прискорену введенням кріоконсервованої плаценти. **Висновки.** Збільшення кількості тучних клітин відбувалось до п'ятої доби спостереження з вірогідним збільшенням їх середньої кількості, що пов'язано з посиленням регуляції стану міжклітинної речовини у відповідь на альтеративний фактор, і наприкінці експерименту відбулося вірогідне зменшення середньої кількості тучних клітин унаслідок зростання регуляторної дії компонентів фетоплацентарного комплексу кріоконсервованої плаценти.

Ключові слова: трійчастий вузол; запалення; кріоконсервована плацента; біологічно активні речовини; макрофаги; лімфоцити; тучні клітини; щури

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Данилів Оксана Дмитрівна, лікар-ортодонт, викладач, здобувач кафедри гістології, цитології та ембріології, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: oksanka.ortho@ukr.net, o.danyliv@pdmu.edu.ua

For correspondence: Oksana Danyliv, Orthodontist, Lecturer, PhD-student at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: oksanka.ortho@ukr.net, o.danyliv@pdmu.edu.ua

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

Вступ

Захворювання периферичної нервової системи становлять понад 50 % усієї амбулаторної неврологічної патології. Однією з найактуальніших проблем клінічної неврології та нейрохірургії є невралгія трійчастого нерва. За даними різних досліджень, у країнах Євросоюзу щорічно на 100 тис. населення виявляють від 4 до 27 нових випадків цього захворювання. Невралгія трійчастого нерва має поліетіологічну природу, але значне місце поміж причинних факторів виникнення невралгії периферичного генезу посідає патологія зубощелепної системи і лор-органів [1, 2].

На думку багатьох дослідників [3, 4], на сьогодні не існує універсального медичного чи хірургічного втручання, яке було б ефективним для всіх пацієнтів з невралгією трійчастого нерва. Імовірно, це пояснюється тим, що невралгія трійчастого нерва є гетерогенною групою розладів, які спільно проявляються болем.

Запалення є найбільш частою формою типового патологічного процесу, який розвивається в результаті впливу на організм пошкоджувального фактора. Воно є основою багатьох соматичних захворювань, а його локалізація нерідко визначає особливість захворювання і його нозологічну форму [5, 6].

Оскільки запальні захворювання є однією з основних проблем медицини, на сьогодні важлива розробка нових методів протизапальної терапії, в основі яких — дія біологічно активних речовин [7, 8]. Ці речовини містяться в натуральних продуктах, а також у багатьох тканинах ссавців, зокрема в плацентарній тканині, яка під час вагітності є залозою внутрішньої секреції. У своїх наукових розробках деякі вчені акцентують унікальність плацентарного матеріалу як джерела для регенеративної клітинної терапії, вказують на успішні результати застосування плацентарної тканини в екстракорпоральній детоксикації [9, 10]. Показано ефективність використання кріоконсервованих фрагментів плаценти при численних захворюваннях [11, 12].

Отже, питання використання препаратів кріоконсервованої плаценти має велике практичне значення для лікування запальних процесів і потребує подальших досліджень.

Метою роботи було дослідити морфометричні й морфологічні особливості трійчастого вузла шурів при експериментальній моделі асептичного запалення і введенні кріоконсервованої плаценти.

Матеріали та методи

Робота проведена на 50 статевозрілих щурах-самцях. Контрольну групу становили 5 тварин, яким одноразово була зроблена ін'єкція фізіологічного розчину хлориду натрію. Щурам експериментальної групи проводилось моделювання гострого асептичного запалення шляхом введення внутрішньочеревно 5 мг карагеніну (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду на одну тварину і проведено одноразову підшкірну трансплантацію кріоконсервованої плаценти. В умовах малої операційної експериментально-біологічної клініки Полтавського державного медичного університету кріоконсервовану плаценту розморожували на водяній

бані при температурі +38 °С із дотриманням правил асептики й антисептики. Розміри фрагмента плаценти становили 0,5 × 0,5 × 0,5 см, об'єм 0,125 см³. Оперативні втручання проводилися під наркозом з розрахунку 25 мг/кг кетаміну (каліпсол, ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина) внутрішньом'язово. Тварин виводили з експерименту на 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту, 21-шу, 30-ту добу шляхом передозування тіопенталового наркозу. Матеріал для дослідження — трійчастий вузол — фіксували в 10% розчині формаліну. Застосовуючи стандартні методи дослідження, виготовляли парафінові блоки, з яких робили серію напівтонких зрізів [13]. Для забарвлення гістологічних препаратів використовували гематоксилін та еозин. Гістологічні зрізи вивчали за допомогою світлового мікроскопа Biogex 3 з цифровою фотокамерою з програмним забезпеченням, адаптованим для досліджень (серійний номер 5604). Статистичну обробку даних проводили, використовуючи Microsoft Office Excel [10]. Визначали D — діаметр горизонтальний, d — діаметр вертикальний для цитоплазми і ядра. Об'єм розраховували за формулою $V = \frac{\pi}{6} D^2 d$. Кількісний підрахунок клітинного представництва проводили при збільшенні × 400. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

При морфометричному дослідженні шурів контрольної групи було встановлено, що об'єм цитоплазми тіл нейронів трійчастого вузла становив $3489,89 \pm 37,59$ мкм³, об'єм ядра становив $247,68 \pm 4,30$ мкм³ (табл. 1).

При дослідженні клітинного представництва строми трійчастого вузла шурів контрольної групи встановлено, що середня кількість макрофагів становила $2,92 \pm 0,13$ у полі зору, лімфоцитів було $4,08 \pm 0,15$ у полі зору, а середня кількість тучних клітин дорівнювала $2,91 \pm 0,14$ у полі зору (табл. 2).

При гістологічному дослідженні трійчастого вузла шурів контрольної групи визначались тіла псевдоуніполярних нейронів округлої або овальної форми. Ядра розташовані як по центру, так і ексцентрично. У кожному ядрі відзначалось одне або два ядереця. Субстанція Ніссля була неоднорідною. У деяких нейронах спостерігалася наявність крупних глибок, які заповнювали перинуклеарний простір, проте основна частина її була в диспергованому вигляді. У деяких нейронах субстанція Ніссля була рівномірно розподілена по всій цитоплазмі. У сполучнотканинних проміжках виявлялись поодинокі макрофаги, лімфоцити і тучні клітини. Тіла нейронів оточені гліоцитами (рис. 1).

На третю добу експериментальної моделі запалення і введення кріоконсервованої плаценти морфометричне дослідження встановило, що об'єм цитоплазми тіл нейронів зазнав вірогідного збільшення на 20,31 % і становив $4198,55 \pm 42,38$ мкм³, об'єм ядра також був вірогідно більшим від показників контрольної групи на 21,03 %, що становило $299,76 \pm 5,08$ мкм³ ($p < 0,05$) (табл. 1).

При кількісному підрахунку клітин лімфоїдного ряду встановлено вірогідне збільшення середньої кількості макрофагів у 7,76 раза порівняно з результатами

контрольної групи, що дорівнювало $23,24 \pm 0,15$ у полі зору, також вірогідне збільшення кількості лімфоцитів у 3,64 раза, що становило $14,86 \pm 0,15$ у полі зору ($p < 0,05$). Середній показник кількості тучних клітин становив $3,50 \pm 0,11$ у полі зору, що було вірогідно більшим від результатів контрольної групи на 20,27 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

На п'яту добу експерименту відбулося збільшення середніх показників об'єму цитоплазми тіл нейронів відносно попереднього терміну дослідження на 2,96 %, що становило $4322,97 \pm 41,90$ мкм³ і було на 23,87 % вірогідно більшим за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Середнє значення об'єму ядра збільшилось як відносно значень на третю добу експерименту — на 5,60 %, так і щодо показників контрольної групи — на 27,81 %, воно дорівнювало $316,55 \pm 5,25$ мкм³ ($p < 0,05$) (табл. 1). При кількісному підрахунку клітинного складу на п'яту добу було встановлено, що кількість макрофагів становила $23,57 \pm 0,16$ у полі зору, що вірогідно не відрізнялось від значень попереднього терміну експерименту, але було вірогідно більше за кількість у контрольній групі — у 8,07 раза ($p < 0,05$). Середні значення кількості лімфоцитів були незначно більші за показники на третю добу — на 3,57 %, але все ж таки залишались вірогідно більшими від їх значень у контрольній групі щурів у 3,77 раза і становили $15,39 \pm 0,11$ у полі зору ($p < 0,05$). Середній показник тучних клітин становив $3,88 \pm 0,13$ у полі зору, що було вірогідно більше як відносно значень попереднього терміну експерименту — на 10,86 %, так і за показники в контрольній групі — на 33,33 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

При експериментальній моделі запалення та введенні кріоконсервованої плаценти на сьому добу об'єму цитоплазми тіл нейронів збільшився на 5,58 % порівняно з попереднім терміном експерименту і становив $4564,10 \pm 43,77$ мкм³, що також на 30,78 % було більшим від його значень у контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Ядро реагувало збільшенням середнього значення об'єму, що становило $348,38 \pm 5,54$ мкм³, на 10,06 % відносно показника на п'яту добу експерименту і також було вірогідно більшим за значення в контрольній групі — на 40,66 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Середні значення кількості макрофагів вірогідно не відрізнялися від їх показників на п'яту добу, що становило $13,05 \pm 0,08$ у полі зору, але залишались у 4,47 раза більшими від показників у контрольній групі ($p < 0,05$). Середня кількість лімфоцитів стало залишалась більшою і дорівнювала $15,95 \pm 0,08$ у полі зору, що було на 3,64 % більшим від значень на п'яту добу експерименту і в 3,91 раза вірогідно більшим за їх кількість у контрольній групі щурів ($p < 0,05$). Середня кількість тучних клітин, що дорівнювала $2,91 \pm 0,13$ у полі зору, вірогідно зменшилась на 25,00 % порівняно з показниками попереднього терміну дослідження і вірогідно не відрізнялась від значень контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 2).

При мікроскопічному дослідженні на сьому добу відзначалися явища хроматолізу. У деяких нейронах візуалізувалось явище елімінації нервових клітин, що ініціює процеси деструкції. У таких клітинах тигроїд

був у диспергованому стані та знаходився під цитолемою, ядра таких клітин були ектоповані. Спостерігалися явища каріопікнозу. Зростала кількість без'ядерних елементів (рис. 2).

На десяту добу експериментальної моделі запалення та введення кріоконсервованої плаценти середні значення об'єму цитоплазми тіл нейронів трійчастого вузла дорівнювали $3709,48 \pm 39,17$ мкм³, що було вірогідно меншим за показники сьомої доби на 18,72 %, але залишались вірогідно більшими за значення в контрольній групі тварин на 6,29 % ($p < 0,05$). Середні значення об'єму ядра вірогідно зменшились відносно попередніх значень на 20,59 % і становили $276,66 \pm 4,43$ мкм³, що було вірогідно більшим на 11,70 % від значень у контрольній групі щурів ($p < 0,05$) (табл. 1). При дослідженні клітинного складу стромальних елементів трійчастого вузла встановлено зменшення кількості макрофагів щодо показників на сьому добу експерименту на 1,23 %, що було більшим в 4,41 раза за значення контрольної групи та становило $12,89 \pm 0,13$ у полі зору ($p < 0,05$). Середня кількість лімфоцитів вірогідно зменшилась у 2,69 раза щодо результатів попереднього терміну, але залишалась вірогідно більшою на 45,10 % від контрольних показників, що становило $5,92 \pm 0,08$ у полі зору ($p < 0,05$). Середній показник кількості тучних клітин зменшився на 13,40 % і становив $2,52 \pm 0,11$ у полі зору, що також було вірогідно меншим на 13,40 % від контрольних значень ($p < 0,05$) (табл. 2).

Середні показники об'єму цитоплазми тіл нейронів трійчастого вузла щурів на 14-ту добу експерименту становили $3626,14 \pm 35,66$ мкм³, що було вірогідно меншим на 2,25 % за значення на десяту добу, але залишалось вірогідно більшим на 3,90 % за значення контрольної групи ($p < 0,05$). Середні значення об'єму ядер тіл нейронів зменшилися відносно попереднього терміну експерименту на 3,68 % і становили $266,48 \pm 4,33$ мкм³, але залишались вірогідно більшими на 7,59 % за значення в контрольній групі ($p < 0,05$). Середня кількість макрофагів зменшилась у 4,54 раза від кількості в попередній термін дослідження, що було на 2,74 % вірогідно меншим за контрольні показники і становило $2,84 \pm 0,15$ у полі зору ($p < 0,05$). На 14-ту добу відбулося незначне зниження — на 5,24 % — кількості лімфоцитів стосовно попередніх показників експерименту, що дорівнювало $5,61 \pm 0,11$ у полі зору, але дані значення все ж таки залишались вірогідно більшими на 37,50 % за показники в контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Знизилась і кількість тучних клітин, вона становила $2,38 \pm 0,12$ у полі зору, вірогідно не відрізнялась від значень попереднього терміну експерименту і була вірогідно меншою на 18,21 % за контрольні показники ($p < 0,05$) (табл. 2).

На 21-шу добу експерименту відбулося зменшення середніх показників об'єму цитоплазми тіл нейронів відносно попереднього терміну дослідження на 2,84 %, що становило $3523,12 \pm 36,15$ мкм³ і вірогідно не відрізнялось від показників контрольної групи ($p < 0,05$). Середні значення об'єму ядра зменшилися відносно значень на 14-ту добу експерименту на 4,66 % і також вірогідно не відрізнялися від показників контрольної

Таблиця 1. Морфометрична характеристика нейронів трійчастого вузла експериментальної моделі запалення і введення кріоконсервованої плаценти

Параметри	Цитоплазма			Ядро		
	Діаметр горизонтальний, D (мкм)	Діаметр вертикальний, d (мкм)	Об'єм за формулою (мкм ³)	Діаметр горизонтальний, D (мкм)	Діаметр вертикальний, d (мкм)	Об'єм за формулою (мкм ³)
Контроль	19,22 ± 0,09	18,06 ± 0,09	3489,80 ± 7,59	8,91 ± 0,06	5,93 ± 0,06	247,68 ± 4,30
3-тя доба	20,44 ± 0,16*	16,12 ± 0,19*	4198,55 ± 42,38*	8,43 ± 0,09*	7,96 ± 0,12*	299,76 ± 5,08*
5-та доба	20,71 ± 0,20*	19,08 ± 0,16*,**	4322,97 ± 41,90*,**	8,99 ± 0,13**	7,30 ± 0,10*,**	316,55 ± 5,25*,**
7-ма доба	21,05 ± 0,16*	19,58 ± 0,21*,**	4564,10 ± 43,77*,**	9,06 ± 0,10	7,96 ± 0,13*,**	348,38 ± 5,54*,**
10-та доба	19,63 ± 0,20*,**	18,23 ± 0,16**	3709,48 ± 39,17*,**	8,91 ± 0,13	6,53 ± 0,09*,**	276,66 ± 4,43*,**
14-та доба	20,13 ± 0,20*,**	16,90 ± 0,16*,**	3626,14 ± 35,66*,**	8,54 ± 0,11*,**	6,89 ± 0,07*,**	266,48 ± 4,33*,**
21-ша доба	19,67 ± 0,21*,**	17,24 ± 0,18*,**	3523,12 ± 36,15**	8,39 ± 0,15*	6,65 ± 0,09*,**	254,05 ± 3,94**
30-та доба	19,20 ± 0,22	17,75 ± 0,16*,**	3471,56 ± 38,19	8,09 ± 0,09*,**	7,18 ± 0,07*,**	249,51 ± 4,01

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Таблиця 2. Кількісний склад клітинного представництва строми трійчастого вузла експериментальної моделі запалення і введення кріоконсервованої плаценти

Параметри	Макрофаги	Лімфоцити	Тучні клітини
Контроль	2,92 ± 0,13	4,08 ± 0,15	2,91 ± 0,14
3-тя доба	23,24 ± 0,15*	14,86 ± 0,15*	3,50 ± 0,11*
5-та доба	23,57 ± 0,16*	15,39 ± 0,11*,**	3,88 ± 0,13*,**
7-ма доба	13,05 ± 0,08*	15,95 ± 0,08*,**	2,91 ± 0,13**
10-та доба	12,89 ± 0,13*,**	5,92 ± 0,08*,**	2,52 ± 0,11*,**
14-та доба	2,84 ± 0,15**	5,61 ± 0,11*,**	2,38 ± 0,12*
21-ша доба	2,87 ± 0,15	5,28 ± 0,14*,**	2,02 ± 0,08*,**
30-та доба	2,89 ± 0,13	4,64 ± 0,11*,**	1,48 ± 0,05*,**

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

групи, що дорівнювало $254,05 \pm 3,94$ мкм³ ($p < 0,05$) (табл. 1). При кількісному підрахунку клітинного складу на 21-шу добу було встановлено, що кількість макрофагів вірогідно не відрізнялась від значень попереднього терміну експерименту і показників у контрольній групі та становила $2,87 \pm 0,15$ у полі зору ($p < 0,05$). Середні значення кількості лімфоцитів на 5,88 % були менші за показники на 14-ту добу, але залишались вірогідно більшими від їх значень у контрольній групі шурів на 29,41 % і становили $5,28 \pm 0,14$ у полі зору ($p < 0,05$). Середній показник тучних клітин становив $2,02 \pm 0,08$ у полі зору, що було вірогідно меншим як відносно значень попереднього терміну експерименту на 15,13 %, так і щодо показників у контрольній групі на 30,58 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

При експериментальній моделі запалення та введенні кріоконсервованої плаценти на 30-ту добу об'єм цитоплазми тіл нейронів вірогідно не відрізнявся як від значень попереднього терміну спостереження, так і від значень у контрольній групі тварин, що становило $3471,56 \pm 38,19$ мкм³ ($p < 0,05$). Середнє значення об'єму ядра також вірогідно не відрізнялось від показників на 21-шу добу експерименту і значення в контрольній групі тварин і становило $249,51 \pm 4,01$ мкм³ ($p < 0,05$) (табл. 1). Середня кількість макрофагів вірогідно не відрізнялася від показників попереднього терміну дослі-

дження, становила $2,89 \pm 0,13$ у полі зору і також вірогідно не відрізнялась від показників у контрольній групі ($p < 0,05$). Середня кількість лімфоцитів була вірогідно більшою і дорівнювала $4,64 \pm 0,11$ у полі зору, що було на 3,64 % меншим від значень на 21-шу добу експерименту і залишалось на 13,73 % вірогідно більшим за їх кількість у контрольній групі шурів ($p < 0,05$). Середня

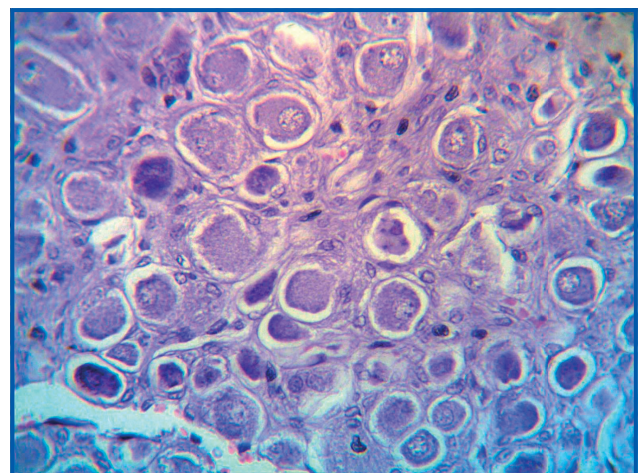


Рисунок 1. Гістологічний зріз трійчастого вузла шурів контрольної групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення: ок. 10, об. 40

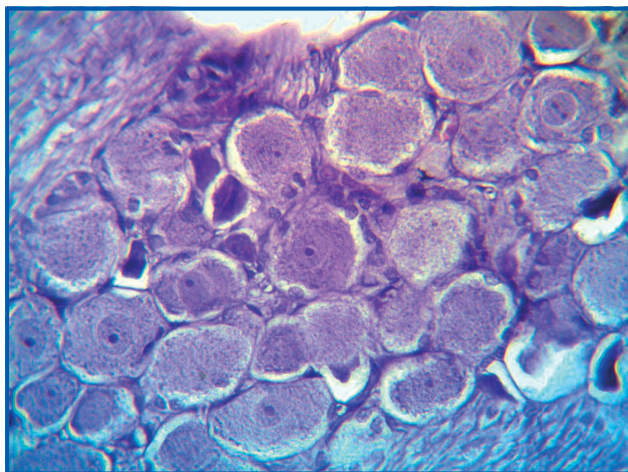


Рисунок 2. Трійчастий вузол шурів на сьому добу експериментальної моделі запалення та введення кріоконсервованої плаценти. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення: ок. 10, об. 40

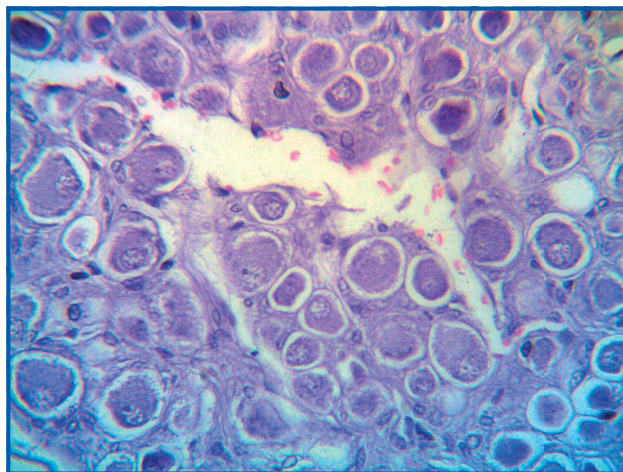


Рисунок 3. Відновлена структура трійчастого вузла шурів на 30-ту добу експериментальної моделі запалення та введення кріоконсервованої плаценти. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення: ок. 10, об. 40

кількість тучних клітин дорівнювала $1,48 \pm 0,05$ у полі зору, що було вірогідно менше на 26,73 % за показники попереднього терміну дослідження і вірогідно менше від значень контрольної групи на 19,14 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Мікроскопічне дослідження на 30-ту добу показало, що введення кріоконсервованої плаценти призводить до посилення процесів регенерації, які виражаються відновленням глибоко-зернистої структури субстанції Ніссля, розширенням просвітів судин гемомікроциркуляторного русла, відновленням кількості гліальних клітин. Спостерігались відновлення централізації ядер і нормалізація розмірів клітин (рис. 3).

Обговорення

Отже, при експериментальній моделі запалення та введенні кріоконсервованої плаценти деструктивні явища спостерігаються до сьомої доби з вираженим набряком строми, порушенням структури нейронів

з ознаками набряку цитоплазми, що підтверджується даними морфометричного дослідження, а саме вірогідним збільшенням об'єму цитоплазми на 30,78 % порівняно з показниками в контрольній групі тварин ($p < 0,05$) (рис. 4), і даними гістологічного дослідження з вираженим явищем елімінації нервових клітин, що ініціює процеси деструкції, а також результатами раніше проведених досліджень [14], але прояви дегенеративних процесів були менш вираженими.

Після сьомої доби спостереження внаслідок стимулятивного впливу компонентів фетоплацентарного комплексу [10, 15] відбувалося прискорення внутрішньоклітинних репаративних процесів, які виражались відновленням глибоко-зернистої структури субстанції Ніссля, розширенням просвітів судин гемомікроциркуляторного русла і морфометрично підтверджувались вірогідним зменшенням об'ємів цитоплазми та ядра, які на кінець експерименту вірогідно не відрізнялись від таких у контрольній групі, також морфологічно іденти-

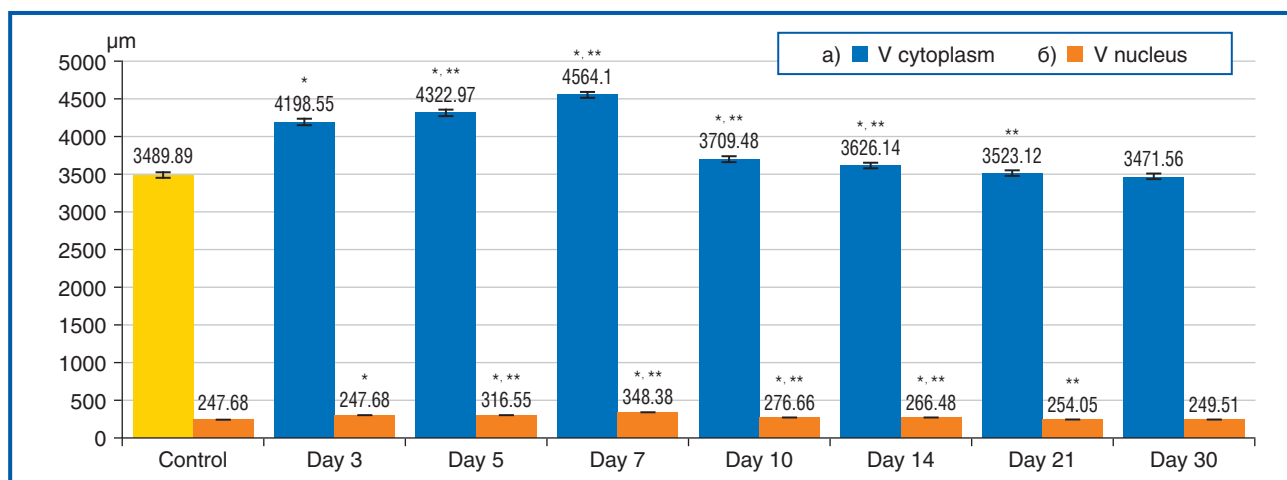


Рисунок 4. Динаміка об'єму цитоплазми (а) і ядра (б) протягом експерименту

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

фікувались тіла нейронів збільшеного розміру, що, скоріше за все, було пов'язане з втратою частини клітин, заміщенням зони їх іннервації іншими нейронами, де збільшення функціонального навантаження призвело до явища компенсаторної гіпертрофії.

Зміна кількості клітин лімфоїдного ряду мала хвилеподібний характер з вірогідним збільшенням кількості макрофагів до п'ятої доби — у 8,07 раза вірогідно більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), і лімфоцитів до сьомої доби — у 3,91 раза вірогідно більше, ніж у контрольній групі шурів ($p < 0,05$), що свідчило про активацію гуморальної ланки імунної відповіді, прискорену введенням кріоконсервованої плаценти, але відновлення кількості лімфоцитів не відбувалось, що свідчило про елементи напруженості місцевого захисного бар'єра у відповідь на присутність фетоплацентарного комплексу. Збільшення кількості тучних клітин відбувалось до п'ятої доби спостереження, їх середня кількість вірогідно збільшилась на 33,33 % ($p < 0,05$), що пов'язано з посиленням регуляції стану міжклітинної речовини у відповідь на альтеративний фактор, а наприкінці експерименту відбулося вірогідне зменшення середньої кількості тучних клітин, що була на 19,14 % вірогідно меншою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), унаслідок зростання регуляторної дії компонентів фетоплацентарного комплексу кріоконсервованої плаценти.

Висновки

Запальні явища трійчастого вузла шурів, які характеризуються місцевою тканинною реакцією, зміною морфометричних показників, що виражались вірогідним збільшенням об'ємів цитоплазми та ядер тіл нейронів, при введенні кріоконсервованої плаценти мали менш виражений перебіг, а рання активація клітин лімфоїдного ряду прискорила процес відновлення клітинного складу. Отже, компоненти фетоплацентарного комплексу кріоконсервованої плаценти дозволяють зменшити терміни перебігу запального процесу і посилюють відновно-приспосувальні реакції організму, що прискорюють процеси регенерації.

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

Інформація про фінансування. Дослідження є фрагментом наукового проекту «Експериментально-морфологічне вивчення впливу дифереліну кріоконсервованих трансплантатів плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», номер державної реєстрації 0124U003358.

Список літератури

1. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. *Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. Physiological Reviews.* 2020; doi: 10.1152/physrev.00045.2019
2. Lu MX, Liu ZX. *The role of the P2X4 receptor in trigeminal neuralgia, a common neurological disorder. Neuroreport.* 2021 Mar 24;32(5):407-413. doi: 10.1097/WNR.0000000000001612.

3. Xu R, Xie ME, Jackson CM. *Trigeminal Neuralgia: Current Approaches and Emerging Interventions. J Pain Res.* 2021 Nov 3;14:3437-3463. doi: 10.2147/JPR.S331036. PMID: 34764686.

4. Pankiv V. *Influence of methylcobalamin on the vitamin B12 level and manifestations of neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and metformin-associated vitamin B₁₂ deficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(4):317-321. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.4.2019.174818>.

5. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. Endocr Regul.* 2021;55(4):224-233. <https://doi.org/10.1010.2478/enr-2021-0024>.

6. Gage MC, Alzaid F, McNeilly AD, Fisher EA. *Editorial: Metabolic hormones and inflammation. Front Cardiovasc Med.* 2022 Dec 16;9:1102900. doi: 10.3389/fcvm.2022.1102900. PMID: 36588569; PMCID: PMC9800974.

7. Gwam C, Ohanele C, Hamby J, Chughtai N, Mufti Z, Ma X. *Human placental extract: a potential therapeutic in treating osteoarthritis. Ann Transl Med.* 2023 Jun 30;11(9):322. doi: 10.21037/atm.2019.10.20. Epub 2019 Oct 16. PMID: 37404996; PMCID: PMC10316113.

8. Shen LH, Fan L, Zhang Y, Zhu YK, Zong XL, Peng GN, Cao SZ. *Protective Effect and Mechanism of Placenta Extract on Liver. Nutrients.* 2022 Nov 29;14(23):5071. doi: 10.3390/nu14235071. PMID: 36501102; PMCID: PMC9737791.

9. Yamagata M, Tsuchishima M, Saito T, Tsutsumi M, George J. *Therapeutic implication of human placental extract to prevent liver cirrhosis in rats with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Clin Sci (Lond).* 2024 Mar 6;138(5):327-349. doi: 10.1042/CS20230533. PMID: 38381799.

10. Abumaree MH, Al Harthy S, Al Subayyil AM, Alshabibi MA, Abomaray FM, Khatlani T, et al. *Decidua Basalis Mesenchymal Stem Cells Favor Inflammatory M1 Macrophage Differentiation In Vitro. Cells.* 2019 Feb 18;8(2):173. doi: 10.3390/cells8020173.

11. Luthra R, Yadav S, Verma SR. *Therapeutic applications of mesenchymal cells derived from human placenta: A comprehensive meta-review. NeuroPharmac.* 2021;6(3):277-294. DOI: 10.37881/1.637.

12. Prokopyuk VY, Karpenko VG, Shevchenko MV, Safonov RA, Pasieshvilil NM, Lazurenko VV, Prokopyuk OS. *Experience in clinical application of cryopreserved placental derivatives: cells, tissue, membranes, extract, and cord blood serum. Innov Biosyst Bioeng.* 2020;4(3):168-176. doi: 10.20535/ibb.2020.4.3.215215.

13. Alsafy MAM, Hanafy BG, Rutland CS, Karkoura AA, Enany ES, El-Gendy SAA. *Morphological investigation of canine epigastric organs and adjacent structures via computed tomography, ultrasound and anatomical prosection. Morphologie.* 2022 Dec;106(355):271-286. doi: 10.1016/j.morpho.2021.08.001. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34518092.

14. Danyliv OD, Stetsuk YeV, Boruta NV, Lukiantseva GV, Shepitko VI. *Morphological features of the trigeminal ganglion in acute aseptic inflammation at the early stages of the experiment. World of Medicine and Biology.* 2021;2(76):207-210. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-207-210.

15. Danyliv O, Shepitko V, Yakushko O, Stetsuk E, Boruta N. *Morphological characteristics of the trigeminal node of rats when cryopreserved placenta is introduced. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2022; 22(3-4):152-156. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.152>.

Отримано/Received 07.06.2024

Рецензовано/Revised 22.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2024 ■

Information about authors

Oksana Danyliv, Orthodontist, Lecturer, PhD-student at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: oksanka.ortho@ukr.net, o.danyliv@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1902-809X>

Volodymyr Shepitko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.shepitko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5570-795X>

Yevhen Stetsuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ye.stetsuk@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4239-2618>

Natalia Boruta, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.boruta@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9262-8967>

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

Information about funding. The study is a fragment of the research project "Experimental morphological study of cryopreserved placenta transplants action diphereline on the morphofunctional status in a number of internal organs", state registration № 0124U003358.

O.D. Danyliv, V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, N.V. Boruta
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Morphometric and morphological characteristics of the trigeminal ganglion of rats in an experimental model of aseptic inflammation and introduced cryopreserved placenta

Abstract. Background. Diseases of the peripheral nervous system account for more than 50 % of all outpatient neurological pathology, and since inflammatory diseases are one of the main problems of medicine, it is important now to develop new methods of anti-inflammatory therapy based on the action of biologically active substances contained in natural products, as well as in many mammalian tissues, particularly in the placental tissue, which is an endocrine gland during pregnancy. Therefore, the issue of using cryopreserved placenta preparations is of great practical importance in the treatment of inflammatory processes and requires further research. The purpose of the work was to investigate the morphometric and morphological features of the trigeminal ganglion of rats in the experimental model of aseptic inflammation and the introduction of cryopreserved placenta. **Materials and methods.** The work was carried out on 50 sexually mature male rats. The control group consisted of 5 animals who received a single injection of physiological saline solution. Using standard research methods, paraffin blocks were made from which a series of semi-thin sections were cut and stained with hematoxylin and eosin. Histological sections were studied in a light Biorex 3 microscope with a digital camera using software adapted for research. Statistical data processing was performed using Microsoft Office Excel. **Results.** The morphometric study of rats from the control group revealed that the cytoplasm volume of the bodies of the trigeminal ganglion neurons was $3489.89 \pm 37.59 \mu\text{m}^3$, the volume of the nucleus was

$247.68 \pm 4.30 \mu\text{m}^3$. In the experimental model of inflammation and introduction of cryopreserved placenta, destructive phenomena are observed until the seventh day, with marked swelling of the stroma, disruption in the structure of neurons with signs of cytoplasmic swelling, which is confirmed by the data of a morphometric study, namely a reliable increase in the cytoplasm volume by 30.78 % compared to the control group of animals ($p < 0.05$). After the seventh day of observation, the stimulating effect of components of the fetoplacental complex led to the acceleration of intracellular reparative processes. The change in the number of lymphoid cells had a wave-like nature, with a significant increase in the number of macrophages until the fifth day, which was 8.07 times higher than in the control group ($p < 0.05$) that indicated the activation of the humoral link of the immune response accelerated by the introduction of cryopreserved placenta. **Conclusions.** An increase in the number of mast cells was observed until the fifth day of observation, with a significant increase in their average number, which is associated with enhanced regulation of the state of the intercellular substance in response to an alterative factor. By the end of the experiment, there was a significant decrease in the average number of mast cells due to an increased regulatory effect of components of the fetoplacental complex of cryopreserved placenta.

Keywords: trigeminal ganglion; inflammation; cryopreserved placenta; biologically active substances; macrophages; lymphocytes; mast cells; rats

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1433>

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.

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

Ефективність використання системи безперервного моніторингу глюкози для встановлення неочевидних причин гіперглікемії. Клінічний випадок

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) — це хронічне захворювання, яке потребує постійного самоконтролю рівня глікемії. Зазвичай стан компенсації вуглеводного обміну оцінюється за допомогою рівня глікованого гемоглобіну. Проте він не завжди допомагає встановити істинну причину неоптимального глікемічного контролю. Пристрої безперервного моніторингу рівня глюкози дозволяють оцінювати рівень глікемії у реальному часі та встановити неочевидні причини гіпер- та гіпоглікемії. На досягнення цільових рівнів глікемії впливають багато факторів: вік пацієнтів, тривалість ЦД, харчові звички та розлади харчової поведінки (РХП), рівень освіти, розуміння перебігу ЦД пацієнтом. Однією з причин недосягнення цільових рівнів глікемії можуть бути гіперфагічні РХП, як-от синдром нічного переїдання (СНП). Згідно з класифікацією Американської психіатричної асоціації, СНП належить до категорії «Інші уточнені розлади харчової поведінки». До діагностичних критеріїв, які включає цей синдром, належать: вживання > 25 % їжі від добового раціону після вечері або щонайменше 2 випадки на тиждень вживання їжі вночі; усвідомлення цих епізодів; та принаймні 3 із наступних ознак: ранкова анорексія; нестримне бажання їсти у проміжку між вечерою і сном або ж вночі; переконаність в тому, що вживання їжі допоможе заснути або повернутися до сну; безсоння та/або поганий настрій зранку. Поширеність СНП у загальній популяції становить 1,1 %, а у тих, хто звертається до спеціалістів із метаболічної хірургії, — 2–20 %. Наявність СНП у пацієнтів із ЦД негативно впливає на метаболічний контроль та ускладнює ведення цих пацієнтів, зокрема, вони мають вищі рівні HbA1c, артеріального тиску та індексу маси тіла порівняно з особами, які не страждають на цей РХП. У цій статті ми описуємо клінічний випадок пацієнта з незадовільним глікемічним контролем, якому був встановлений пристрій безперервного моніторингу рівня глюкози, завдяки чому у нього був діагностований синдром нічного переїдання, що дозволило змінити його лікування та досягти нормоглікемії у вечірній та нічний час.

Ключові слова: цукровий діабет; синдром нічного переїдання; безперервне моніторування рівня глюкози

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — це хронічне захворювання, яке характеризується постійною гіперглікемією внаслідок абсолютної або відносної недостатності інсуліну. Захворюваність на ЦД зростає з кожним роком. На сьогодні у світі нараховується близько 537 млн хворих на це захворювання [1].

Згідно з даними Національної служби здоров'я України, станом на грудень 2023 року кількість за-

реєстрованих пацієнтів серед дорослих і дітей із ЦД становить 1 028 824 особи, з яких 190 367 отримували інсулінотерапію. Уперше виявлено в 2023 році 223 769 хворих на ЦД [2].

ЦД — одна з головних причин ниркової недостатності, нейропатії та ампутацій нижніх кінцівок. Однак основною причиною смертності хворих на ЦД залишаються серцево-судинні ускладнення [3]. Істинна захворюваність на ЦД вища за офіційну статистику, оскільки

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Урбанович Аліна Мечиславівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alinaur@dr.com; тел.: +380 (322) 76-46-73

For correspondence: Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +380 (322) 76-46-73

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

співвідношення діагностованого та прихованого ЦД становить 1 : 3 [4].

Основною умовою для уникнення розвитку хронічних ускладнень, спричинених гіперглікемією, є компенсація ЦД. Контроль глікемії оцінюється шляхом вимірювання глікованого гемоглобіну (HbA1c), безперервного моніторингу рівня глюкози (БМРГ) та самоконтролю рівня глюкози в крові [5].

Оцінка рівня HbA1c має свої обмеження, зокрема, за умов клінічних ситуацій, які впливають на циркуляцію еритроцитів: гемолітичні та інші анемії, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, нещодавнє переливання крові, вживання препаратів, що стимулюють еритропоез, термінальна стадія хвороби нирок та вагітність. Це може призвести до розбіжностей між результатом HbA1c і справжнім середнім значенням глікемії у пацієнта. Крім того, рівень HbA1c не відображає епізоди гіпоглікемії [6]. Тому для пацієнтів із нестабільним рівнем глікемії, особливо при ЦД 1-го типу або вторинно інсулінозалежному ЦД 2-го типу, найкраще оцінювати контроль глікемії за допомогою поєднання результатів самоконтролю рівня глікемії та БМРГ.

Пристрої БМРГ вимірюють інтерстиційну глюкозу, яка добре корелює з глюкозою в плазмі крові. Існує два основні типи пристроїв БМРГ: ті, що демонструють рівень глюкози в реальному часі, та ті, що показують рівень глюкози на вимогу. Пристрої БМРГ забезпечують постійну передачу показників глюкози на смартфон чи зчитувальний пристрій, які пацієнт, його рідні або опікуни, медичні працівники можуть оцінити в будь-який момент [6].

Існують різні клінічні випадки, за яких БМРГ дозволить досягти цільових рівнів глікемії. Насамперед це корекція базисної або базис-болусної інсулінотерапії; вагітність або ж планування вагітності на тлі ЦД; лабільний перебіг ЦД з частими гіпоглікемічними станами; термінальні стадії хронічних ускладнень ЦД (ниркова недостатність, значні порушення зору, нейропатії). Крім того, БМРГ дозволяє персоналізовано підійти до лікування ЦД, провести навчання пацієнтів щодо власного захворювання та встановити неочевидні причини підвищення рівня глікемії.

На досягнення цільових рівнів глікемії впливають багато факторів: вік пацієнтів, тривалість ЦД, харчові звички та розлади харчової поведінки (РХП), рівень освіти, розуміння перебігу ЦД пацієнтом. Однією з причин недосягнення цільових рівнів глікемії можуть бути гіперфагічні РХП, як-от синдром нічного переїдання (СНП).

Згідно з класифікацією Американської психіатричної асоціації, СНП належить до категорії «Інші уточнені розлади харчової поведінки» [7]. До діагностичних критеріїв, які включає цей синдром, належать: вживання > 25 % їжі від добового раціону після вечері або щонайменше 2 випадки на тиждень вживання їжі вночі; усвідомлення цих епізодів; та принаймні 3 із наступних ознак: ранкова анорексія; нестримне бажання їсти у проміжку між вечерєю і сном або ж вночі; переконаність у тому, що вживання їжі допоможе заснути або повернутися до сну; безсоння та/або поганий настрій зранку [8].

Поширеність СНП у загальній популяції становить 1,1 %, а у тих, хто звертається до спеціалістів із метаболічної хірургії, — 2–20 % [9, 10]. Наявність СНП у пацієнтів із ЦД негативно впливає на метаболічний контроль та ускладнює ведення цих пацієнтів, зокрема, вони мають вищі рівні HbA1c, артеріального тиску та індексу маси тіла порівняно з особами, які не страждають на цей РХП [11].

Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) — це поки що єдиний затверджений метод діагностики цього РХП [8]. Проте через незначну частоту використання NEQ у рутинній практиці лікарів частота виявлення СНП залишається невисокою, а причина недосягнення цільових рівнів глікемії у пацієнтів із ЦД — невстановленою.

Мета: на прикладі цього клінічного випадку ми хочемо продемонструвати ефективність використання БМРГ для встановлення причини недосягнення компенсації ЦД.

Клінічний випадок

Пацієнт М., 54 р., звернувся зі скаргами на зниження зору, відчуття затерпання нижніх кінцівок, печіння стоп. Відомо, що хворіє на ЦД 2-го типу впродовж шести років. Як цукрознижувальну терапію застосовує метформін 2000 мг/добу, дапагліфлозін 10 мг/добу та базальний інсулін деглюдек 16 ОД/добу. Пацієнт контролював рівень глікемії за допомогою глюкометра та, з його слів, досягає встановлених цільових рівнів глікемії. Проте при дообстеженні рівень HbA1c становив 8,4 % (при цільовому < 7,0 %). Окуліст встановив діагноз «діабетична непроліферативна ретинопатія», а невропатолог — «діабетична полінейропатія II ступеня, сенсомоторна форма».

Під час детального опитування встановити істинну причину неоптимального глікемічного контролю не вдалося. Пацієнтові було запропоновано використати систему БМРГ з метою поліпшення глікемічного контролю та аналізу варіабельності його глікемії.

Було встановлено (рис. 1), що рівень глікемії значно підвищувався у пізній вечірній та нічний час упродовж усіх семи днів використання БМРГ. Час у діапазоні (TIR) становив лише 52 % (при цільовому > 70 %), а час вище від цільового діапазону — 48 %. При розпитуванні, що робить пацієнт у вечірні години, він зізнався, що кожного дня через декілька годин після вечері робить перекус, який, як він вважав, ніяк не впливає на рівень глікемії. Пацієнтові було запропоновано заповнити опитувальник NEQ, за результатами якого був встановлений діагноз СНП. З метою корекції рівня глікемії йому було рекомендовано замінити базальний інсулін деглюдек на комбінований препарат деглюдек/ліраглутид увечері. При цьому пероральну цукрознижувальну терапію не змінювали.

Через місяць після зміни цукрознижувальної терапії у пацієнта знизилася кількість епізодів переїдання та постпрандіальна гіперглікемія у вечірній та нічний час. Цього вдалося досягти завдяки додатковому використанню агоніста глюкагоноподібного пептиду-1 ліраглутиду у складі комбінованого препарату, який пригнічував апетит та нормалізував харчову поведінку.

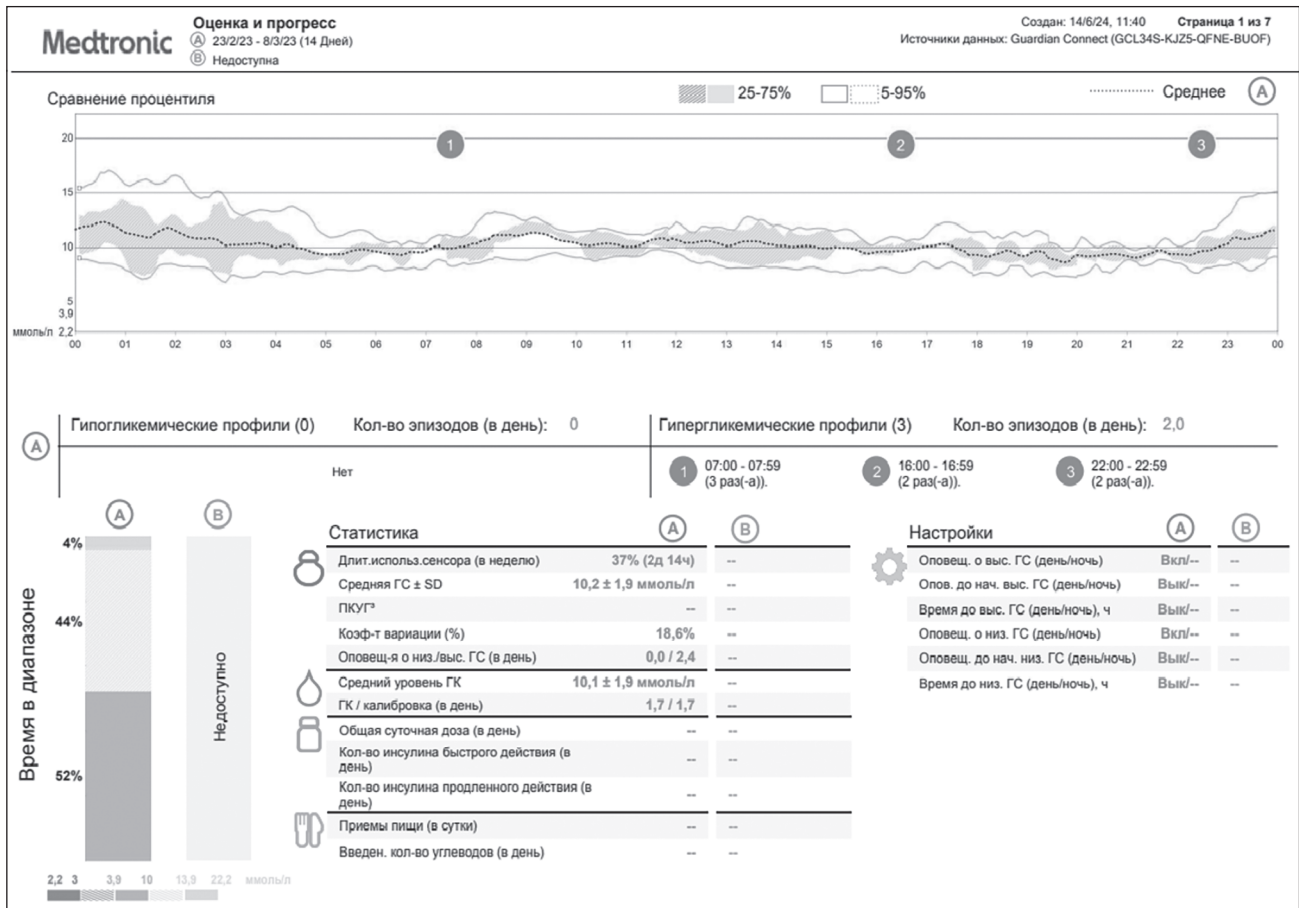


Рисунок 1. Звіт про використання пристрою БМРГ пацієнтом М.

Висновки

Існує багато неочевидних причин, які не дозволяють досягнути цільових рівнів глікемії у пацієнтів із ЦД. Оцінка компенсації ЦД лише за допомогою визначення рівня HbA1c та самоконтролю рівня глікемії глюкометром не завжди є об'єктивною. Використання БМРГ дозволяє не лише максимально точно контролювати рівень глікемії, а й підійти персоналізовано до кожного пацієнта, поліпшити розуміння перебігу ЦД та продемонструвати важливість корекції харчових звичок.

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

Внесок авторів. Урбанович А.М. — автор ідеї статті, загальне керівництво, консультація пацієнта; Ланюш Ф.В. — огляд сучасної літератури, робота з текстом, переклад.

Список літератури

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Oct;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359.

- <https://diabetesatlas.com.ua/ua/diabet-v-ukraini/>
- López-Díez R, Egaña-Gorroño L, Senatus L, Shekhtman A, Ramasamy R, Schmidt AM. Diabetes and Cardiovascular Complications: The Epidemics Continue. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Jun 3;23(7):74. doi: 10.1007/s11886-021-01504-4. PMID: 34081211; PMCID: PMC8173334.
- Pashkovska N, Tsaryk I. Latent autoimmune diabetes in adults: current data (review of literature and own data). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(3):163-172. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1384>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S111-S125. doi: 10.2337/dc24-S006. PMID: 38078586; PMCID: PMC10725808.
- Pasyechko N, Naumova L, Krytskyy T, Savchenko I. Modern methods for assessing compensation of diabetes mellitus. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;19(8):592-597. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1343>.
- Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry.* 2013 Jun;12(2):92-8. doi: 10.1002/wps.20050. PMID: 23737408; PMCID: PMC3683251.
- Schaefer LM, Crosby RD, Machado PPP. A systematic review of instruments for the assessment of eating disorders among adults. *Curr Opin Psychiatry.* 2021 Nov 1;34(6):543-562. doi: 10.1097/YCO.0000000000000746. PMID: 34475351; PMCID: PMC8645259.

9. Sayed Ahmed HA, Abo El-Ela SG, Joudeh AI, Moawd SM, El Hayek S, Shah J, Eldahshan NA. Prevalence and Correlates of Night Eating Syndrome, Insomnia, and Psychological Distress in Primary Care Patients with Obesity: A Cross-Sectional Study. *Obes Facts*. 2024;17(3):274-285. doi: 10.1159/000538341. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38484714; PMCID: PMC11149973.

10. Ivezaj V, Lawson JL, Lydecker JA, Duffy AJ, Grilo CM. Examination of night eating and loss-of-control eating following bariatric surgery. *Eat Weight Disord*. 2022 Feb;27(1):207-213. doi: 10.1007/s40519-021-01156-x. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730344; PMCID: PMC8925302.

11. Goode RW, Watson HJ, Masa R, Bulik CM. Prevalence and contributing factors to recurrent binge eating and obesity among black adults with food insufficiency: findings from a cross-sectional study from a nationally-representative sample. *J Eat Disord*. 2021 Nov 25;9(1):154. doi: 10.1186/s40337-021-00509-2. PMID: 34823600; PMCID: PMC8620158.

Отримано/Received 05.07.2024

Рецензовано/Revised 10.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2024

Стаття надрукована за підтримки «Ново Нордік» ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +380 (322) 76-46-73; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Fedir Laniush, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: lanyushfedya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0891-2082>

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

Authors' contribution. A.M. Urbanovych — the author of the article idea, general guidance, patient consultation; F.V. Laniush — review of modern literature, working with the text, translation.

A.M. Urbanovych, F.V. Laniush

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Efficacy of continuous glucose monitoring for finding unusual causes of hyperglycemia: a clinical case

Abstract. Diabetes is a chronic condition that requires constant blood glucose self-monitoring. The carbohydrate metabolism compensation is usually assessed by the level of glycosylated hemoglobin. But it does not always help reveal the true cause of poor glycemic control. The devices for continuous glucose monitoring allows to assess blood glucose level in real time and find unusual causes of hyper- and hypoglycemia. Achieving target glycemic levels is influenced by many factors: age of patients, duration of diabetes, eating habits and eating disorders, level of education, patient's understanding of the diabetes course. One of the reasons for not reaching the target levels of glycemia can be hyperphagic eating disorders, such as night eating syndrome. According to the American Psychiatric Association classification, night eating syndrome belongs to the category of "Other specified eating disorders". Diagnostic criteria in this syndrome include consumption of > 25 % of food from the daily diet after dinner or at least 2 cases per week of food consumption at

night; awareness of these episodes; and at least 3 of the following: morning anorexia, uncontrollable desire to eat between dinner and sleep or at night, conviction that eating will help you fall asleep or return to sleep, insomnia and/or bad mood in the morning. The prevalence of night eating syndrome in the general population is 1.1 %, and in those who refer to metabolic surgery specialists, it is 2–20 %. The presence of night eating syndrome in diabetes adversely affects metabolic control and complicates the management of these patients, in particular, they have higher levels of HbA1c, blood pressure and body mass index compared to individuals without such eating disorder. In this case report, we describe a patient with poor glycemic control who used continuous glucose monitor and was diagnosed with night eating syndrome that helped change management and achieve normoglycemia in the evening and nighttime.

Keywords: diabetes mellitus; night eating syndrome; continuous glucose monitoring

UDC 616.441-001.64: 616.036.86

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1429>

Afrim Zeqiraj

UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo

The effect of COVID-19 on the presentation of thyroid antibodies. Case report

Abstract. Background. In December 2019, the World Health Organization was notified about cases of pneumonia of unknown etiology originating in Wuhan, Hubei province, China. Hashimoto's thyroiditis and other thyroid disorders including Graves' disease affects almost 5 % of the general population. Hashimoto's thyroiditis is a chronic disease in which the body interprets the thyroid gland and its hormone products as threats, therefore producing special antibodies that target thyroid cells, thereby destroying them. It may present with hypothyroidism or hyperthyroidism and with or without goiter. Basic questions in the consideration of a clinical case: what is COVID-19, and health complications? What concerns are related to pain in the front of the neck? How much has COVID-19 affected the occurrence of thyroid problems? **Case report.** A 40-year-old man presented to the infectious disease clinic with a fever (37.9 °C), sore throat, body aches, and lethargy for 3 days on January 25, 2021. Due to the clinical features and the COVID-19 pandemic, a nasopharyngeal swab was used for sampling, and SARS-CoV-2 test was positive (mRNA in real time RT-PCR). On the 13th day, the patient's general condition improved, but he complained of sore throat. On re-examination, we noticed a slight tenderness in the neck in the thyroid area. On thyroid ultrasound, a heterogeneous thyroid gland with ill-defined bilateral hypoechoic areas revealed subacute thyroiditis. The same patient presented to the infectious clinic with a fever (37.1 °C), sore throat, body aches and fatigue on June 28, 2022. After 5 days, the test for SARS-CoV-2 was negative, but, after one month of recovery, blood samples were analyzed to identify the functional state of the thyroid gland, and we obtained results with high values of thyroid-stimulating hormone. **Conclusions.** COVID-19 is a new disease for which larger-scale research is still ongoing, potential complications of COVID-19 and organ involvement are still being elucidated in the literature. Pain in the front of the neck, which can be combined with the upper part of the respiratory tract, especially in the conditions of COVID-19, should not be overlooked and requires further examinations. Subacute thyroiditis is a rare complication of COVID-19 that should be considered, especially in the progression of COVID-19 and the appearance of Hashimoto's thyroiditis.

Keywords: subacute thyroiditis; subclinical hypothyroidism; COVID-19; thyroid-stimulating hormone; triiodothyronine; thyroxine; autoimmune activity; thyroid peroxidase

In December 2019, the WHO was notified about cases of pneumonia of unknown etiology originating in Wuhan, Hubei province, China [1]. The novel virus, named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was isolated on January 7, 2020 [1]. The acute respiratory disease, renamed Coronavirus disease 2019 (COVID-19), was declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020 [2].

Hashimoto's thyroiditis and other thyroid diseases including Graves' disease affect almost five percent of the

general population [3]. There are multiple risk factors for Hashimoto's thyroiditis disease including familial history of autoimmune thyroid disease, older age, iodine deficiency and European ethnicity [4]. The development of Hashimoto's thyroiditis depends on an immune defect in an individual with genetic susceptibility (80 %) in conjunction with environmental factors (20 %) [5, 6]. Approximately 50 % of cases have a family history of Hashimoto's thyroiditis disease [7].

Thyroiditis is defined as evidence of ‘intrathyroidal lymphocytic infiltration’ with or without follicular damage [8]. Hashimoto’s thyroiditis is a chronic disease in which the body interprets the thyroid glands and its hormone products triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) as threats, therefore producing special antibodies that target the thyroid’s cells, thereby destroying them. It may present with hypothyroidism or hyperthyroidism and with or without a goiter [9].

The most common cause of thyroid disorders worldwide is iodine deficiency leading to goiter formation and hypothyroidism whereas in iodine-replete areas, most persons with thyroid disorders have autoimmune disease [10]. Patients with Hashimoto’s thyroiditis, Graves’ disease and painless thyroiditis often have autoimmune activity against thyroid peroxidase (TPO) resulting in positive tests in anti-TPO antibody (anti-TPO Ab) titers. The test has its usefulness in determining the cause of primary hypothyroidism or thyroid goiter is due to Hashimoto’s thyroiditis [11].

Anti-TPO antibodies are especially helpful in the case of subclinical hypothyroidism in deciding the initiation of treatment and the duration of treatment. In patients with subclinical hypothyroidism, the presence of anti-TPO antibodies is associated with an increased risk of developing overt hypothyroidism [9].

Case report

A 40-year-old man presented to the infectious disease clinic with a fever ($37.9\text{ }^\circ\text{C}$), sore throat, body aches, and lethargy for 3 days on January 25, 2021. Throat examination and lung auscultation were normal. Initial laboratory tests after admission to the clinic showed an elevated leukocyte count of 24.5 (reference range $3.5\text{--}10 \times 10^9$), a high level of C-reactive protein (CRP) of 82 (reference range $< 6.0\text{ mg/l}$), normal hemoglobin level of 166 (reference range $115\text{--}165\text{ g/l}$) and the normal value of platelets of 302 (reference range $100\text{--}400 \times 10^9$).

All analyzes were done with Cobas e 411 analyzer (Roche Diagnostics, Germany), COBAS INTEGRA® 400 plus analyzer (Germany), IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthineers, Germany).

Due to the clinical features and the COVID-19 pandemic, a nasopharyngeal swab was used for sampling, and SARS-CoV-2 was detected positive by RT-PCR (mRNA for RT-PCR and real-time PCR) test; the drugs were prescribed according to the protocol and the patient took them regularly. On the seventh day, he presented to the emergency department with fever ($39.6\text{ }^\circ\text{C}$) and chills, sweating, fatigue, sore throat, and dry cough. Except for heart rate (over 95 beats per minute), all other vital signs were in the normal range. In laboratory tests, troponin and electrolytes were in normal values, D-dimer was 1752 (reference range $< 500\text{ ng/ml}$). Also, an X-ray of the lungs was done, which resulted in pulmonary infiltration.

On the 13th day, the patient’s general condition improved, but he complained of sore throat. On re-examination, we noticed a slight tenderness in the neck in the

thyroid area. On thyroid ultrasound, a heterogeneous thyroid gland with ill-defined bilateral hypoechoic areas revealed subacute thyroiditis (SAT). His laboratory tests revealed an elevated erythrocyte sedimentation rate of 52 (reference range $< 10\text{ mm/h}$) and CRP of 44.6 (reference range $< 6\text{ mg/l}$), but normal platelet and leukocyte counts. Thyroid function tests were: TSH 4.51 (reference range $0.27\text{--}4.20\text{ mIU/ml}$), fT_4 18.6 (reference range $12\text{--}22\text{ pmol/l}$), fT_3 6.16 (reference range $3.10\text{--}6.80\text{ pmol/l}$), anti-TPO Ab 102 (reference range $< 35\text{ IU/ml}$), anti-TG Ab 226 (reference range $< 115\text{ U/ml}$), while the values of thyroglobulin (TG), parathyroid hormone and calcitonin were normal.

Autoimmune thyroiditis, Graves’ disease, and infectious thyroiditis were followed up with thyroid function tests from the patient even after his recovery from COVID-19. Finally, given the recent COVID-19 infection, it was suspected that SAT was caused by COVID-19. 14 days after the negative test in SARS-CoV-2 (RT-PCR), SARS-CoV-2 antibodies were determined (SARS-CoV-2 IgG 244), his clinical presentation was suggestive of thyroiditis. Given his recent infection with COVID-19, the clinician suspected subacute thyroiditis caused by COVID-19. He started taking the therapy prescribed by the clinician (internist-endocrinologist): levothyroxine 25 mcg per day, selenium 200 mcg per day. After the specified time and according to WHO guidelines regarding vaccination, the patient received three vaccines (two Astra Zeneca and one Pfizer).

The same patient presented to the infectious clinic with a fever ($37.1\text{ }^\circ\text{C}$), sore throat, body aches and fatigue on June 28, 2022. Initial laboratory tests after admission to the clinic showed an elevated leukocyte count of 13.7 (reference range $3.5\text{--}10 \times 10^9$), high CRP level of 82 (reference range $< 6.0\text{ mg/l}$), normal hemoglobin level of 157 (reference range $115\text{--}165\text{ g/l}$), normal platelet value of 255 (reference range $100\text{--}400 \times 10^9$) and the value of D-dimer was normal. Due to the clinical features and the ongoing COVID-19 pandemic in our country (the third wave of the pandemic), a nasopharyngeal swab was used for sampling, and SARS-CoV-2 was detected positive by the RT-PCR test (time second infection with SARS-CoV-2), but the second time of infection with SARS-CoV-2 the health condition of the patient was much easier compared to the first infection with SARS-CoV-2, except for sore throat.

After 5 days, the test for SARS-CoV-2 was negative, but, after one month of recovery, blood samples were analyzed to identify the functional state of the thyroid gland and we obtained results with high values of TSH of 6.23 (reference range $0.27\text{--}4.20\text{ mIU/ml}$), fT_4 of 16.27 (reference range $12\text{--}22\text{ pmol/l}$), fT_3 of 5.02 (reference range $3.10\text{--}6.80\text{ pmol/l}$), anti-TPO Ab of 209 (reference range $< 35\text{ IU/ml}$), anti-TG Ab of 472 (reference range $< 115\text{ U/ml}$).

Discussion

Previous studies have shown that Hashimoto’s thyroiditis, especially thyroid autoimmune diseases, is more common in women than men [12]. Several studies have

shown that Hashimoto's thyroiditis disease has a definite genetic propensity for thyroid autoimmunity, and they run in families [13]. From a pathophysiological standpoint, previous studies examining the pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome proposed several mechanisms of thyroid organ damage that include host immune overreaction, immune deficiency related to infection, destruction of lymphocytes, inhibition of the innate immune response and direct cellular destruction with apoptosis playing a key role.

Subacute thyroiditis is primarily a clinical diagnosis supported by laboratory testing and imaging [14]. More recent studies based on SARS-CoV-2 in 2020 have shown that ACE2 expression levels were highest in the thyroid among other organs, such as the small intestine, kidneys, heart and adipose tissue, which does give insight into a plausible mechanism for the pathophysiology of thyroiditis in COVID-19 [15–17]. The clinical features are correlated with a combination of test results: elevated erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein, low TSH, elevated thyroid hormone levels (T₄ and T₃) and thyroglobulin concentrations; with an absent/low positive titer of circulating thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies [18].

Conclusions

COVID-19 is a new disease for which larger-scale research is still ongoing, potential complications of COVID-19 and organ involvement are still being elucidated in the literature. Pain in the front of the neck, which can be combined with the upper part of the respiratory tract, especially in the conditions of COVID-19 should not be overlooked and requires further examinations. Subacute thyroiditis is a rare complication of COVID-19 that should be considered especially in the progression of COVID-19 and the appearance of Hashimoto's thyroiditis.

Ethical considerations. Ethical issues (including plagiarism, data fabrication, double publication) have been completely observed by the author.

References

- Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202.
- Zaidi AK, Singh RB. Epidemiology of COVID-19. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024;202:25–38. doi: 10.1016/bs.pmbts.2023.09.002.
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Mar 30;132(3):16222. doi: 10.20452/pamw.16222.
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:82–90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Ivonne GR, Irma JE, Lorena HD, Pedro GC, Adriana CL. Hashimoto's thyroiditis in a female adolescent — case report. *Arch Clin Med Case Rep*. 2019; 3:222–7. doi: 10.26502/acmcr.96550084.
- Patrick H, Katherine L, Andrew JB. Thyroid disorders in children and adolescents: a review. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1008–19. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486.
- Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 Dec 1;104(6):609–617.
- Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Głowska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management — An Overview. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 13;23(12):6580. doi: 10.3390/ijms23126580.
- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39–51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Pankiv V, Pashkovska N, Pankiv I, Maslyanko V, Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(4):329–333. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348.
- Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 29;10:265. doi: 10.3389/fendo.2019.00265.
- Teti C, Panciroli M, Nazzari E, Pesce G, Mariotti S, et al. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res*. 2021 Apr;69(2):129–138. doi: 10.1007/s12026-021-09192-6.
- Henke K, Odermatt J, Ziaka M, Rudovich N. Subacute Thyroiditis Complicating COVID-19 Infection. *Clin Med Insights Case Rep*. 2023 Jun 19;16:11795476231181560. doi: 10.1177/11795476231181560.
- Meftah E, Rahmati R, Zari Meidani F, Khodadadi S, Chitzan-Zadeh K, et al. Subacute thyroiditis following COVID-19: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 5;14:1126637. doi: 10.3389/fendo.2023.1126637.
- Tomic AZ, Zafirovic SS, Gluvic ZM, Samardzic VS, Macvanin MT, et al. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination: Case presentation. *Antivir Ther*. 2023 Oct;28(5):13596535231208831. doi: 10.1177/13596535231208831.
- De Vincentis S, Loiacono S, Zanni E, Sueri R, Monzani ML, et al. Subacute thyroiditis in the SARS-CoV-2 era: a multicentre prospective study. *Eur Thyroid J*. 2024 Jun 24;13(3):e240083. doi: 10.1530/ETJ-24-0083.
- Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(7):1515–1527. doi: 10.1007/s42399-021-00912-5.

Received 04.06.2024

Revised 09.08.2024

Accepted 13.08.2024 ■

Information about author

Afrim Zeqiraj, Prof. Ass. Dr (Biochemistry), UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo; e-mail: afrim.zeqiraj@ubt-uni.net; <https://orcid.org/0000-0001-8145-4503>

Afrim Zeqiraj

UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo

Вплив COVID-19 на рівень антитиреоїдних антитіл. Клінічний випадок

Резюме. Актуальність. У грудні 2019 року Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила про перші випадки пневмонії невідомої етіології, що походить з міста Ухань (провінція Хубей, Китай). Тиреоїдит Хашимото та інша тиреоїдна патологія, включаючи хворобу Грейвса, вражає майже 5 % загального населення. Тиреоїдит Хашимото — хронічне захворювання, при якому організм сприймає щитоподібну залозу та її гормони як загрозу, тому виробляє антитіла, націлені на клітини залози, руйнуючи її. Він може проявлятися гіпотиреозом або гіпертиреозом із зобом або без нього. Основні питання при розгляді клінічного випадку: COVID-19 та ускладнення, що він може викликати; побоювання, пов'язані з болем у передній частині шиї; вплив COVID-19 на появу проблем із щитоподібною залозою. **Клінічний випадок.** Чоловік 40 років звернувся до інфекційної клініки 25 січня 2021 року із підвищеною температурою (37,9 °C), болем у горлі, ломотою в тілі, слабкістю впродовж останніх трьох днів. У зв'язку з клінічними ознаками та пандемією COVID-19 взято мазок з носоглотки, тест на SARS-CoV-2 був позитивний (визначення мРНК за допомогою RT-PCR у реальному часі). На 13-ту добу загальний стан хворого покращився, але залишилися скарги на біль у горлі. При повторному огляді відзначалася незначна

болочість у ділянці щитоподібної залози. При ультразвуковому дослідженні встановлено її неоднорідну структуру з нечітко вираженими двобічними гіпоехогенними ділянками, діагностовано підгострий тиреоїдит. Цей самий пацієнт звернувся до інфекційної клініки з підвищеною температурою (37,1 °C), болем у горлі, ломотою в тілі та втомою 28 червня 2022 року. Через 5 днів тест на SARS-CoV-2 був негативним, але через місяць після одужання проведено аналіз крові для визначення функціонального стану щитоподібної залози і встановлено субклінічний гіпотиреоз. **Висновки.** COVID-19 — це нове захворювання, широкомасштабні дослідження якого ще тривають, можливі ускладнення COVID-19 і ураження органів ще з'ясовуються. Біль у передній частині шиї, що може поєднуватися з болем у верхній частині дихальних шляхів, особливо в умовах COVID-19, не слід ігнорувати, потрібні додаткові обстеження. Підгострий тиреоїдит є рідкісним ускладненням COVID-19, яке слід враховувати, особливо при прогресуванні COVID-19 і наявності підвищеного титру антитиреоїдних антитіл.

Ключові слова: підгострий тиреоїдит; субклінічний гіпотиреоз; COVID-19; тиреотропний гормон; трийодтиронін; тироксин; автоімунна активність; тиреоїдна пероксидаза



«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я